



# BOLETÍN

## DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

AÑO XIV

NÚMERO 1 (Trimestral)

2006

Autoras: Peiró Callizo, M\* y Casado Casuso, S\*\*.

### SUMARIO

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS:

Introducción: pág 1

Tratamiento no farmacológico: pág 2

Tratamiento farmacológico:

Clasificación: pág 3

Medicamentos de acción rápida: pág 3

Medicamentos de acción lenta: pág 6

Recomendaciones generales: pág 9

Bibliografía: pág 10

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS

#### INTRODUCCIÓN

La **artrosis u osteoartritis (OA)** es una patología articular degenerativa caracterizada por la alteración inicial de la integridad del cartílago y hueso subcondral y posteriormente del resto de las estructuras articulares.

Puede afectar a cualquier articulación, preferentemente mano, rodilla, cadera y columna vertebral, siendo la artrosis de rodilla la más frecuente.

Las causas últimas de desarrollo de la artrosis no están concretamente establecidas, aunque sí existen una serie de **factores de riesgo**, que pueden clasificarse en:

- **No modificables:** factores genéticos, sexo femenino, edad.
- **Modificables:** Obesidad (Índice de masa corporal (IMC)  $>30 \text{ kg/m}^2$ ), actividad laboral, práctica de deporte profesional, traumatismos previos.

El **diagnóstico** se establece sobre la base de las manifestaciones clínicas y de la presencia de alteraciones artrósicas en las radiografías. Cabe destacar **la gran disparidad entre la gravedad que sugieren las imágenes radiológicas y los síntomas o la capacidad funcional.**

**Clínicamente** se manifiesta por dolor, limitación de la movilidad, crujidos, deformidad y ocasionalmente inflamación articular. Tiene un curso muy lento y con periodos de reagudización.

La artrosis es la **enfermedad reumática más frecuente** y una de las principales causas de incapacidad funcional y de deterioro de la calidad de vida.

La artrosis es una enfermedad degenerativa que afecta las articulaciones, siendo la artrosis de rodilla la más frecuente.

El abordaje terapéutico de la artrosis engloba medidas farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas.

Este boletín tiene por objeto revisar las principales medidas farmacológicas y no farmacológicas empleadas, así como el efecto de las mismas en el control del dolor, mejora de la función articular y retraso de la progresión de la enfermedad.

\* Sº Reumatología Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. \*\* Sº Farmacia Gerencia de Atención Primaria Santander-Laredo.

Los resultados del estudio EPISER<sup>(1)</sup>, realizado por la Sociedad Española de Reumatología para estimar la prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta española, mostraron que la prevalencia de la artrosis sintomática era del 10 al 15% (2 mujeres: 1 varón).

Es la mayor causa de disfunción y dolor en población mayor de 65 años y, en una población cada vez más longeva, supone un importante gasto sanitario, parte del cual es debido a las artroplastias (la OA es la causa del 80% de todas las prótesis totales de cadera y rodilla<sup>(1)</sup>). De ahí la importancia de la prevención primaria, reduciendo los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, o secundaria, evitando la progresión de la OA establecida.

## TRATAMIENTO

**El objetivo del tratamiento de la artrosis es la prevención de la pérdida de función articular, la mejoría o preservación de la calidad de vida y, sobre todo, la analgesia.**

En el tratamiento de la OA se distinguen 3 tipos de intervención:

- no farmacológica
- farmacológica y
- quirúrgica

En este boletín sólo se revisará el tratamiento no quirúrgico de la OA.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

**Es, probablemente, la parte más importante del manejo de la enfermedad a lo largo de toda su evolución.**

**Además, las medidas farmacológicas son más efectivas cuando se combinan con medidas no farmacológicas.**

## EDUCACION DEL PACIENTE

Como en toda enfermedad crónica, la educación del paciente es esencial para que éste asuma cambios en sus hábitos, en la actividad laboral y deportiva y para que aprenda a utilizar racionalmente los medicamentos. Asimismo, es importante informarle de las características benignas de la

enfermedad y de su lenta evolución, evitando situaciones de ansiedad<sup>(2)</sup>.

## PÉRDIDA DE PESO

La obesidad es, después de la edad, un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la OA de rodilla bilateral<sup>(3)</sup> (la pérdida de 5 kg puede reducir la incidencia de artrosis de rodilla hasta en un 50%) y para la progresión de la artrosis de cadera<sup>(4)</sup>. En la OA de rodilla establecida, la pérdida de peso disminuye el dolor. Asimismo la obesidad se correlaciona con una mayor debilidad del cuádriceps favorecedora de una mayor progresión de la OA de rodilla.

Se han realizado diversos ensayos para evaluar los efectos de la pérdida de peso en la artrosis. Así, en el **ADAPT**<sup>(5)</sup> (Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial) se observó que en pacientes con IMC > 28 Kg/m<sup>2</sup> y con artrosis de rodilla, el grupo que combinaba ejercicio físico y dieta para perder peso presentaba una menor incidencia de dolor, un mejor estado funcional y una mayor movilidad que cualquiera de las dos actuaciones por separado.

## EJERCICIO

Los datos actuales sugieren que en la OA de rodilla la debilidad muscular del cuádriceps influye en la sintomatología dolorosa, la discapacidad y la progresión del daño articular. Se ha demostrado en diversos ensayos clínicos randomizados doble ciego el beneficio (tamaño del efecto pequeño a moderado) del ejercicio aeróbico y de potenciación muscular en el alivio sintomático de la OA de rodilla además de su efecto positivo sobre la depresión, ansiedad, propiocepción y capacidad funcional<sup>(6,7)</sup>.

## INSTRUMENTOS DE APOYO

En las recomendaciones de la Sociedad Americana de Reumatología<sup>(8)</sup>, se incluyen el uso de bastón en la mano contralateral a la rodilla o cadera afectada para reducir la sobrecarga articular y aliviar el dolor. Las plantillas también tienen una función "protectora" de las articulaciones.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Es conveniente recordar que el uso de medidas farmacológicas debe siempre asociarse al cumplimiento de las medidas no farmacológicas, pues su combinación mejora sustancialmente el manejo clínico de los síntomas.

El dolor en la OA resulta de la suma de los estímulos periféricos derivados de los

desarreglos estructurales, de la generación de mediadores locales de inflamación y de las alteraciones centrales asociadas al dolor crónico.

El *American College of Rheumatology* <sup>(8)</sup> y la *European League Against Rheumatism* (EULAR)<sup>(9)</sup> clasifican el tratamiento farmacológico de la artrosis en dos grupos:

### CLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA ARTROSIS:

#### ◆ Medicamentos que modifican la sintomatología: SMOADS (*Symptom Modifying Osteoarthritis Drugs*):

##### ● Medicamentos de acción rápida:

- Analgésicos
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tópicos y sistémicos
- Glucocorticoides intraarticulares

##### ● Medicamentos de acción lenta: SYSADOA (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*)

- Condroitín sulfato
- Sulfato de Glucosamina
- Diacereína
- Acido hialurónico intraarticular

#### ◆ Medicamentos modificadores de la enfermedad artrósica: DMOADS (*Disease Modifying Osteoarthritis Drugs*)

En la actualidad 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.

## MEDICAMENTOS DE ACCION RÁPIDA

### PARACETAMOL

El paracetamol ha demostrado su eficacia en el tratamiento sintomático del dolor en la OA leve moderada, y es seguro a largo plazo. Dos metanálisis recientes<sup>(10,11)</sup> concluyen que en estudios a corto plazo, paracetamol es inferior a los AINEs en la reducción del dolor en reposo y al caminar, en pacientes con OA grave.

Es un medicamento seguro siempre que no se supere la dosis de 4 g al día. Su toxicidad

hepática es dosis dependiente y puede aparecer sobre todo en caso de alcoholismo crónico, hepatopatía y desnutrición.

Respecto a su posible interacción con los anticoagulantes orales o su relación con la nefropatía por analgésicos no hay ningún estudio concluyente y generalmente se prefiere paracetamol a un AINE en pacientes que toman anticoagulantes orales.

El paracetamol, por tanto, figura en las principales guías de tratamiento de la OA como **fármaco de primera elección** para el control del dolor, y en los pacientes que no responden a este tratamiento se puede indicar el tratamiento con un AINE<sup>(8,9)</sup>.

## ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Existen muy pocos ensayos de calidad que avalen el uso de **opioides débiles** (tramadol, codeína) en la artrosis y la mayoría son de corta duración. Las guías de tratamiento de la artrosis los consideran como una alternativa para aquellos pacientes que no toleran, está contraindicado o es ineficaz el tratamiento con paracetamol y/o AINEs<sup>(8,9)</sup>. Este tipo de analgésicos puede administrarse como tratamiento único pero en general se combina con el paracetamol o con antiinflamatorios obteniéndose un efecto sinérgico<sup>(12,13)</sup> en cuanto a alivio del dolor permitiendo reducir la dosis de AINE<sup>(14)</sup>.

En muy pocos casos, generalmente artrosis muy avanzadas y muy sintomáticas pendientes de ser intervenidas, se puede llegar al tercer escalón de la OMS (**opioides mayores**) y utilizar preparaciones transdérmicas de fentanilo o buprenorfina<sup>(15,16)</sup>. Sin embargo, los potenciales efectos secundarios y sobre todo la tolerancia y dependencia a esta clase de fármacos limita su uso en la artrosis a situaciones excepcionales.

## ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

La utilización de los AINE en la artrosis se basa no sólo en su capacidad analgésica sino también en su acción antiinflamatoria dado que en la OA existen fases en que los fenómenos inflamatorios son importantes componentes de su fisiopatología y clínica.

Los AINE ejercen su efecto antiinflamatorio y analgésico principalmente inhibiendo la actividad de las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas. Según actúen preferentemente sobre una u otra isoenzima podemos clasificar los AINEs en dos tipos: Inhibidores no selectivos de las isoenzimas COX (todos los AINEs tradicionales) e inhibidores selectivos de la COX-2 o COXIBs.

Se ha demostrado en ensayos controlados con placebo su eficacia en el alivio del dolor artrósico, sin diferencias entre los distintos AINEs, incluido los COXIBs. También hay evidencia de su superioridad analgésica respecto a paracetamol<sup>(10-12)</sup>, aunque por su perfil de seguridad, todas las guías clínicas

sitúan el grupo de los AINEs como alternativa al paracetamol<sup>(7,8)</sup>.

En cuanto a la elección del AINE a utilizar, no existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia de uno u otro, pero puede haber variaciones en las respuestas individuales. La elección, por tanto, debe ser individualizada según las patologías concomitantes que padezca el enfermo, la medicación que esté recibiendo y los factores de riesgo de sufrir evento gastrointestinal grave.

## SEGURIDAD

El tipo predominante de isoenzima COX inhibido por un AINE determina gran parte de su perfil de toxicidad, es decir sus efectos adversos gastrointestinales, renales, alteración de la hemostasia y cardiovasculares.

### Efectos secundarios renales y cardiovasculares:

En pacientes especialmente vulnerables (nefrópatas, cardiópatas, diabéticos, cirróticos, hipertensos o tratados con diuréticos) los AINEs convencionales y los COXIBs pueden agravar o desencadenar una insuficiencia renal, edemas, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperpotasemia e hiponatremia<sup>(17)</sup>.

El incremento del riesgo cardiovascular asociado al consumo de rofecoxib<sup>(18)</sup>, que ha motivado su retirada del mercado, así como la nota informativa de la Agencia Europea de medicamentos (EMA), que concluye que existe un riesgo incrementado de reacciones adversas cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) asociado al uso de medicamentos incluidos en el grupo de los COXIB, ha provocado que éstos estén contraindicados en pacientes con enfermedad arterial periférica, enfermedad isquémica cardíaca, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular; y deban utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular<sup>(19)</sup>.

### Efectos secundarios digestivos:

Hasta un 36% de los pacientes en tratamiento con AINE (incluidos los COXIB), presenta dispepsia<sup>(20)</sup>. Se estima que un 2-4% de los pacientes tratados con AINE durante un año presentará una complicación ulcerosa grave<sup>(21)</sup>.

Estos acontecimientos adversos digestivos graves dependen principalmente de la **dosis**

utilizada así como la **duración del tratamiento**, y están relacionados con otros **factores de riesgo** del paciente como la edad, comorbilidad, uso concomitante de corticoides orales, antecedentes de enfermedad ulcerosa, infección por *Helicobacter Pylori* y la anticoagulación<sup>(22)</sup>.

Los COXIB tienen mejor perfil de seguridad en cuanto a acontecimientos digestivos altos graves (perforación, hemorragia, estenosis). Sin embargo, el incremento del riesgo cardiovascular asociado a este grupo de medicamentos (celecoxib, parecoxib y etoricoxib), limita su uso, optando por reducir el riesgo en pacientes con elevado riesgo de patología gástrica con la asociación de misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a un AINE no selectivo<sup>(23,24)</sup>.

En pacientes que toman ácido acetilsalicílico a dosis bajas, si se asocia otro AINE, el riesgo de hemorragia digestiva se multiplica por 3 ó 4<sup>(25)</sup>.

#### **Efectos sobre la actividad plaquetaria:**

Por otro lado, se sabe que en personas que precisen antiagregación para profilaxis cardiovascular, los AINE convencionales y, por supuesto los COXIB, no la proporcionan. En caso de prescribir un AINE, debe mantenerse el tratamiento con ácido acetilsalicílico.

## **TRATAMIENTOS TÓPICOS**

### **AINEs tópicos**

Un metanálisis reciente<sup>(26)</sup> que incluye 13 ensayos, concluye que los AINE tópicos son más eficaces que placebo en el alivio del dolor y mejoría en la funcionalidad **sólo durante los dos primeras semanas de tratamiento**; transcurrido ese tiempo, no se encuentran diferencias.

Faltan ensayos clínicos de calidad en los que se compare el mismo agente antiinflamatorio administrado vía tópica frente a la vía oral o frente a paracetamol, por lo que se desconocen las ventajas de estos fármacos sobre estas alternativas.

Por ello, su utilización puede ser una alternativa en procesos localizados con dolor leve-moderado cuando hay intolerancia a la medicación por vía sistémica o control inadecuado del dolor.

### **Capsaicina tópica**

Su eficacia en el alivio del dolor, en comparación con placebo, ha sido evaluada en un metanálisis<sup>(27)</sup> de tres ensayos clínicos, dos en pacientes con artrosis y otro en pacientes con dolor lumbar crónico no específico. A las cuatro semanas se observó un beneficio relativo en el manejo del dolor. No hay ensayos que comparen la capsaicina con los AINEs tópicos ni con otros tratamientos. Los autores del metanálisis concluyen que el tratamiento podría ser de moderada utilidad para aquellos pacientes que no responden o son intolerantes a otros tratamientos.

Requiere 3-4 aplicaciones al día. Como efecto secundario destaca la sensación de calor intenso y enrojecimiento local durante los primeros días de tratamiento.

## **CORTICOIDES INTRAARTICULARES**

Su utilización es recomendada en las guías de manejo de la OA tanto europeas como norteamericanas<sup>(7,8)</sup>. Conviene recordar que los corticoides orales no están indicados en el tratamiento de la artrosis.

Las infiltraciones intraarticulares con corticoides se practican principalmente en rodilla y pueden ser útiles en caso de persistir un dolor articular a pesar del tratamiento antiinflamatorio, sobre todo si hay signos de inflamación, o en brotes de artritis en el seno de una artrosis en que los AINE están contraindicados. Por supuesto siempre que previamente se descarte la presencia de infección articular previamente. Su eficacia en el alivio del dolor y mejora de la función articular es superior a placebo, aunque, en general dura menos de un mes<sup>(28)</sup>.

Una revisión reciente del uso intrarticular de medicamentos en esta patología<sup>(29)</sup> indica que los corticoides deberían restringirse para el tratamiento a corto plazo en los brotes inflamatorios de artrosis de rodilla.

## MEDICAMENTOS DE ACCION LENTA (SYSADOA)

Son un grupo de medicamentos capaces de modificar lentamente los síntomas de la artrosis, mejorando el dolor y los síntomas funcionales aproximadamente **unas 6 semanas después de iniciar el tratamiento. Sus efectos, además, pueden prolongarse entre uno a tres meses después de la supresión del tratamiento (efecto “carry over”)**.

Se han estudiado principalmente en la **OA de rodilla**.

Los principales estudios han evaluado su eficacia en la reducción de la sintomatología (**eficacia sintomática**).

Algunos ensayos clínicos más a largo plazo han evaluado además la capacidad de interferir en el proceso de deterioro articular y por tanto actuar como verdaderos fármacos modificadores de la enfermedad (**eficacia estructural**).

No obstante, no hay un consenso general respecto a la recomendación de su uso con fines sintomáticos y, aún menos, como fármacos modificadores de la enfermedad, debido a **problemas metodológicos de los principales ensayos clínicos realizados con los distintos SYSADOA**. Son escasos los estudios realizados sin patrocinio de la industria farmacéutica interesada, reducido el número de pacientes incluidos o breve la duración del ensayo en una enfermedad tan prevalente y de curso tan lento. Los mejores resultados se han obtenido con ensayos pequeños y de baja calidad metodológica, mientras que la eficacia ha sido menor en los ensayos de mejor calidad y de mayor tamaño muestral. Los criterios de selección de pacientes de determinados ensayos clínicos (pacientes no obesos, sin inflamación articular, con OA leve o moderada, sin medicación previa), dificulta la extrapolación de los resultados a la práctica clínica. Además, en cuanto a la medición de cambios estructurales, no hay acuerdo sobre la fiabilidad de las medidas de deterioro articular utilizadas. De hecho, 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

mejoría implica preservación del cartílago; si bien existen problemas en la estandarización de la medida, así como determinar qué cambio en el estrechamiento articular sería clínicamente relevante.

Los resultados recientemente publicados del **estudio GAIT<sub>(30)</sub>** (Glucosamine/condroitin Arthritis Intervention Trial), un estudio multicéntrico de financiación pública, con 1.583 pacientes randomizados controlado con placebo y con celecoxib, que evalúa la eficacia del la glucosamina, el condroitín sulfato y la asociación de ambos en la artrosis de rodilla, reavivan esta polémica al no detectar diferencias significativas en el alivio del dolor entre los SYSADOA y el placebo en los pacientes con un dolor leve; únicamente, en el grupo con una sintomatología dolorosa moderada a intensa se detecta una mejoría estadísticamente significativa con el tratamiento combinado con condroitin sulfato y sulfato de glucosamina.

### CONDROITIN SULFATO (CS)

El condroitin sulfato (CS) 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.

#### Eficacia sintomática

Aunque no existe una uniformidad en los resultados de los distintos ensayos clínicos, varios metanálisis<sup>(31,32)</sup> evidencian la eficacia del CS en analgesia, mejora funcional y ahorro en la ingesta de analgésicos y AINE. En el último metanálisis publicado<sup>(33)</sup> en el que se incluyen 8 ensayos clínicos con un total de 755 pacientes con artrosis de rodilla se concluye que la probabilidad de respuesta clínica fue mayor en el grupo del CS comparado con placebo.

#### Eficacia estructural

Respecto a su capacidad de reducir el deterioro del espacio articular, aunque tampoco hay unanimidad, se dispone de varios ensayos aleatorizados, controlados y doble ciego en los que se observan diferencias significativas a favor del CS. En un ensayo con 120 pacientes con OA de rodilla asignados aleatoriamente a CS 800 mg/día durante 2 periodos de 3 meses en un año y placebo, se observó un deterioro radiológico significativamente menor en los tratados con CS<sup>(34)</sup>. En un metanálisis se le atribuye una

eficacia similar al SG sobre el dolor y la función, pero no consideran que haya datos para analizar su capacidad modificadora de la OA<sub>(35)</sub>. En un estudio reciente realizado sobre 300 pacientes con OA rodilla, randomizado doble ciego comparado con placebo, se observa en radiografías seriadas durante 2 años un deterioro del espacio articular significativamente menor en el grupo tratado con CS en comparación con el grupo tratado con placebo<sub>(36)</sub>. Sin embargo, no se encuentran diferencias significativas respecto a placebo sobre el dolor y funcionalidad articular.

En cuanto a **seguridad del medicamento**, condroitin sulfato por lo general, es bien tolerado.

## **SULFATO DE GLUCOSAMINA**

El sulfato de glucosamina (SG) es un aminomonosacárido que se produce de forma natural en el ser humano. Es un sustrato fundamental para la biosíntesis de los proteoglicanos del cartílago.

### **Eficacia sintomática**

Los primeros datos de eficacia en el tratamiento sintomático de la artrosis proceden de diversos ensayos clínicos con SG frente a placebo en artrosis de rodilla que han sido revisados de forma sistemática en un metanálisis<sub>(31)</sub> que concluye que SG compuesto tiene un efecto beneficioso moderado sobre los síntomas.

En cambio, en el último metanálisis de 8 ensayos clínicos randomizados que comparan la glucosamina con placebo no se detecta diferencia significativa en la eficacia como tratamiento sintomático<sub>(36)</sub>.

### **Eficacia estructural**

En cuanto a eficacia a largo plazo como modificador de estructuras, se han publicado dos ensayos clínicos en 212 y 202 pacientes no obesos, respectivamente con artrosis de rodilla cuya variable principal ha sido la amplitud del espacio intrarticular en la radiografía a los 3 años de tratamiento<sub>(37,38)</sub>, que coinciden en mostrar una menor disminución de la anchura del espacio articular, con significación estadística, en los pacientes tratados con SG comparados con los del grupo control que recibieron placebo. Así, la cuestión fundamental que plantean estos estudios, como hemos comentado anteriormente, es la fiabilidad de los resultados

en cuanto a la metodología de los ensayos clínicos, así como la determinación de los mismos en cuanto a relevancia clínica.

En cuanto a **seguridad del medicamento**, la tolerancia en general es buena y sólo se han descrito algunos efectos adversos gastrointestinales menores. Se desconoce su seguridad a largo plazo (más de tres años).

## **DIACEREINA**

La diacereína tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas y actúa inhibiendo la síntesis de metaloproteasas y de la interleukina-1.

### **Eficacia sintomática**

Son escasos los ensayos que evalúen su eficacia sintomática en la OA de la rodilla. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 4 meses de duración, 100mg de diacereína muestran una eficacia significativa en el alivio del dolor y de la rigidez articular<sub>(39)</sub>. Sin embargo, a más largo plazo, un estudio en artrosis de rodilla de 1 año de duración, comparado con ácido hialurónico y placebo<sub>(40)</sub>, y otro en artrosis de cadera de 3 años, comparado con placebo, no observan diferencias en el alivio del dolor<sub>(41)</sub>. Por lo tanto, con estos datos **no se puede considerar la diacereína eficaz en el tratamiento sintomático de la OA de rodilla y cadera.**

### **Eficacia estructural**

Su capacidad para frenar la progresión radiológica de la OA ha sido estudiada en la OA de cadera en un ensayo clínico doble ciego en que aleatoriamente se trató 507 pacientes con diacereína o con placebo durante tres años<sub>(41)</sub>. En los pacientes que completaron este estudio, se observó una discreta pero significativa diferencia en la reducción del espacio radiológico a favor del fármaco evaluado. El número de artroplastias realizadas fue menor pero sin alcanzar la significación estadística en los individuos tratados con diacereína. El elevado porcentaje de pérdidas durante el ensayo dificulta el análisis e interpretación de los resultados.

En cuanto a **seguridad del medicamento**, el principal efecto adverso de diacereína es la diarrea, que ha provocado el abandono de un alto número de pacientes en los ensayos. Este efecto es limitado en el tiempo y dosis dependiente.

## INYECCIONES INTRAARTICULARES DE ÁCIDO HIALURÓNICO

El uso de ácido hialurónico (AH), un componente importante del líquido sinovial, se ha fundamentado en la menor viscosidad del líquido articular en la OA y el potencial beneficio de una viscosuplementación, además de su capacidad de estimular la síntesis de ácido hialurónico y de sus propiedades antiinflamatorias. Se dispone de dos tipos de preparados de AH: de bajo peso molecular y de alto peso molecular; considerándose este último algo más eficaz.

En cuanto a su eficacia en la mejoría del dolor y de la función articular hay diversos metanálisis con resultados discrepantes. En dos meta-análisis de ensayos clínicos en OA de rodilla, el AH comparado con placebo produjo una reducción del dolor estadísticamente significativa, aunque de importancia clínica cuestionable y sin mejoría de la función articular<sup>(42,43)</sup>. Esto contrasta con otro metanálisis que halla diferencias significativas favorables al AH respecto a placebo<sup>(44)</sup>. Existe la impresión de una sobreestimación de su eficacia ya que en ensayos con mayor número de pacientes no se confirma la ventaja del AH respecto al placebo<sup>(45)</sup>.

No hay datos concluyentes sobre su capacidad de modificar la evolución de la artrosis de rodilla. En conclusión, es un **tratamiento caro que requiere una inyección intraarticular semanal de AH durante 3 a 5 semanas, en el que la discreta mejoría se aprecia a los 2 meses y no persiste más de 4 meses.**

### INDICE ANUAL:

Boletín N°1: Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la artrosis

## SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

### COMITE DE REDACCIÓN :

GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA  
DE LOS SECTORES:  
TORRELAVEGA-REINOSA  
SANTANDER-LAREDO

### REDACCIÓN

Avenida del Besaya s/n  
Teléfono: 83 50 50 Fax: 89 81 80  
39300 TORRELAVEGA  
Avda. Cardenal Herrera Oria s/n  
Edificio anexo a la Residencia Cantabria  
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04  
39011 SANTANDER

ISSN: 1576-8295

Dep Legal: SA 165-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

## RECOMENDACIONES GENERALES ACERCA DEL MANEJO DE LA ARTROSIS (OA):

- Actualmente no existe un tratamiento curativo de la OA. El abordaje de la enfermedad se basa en medidas no farmacológicas y farmacológicas.
- Las **medidas no farmacológicas** son vigentes en todas las etapas de la enfermedad.
- El **tratamiento de primera elección es el paracetamol** excepto en casos en que la manifestación de la OA sea un episodio de inflamación articular o que el dolor y la incapacidad funcional sean muy intensos.
- La asociación de paracetamol con AINE o con opiáceos débiles es adecuada por su potenciación de la eficacia y reducción de efectos secundarios.
- El **tratamiento farmacológico de la OA no es un tratamiento crónico**, sino que debe administrarse según sintomatología, no teniendo sentido mantenerlo en periodos de escasa expresividad clínica.
- Respecto a la **utilización de AINE:**
  - Ningún AINE es más eficaz que otro, pero hay una gran variabilidad interpersonal .
  - No deben utilizarlos nunca en asociación ya que no se aumenta la eficacia y sí la toxicidad.
  - Tener siempre presente su toxicidad en población especialmente susceptible (ancianos, polimedicación, alto riesgo cardiovascular,..)
  - Utilizar siempre la menor dosis eficaz, el menor tiempo posible. Las complicaciones gastrointestinales graves son dosis dependientes.
  - Es preferible un AINE de vida media corta (si va a haber un buen cumplimiento del tratamiento) por su menor toxicidad digestiva.
  - Los COXIB se deberían restringir a:
    - población con elevado riesgo de complicación ulcerosa grave (siempre que se haya tratado el *Helicobacter Pylori* antes y se asocie un IBP) y sin ningún factor de riesgo cardiovascular.
    - Casos de hipersensibilidad a la aspirina y AINE, sin otras contraindicaciones para este grupo de fármacos, y recomendados por un alergólogo.
  - La dispepsia no es menor con los COXIB.
  - En pacientes que toman ácido acetilsalicílico a dosis bajas para prevención cardiovascular, deben mantenerlo mientras toman AINE (convencional o selectivo) por su artrosis.
  - Los tratamientos tópicos han mostrado una eficacia limitada en la OA y su efecto se limita a largo plazo.
- Respecto a la **utilización de SYSADOA (Medicamentos de acción lenta):**
  - Glucosamina y condroitin sulfato son los fármacos con más ensayos clínicos publicados. Han demostrado eficacia sintomática principalmente en artrosis de rodilla leve-moderada en pacientes no obesos.
  - La relación existente entre los cambios estructurales y el dolor, la funcionalidad o la evolución de la enfermedad no se conoce todavía.
  - Queda por aclarar la idoneidad de la medida de la progresión radiológica para evaluar la evolución de la enfermedad.
  - No hay suficiente base científica para considerarlos como verdaderos medicamentos modificadores de la evolución de la enfermedad artrósica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona Ortells L. Epidemiología de la Artrosis. En: Manual S.E.R de la Artrosis. 1ª edición. 2002
2. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Hanna MP, Mefi CA. Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self care education for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*;42:1267-73.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, Levy D. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1500-5.
4. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Sangha O, Liang MH, Grodstein F. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med* 2003;114:93-8
5. Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevieck E, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet and Activity : Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1501-10.
6. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, Wolinsky FD. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997; 127:97-104.
7. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(3367): 752-5.
8. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RV, Schnitzer TJ. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. *Arthritis Rheumatism*.2000;43:1905-15
9. Jordan KM, Arden KM, 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
10. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (Acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:901-7
11. Lee C, Straus, W.L., Balshaw R. et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):746-754.
12. Emkey R, Rosenthal N, Shu-Chen W, Jordan D, Kamin M, for the CAPPS-105 study group efficacy and safety of Tramadol/Acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy in subjects receiving a COX-2 non-steroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:150-6
13. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45
14. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. A randomised, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*.1999; 42:1370-7
15. Le Loet X, Pavelka K, Bjerneboe O, Herrero-Beaumont G, Richarz U. Benefits of transdermal Fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip : an open label study to assess pain control. *Curr Med Res Opin* 2004 Dec, 20(12):1967-77
16. Radbruch L. Buprenorphine TDS: use in daily practice, benefits for patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;133:19-22
17. Whelton A. Nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106Suppl5B:13-24
18. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVE) trial Investigators. Cardiovascular events associated with Rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352:1092-102
19. Nota Informativa 12/2005 : Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 : Riesgo cardiovascular. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
20. Strauss WL, Offman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):1951-8
21. Singh G, Ramey DR,. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl):8-16
22. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96
23. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl J. Med* 1999;340:1888-99
24. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10
25. Lanasa A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343: 834-9
26. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-329
27. Masson L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuery HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328:991-994.
28. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004; 328:869).
29. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatment in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:478-482.

30. Clegg DO, Reda DJ, Harris C et al. Glucosamine, Chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808
31. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Nelson DT. Glucosamine and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a quality systematic quality assessment and meta-analysis *JAMA* 2000;283:1469-75.
32. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:205-11
33. Richey F, Bruyere O, Ethgen O et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and Chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163:1514
34. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, Devathairel F, Phipps M, Maileux e et al. T. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate : a one year, randomized, double blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269-276
35. Michel BA, Stucky G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P et al. Chondroitin 4 and 6 Sulfate in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:779-86
36. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al.. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane database Syst Rev* 2005;2:CD002946
37. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune F, Bruyere O et al. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6
38. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova 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;162:2113-2123
39. Pelletier JP, Yaron M, Haroui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D et al. efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2339-48
40. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P et al. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in 1 year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1611)
41. Dougados M, Nguyen m, Berdah I, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. 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)
42. Lo Gh, La Valley M, McAlindon T, Nelson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290:3115
43. Arrich J, Piribauer F, Mad P et al. Intra-articular Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005;172:1039.
44. Whang CT, Lin J, Cang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg.* 2004 ;84 :538-45.
45. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD005321.