

Medicamentos de acción lenta en el tratamiento de la osteoartritis de cadera, rodilla y mano

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Óscar Uribe Uribe¹, Luis Fernando Pinto Peñaranda²,
José Fernando Molina Restrepo³, Luis Alberto Ramírez Gómez⁴

Sulfato de glucosamina

La glucosamina es un aminomonosacarido que es componente de casi todos los tejidos incluyendo el cartílago, se describe como el “ladrillo” que construye los glucosaminoglicanos, los proteoglicanos y el ácido hialurónico.

El Sulfato de glucosamina se ha caracterizado como un medicamento de acción lenta para el tratamiento de la osteoartritis. Se absorbe un 12% en el intestino, no se conoce por completo su mecanismo de acción. Posee un efecto antiinflamatorio in vitro que sugiere que puede tener un papel benéfico en la respuesta metabólica del cartílago, no se ha demostrado en vivo un efecto de condroprotección¹. En una revisión sistemática de la colaboración Cochrane se analizaron 12 estudios aleatorizados controlados realizados entre 1980 y 1998¹. Se evaluó la eficacia y la toxicidad del medicamento en un total de 1460 pacientes con una edad promedio de 62 años, con una duración promedio del tratamiento de 6,25 semanas.

El 72% de los pacientes eran mujeres; la dosificación diaria fue de 1.500 mg por vía oral o 400 mg parenteral administrada diariamente o 2 veces por

semana. En nueve estudios se evaluó rodilla. El perfil de seguridad fue excelente de 1486 pacientes, 48 presentaron algún efecto adverso atribuido a la glucosamina y 7 la descontinuaron por este motivo. Los autores dan a entender su eficacia en el alivio del dolor pero no muestran datos concretos al respecto. *Nivel de Evidencia I, Grado de recomendación A.*

En cuanto a eficacia se destaca el estudio de Reginster y cols. Un trabajo prospectivo, placebo controlado a 3 años en el cual se aleatorizan 212 pacientes con osteoartritis de rodilla a un tratamiento con sulfato de glucosamina oral 1.500 mg por día o placebo. Se midió al inicio y al finalizar el estudio el espacio femoro tibial interno mediante análisis de imagen digital. Los síntomas se evaluaron cada cuatro meses mediante el índice Womac.

Los datos se analizaron en forma separada por análisis por protocolo o por intención de tratar. En los pacientes tratados con placebo se demostró una reducción en el espacio femoro tibial de 0,08 - 0,1 mm/año. No se observó disminución del espacio en el grupo glucosamina².

Este estudio sugiere que el sulfato de glucosamina podría ser un posible agente modificador de la enfermedad. *Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.*

Sin embargo se plantean varios interrogantes aún:

1. ¿Es la ruta de administración importante en términos de eficacia?

1. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Titular de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín.
2. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor de Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana – Medellín.
3. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana- Medellín.
4. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Titular de Medicina. Universidad de Antioquia – Medellín

2. ¿Cuál es la dosis más efectiva?
3. ¿Las diferentes preparaciones varían respecto a la eficacia?
4. ¿Es condroprotectora?
5. ¿Cuál es el mecanismo de acción?
6. ¿Es útil en otras artropatías?
7. ¿Cuál es la seguridad a largo plazo?
8. ¿Es útil en diferentes articulaciones y en diferentes estadios?

Sulfato de condroitina

Predomina en la matriz extracelular de tejidos tales como piel, hueso, ligamentos, tendones y vasos sanguíneos. Sus propiedades están dadas por orientación de las fibras de colágeno y el contenido de glicosaminoglicanos, dentro de los cuales está el sulfato de condroitina. El cartílago articular es un tejido especializado, con una gran matriz extracelular expandida que es responsable del 98% de su volumen, quedando solo el 2% restante a expensas de las células. En la osteoartritis hay inicialmente un incremento en la síntesis de proteoglicanos, luego el deterioro de los mismos y la exposición de la malla de colágeno a la disrupción mecánica.

Se publicó un meta-análisis cuyo objetivo era evaluar la eficacia del sulfato de condroitina en la osteoartritis de rodilla y cadera, se evalúa el dolor mediante escala visual y el índice de Lequesne. Se incluyeron 7 estudios de 16 revisados, con un total de 703 pacientes (372 grupo tratamiento) (331 grupo placebo). El seguimiento a más de 120 días, el resultado fue favorable al grupo de tratamiento con mejoría en ambas medidas de al menos un 50%, en el grupo placebo solo del 20% diferencia que fue significativa estadísticamente $p < 0.01$ vale la pena aclarar que en ambos grupos se permitía la medicación analgésica si era necesaria.

Este estudio da evidencia del efecto analgésico del medicamento y por ende su utilidad en osteoartritis, incluso facilitando la disminución en los requerimientos de analgésicos sin embargo el reducido número de pacientes, la variabilidad en las dosis utilizadas de 800 a 2000 mgrs y el pobre registro de los efectos secundarios presentados no per-

mite sacar conclusiones definitivas.⁴ *Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B.*

Diacerhein

Solo hay dos estudios clínicos importantes para análisis^{5, 6}.

El primero tiene un diseño prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, controlado con otro fármaco de uso corriente en osteoartritis (tenoxicam); es un estudio multicéntrico, utilizan el modelo de intención de tratar y no especifican la asignación oculta. En el estudio participa la casa farmacéutica que sintetiza el producto⁵.

El diseño de la evaluación de los resultados es adecuado porque tiene como puntos de análisis la mejoría del dolor en una EVA, el requerimiento de analgésicos, un índice funcional (Lequesne) y el concepto global del paciente al final del período de tratamiento.

La asignación a los grupos de tratamiento fue adecuada, los grupos fueron comparables, se incluyeron 288 pacientes, el porcentaje de retiros para cada uno de los grupos no es evaluable estadísticamente por el pequeño número de casos. Se descartaron los pacientes con estadio radiológico I y IV.

Se analizaron cuatro grupos de pacientes, todos con Osteoartrosis de cadera:

1. Placebo
2. Tenoxicam
3. Diacerhein
4. Tenoxicam + Diacerhein.

Los resultados de este estudio mostraron:

1. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la EVA y el índice de Lequesne, entre Tenoxicam y Placebo (a favor de tenoxicam) y entre Diacerhein y Placebo la diferencia alcanzó significancia estadística en la EVA para dolor.

2. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre Tenoxicam y Diacerhein en cuanto a EVA para dolor y el índice de Lequesne.

3. El grupo de tratamiento combinado con Tenoxicam + Diacerhein tuvo diferencia estadísticamente, comparado con Tenoxicam, en el índice funcional de Lequesne, el requerimiento de tabletas, de analgésicos y el concepto global del paciente

4. El grupo Diacerhein tuvo una incidencia de diarrea del 37% vs 4% en el grupo Placebo. La diferencia fue estadísticamente significativa. La diarrea cedió rápidamente, solo el 3.5% de los pacientes suspendieron el estudio por diarrea.

5. La respuesta al Tenoxicam fue más rápida (2 semanas), que la Diacerhein (6 semanas) pero el corto período de seguimiento no permite evaluar la duración del efecto.

El segundo estudio incluye 207 pacientes con Osteoartrosis de cadera o rodilla, es multicéntrico, prospectivo, randomizado, no controlado con Placebo, incluye dos grupos:

- Tratamiento estándar (analgésicos, Piroxicam).
- Tratamiento estándar + Diacerhein.

En ambos grupos se suspendió lentamente el antiinflamatorio no esteroideo.

El estudio no es ciego, participa la casa farmacéutica. Se descartaron pacientes con estadíos radiológicos I y IV.

La evaluación de los resultados se hace con base en tres parámetros:

1. Eficacia: evaluada por el índice funcional de Lequesne, el dolor en una EVA y el consumo adicional de Aine y analgésicos.

2. Calidad de vida: con el AIMS₂.

3. Estimación de costos: medicamentos, visitas médicas, hospitalizaciones, infiltraciones intra articulares, rayos X, cuidados de enfermería, terapia física, hidroterapia.

Resultados:

En los pacientes con Diacerhein hubo disminución en el consumo de analgésicos en 41% vs 25% con el tratamiento estándar (P<0.005).

El índice de Lequesne disminuyó en ambos grupos con mayor efecto en el grupo Diacerhein (P=0.01 entre 0-6 meses y P=0.001 entre 6-9 meses).

El dolor en una EVA disminuyó 27% en el grupo Diacerhein y 18% en el de tratamiento estándar (P<0.05).

Con el AIMS₂ hubo mejor comportamiento en el grupo Diacerhein.

Fue menor para el grupo Diacerhein. El grupo Diacerhein + estándar disminuyó un 43% el valor de cada punto de disminución (mejoría) en el índice de Lequesne (1.072,90 francos por cada punto para el grupo Diacerhein vs 1.893,50 francos por cada punto para el grupo estándar). El costo total para los 250 días de tratamiento fue de 2.360 francos para el grupo Diacerhein vs 2.272 francos para el control (0.35 francos más por día). Los autores justifican este "costo extra" por mayor eficacia.

Hay un tercer estudio que evalúa la posibilidad de que Diacerhein sea condro protector⁷.

Tomando condrocitos de cartílago hialino artroscópicamente de condilos femorales y platillos tibiales extraídos al momento de prótesis de rodillas, se analizó:

1. La síntesis de óxido nítrico en presencia de Diacerhein y Naproxen estimulados con IL1β o.

2. La síntesis de PgE₂ en presencia de Naproxen o Diacerhein y estimulados con IL1β.

3. La producción de COX₂ con "Western Blot" en condrocitos preincubados con Diacerhein o Naproxen.

Encuentran que Diacerhein disminuye desde las primeras 24 horas y en forma sostenida, la producción de óxido nítrico por condrocitos estimulados por IL1β. El Naproxen solo disminuyó levemente la síntesis de óxido nítrico.

La IL1β indujo un aumento en la síntesis de PgE₂ y el Naproxen disminuyó esta síntesis. Diacerhein, por el contrario, aumentó la expresión de Cox₂ y la síntesis de PGE₂ en condrocitos estimulados por IL1β.

Plantearon que la disminución de la producción de óxido nítrico sin inhibir (antes aumentar) la expresión de Cox₂ y la síntesis de PGE₂ ejercerían un efecto condro protector del Diacerhein a diferencia de un efecto nocivo del Naproxen.

Estos estudios clínicos^{5,6} tienen un nivel de evidencia III y la recomendación es C.

Si bien los estudios clínicos tienen un diseño adecuado, no se encuentra un número suficiente de trabajos que permitan recomendar el uso de Diacerhein como un medicamento modificador de la evolución de la osteoartrosis y por ahora las evidencias con que se cuenta sugieren utilidad en el manejo sintomático de esta entidad.

S-Adenosylmetionina (SAME)

La SAME es un intermediario natural del metabolismo, la cual tiene múltiples funciones biológicas⁸ Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y gastroprotectoras⁹. En conejos con osteoartritis inducida, la SAME incrementó la síntesis de proteoglicanos y disminuyó los cambios patológicos en el cartílago articular¹⁰. Los estudios clínicos han demostrado eficacia superior al placebo¹¹ y efecto comparable a ibuprofeno¹² naproxeno¹³ y piroxicam¹⁴. La administración IV de 400mg durante 5 días, como dosis de carga, para evitar retardo en la instalación de la acción¹³, seguida de 200mg 3 veces al día, durante 23 días¹⁵ mostró un efecto benéfico comparado con placebo en el manejo del dolor en paciente con osteoartritis.

Con base en los diferentes estudios disponibles a la fecha, para el uso de SAME en el tratamiento de la osteoartritis, el nivel de evidencia es II y la recomendación B, aunque faltan estudios a más largo plazo y con mayor número de pacientes.

Tetraciclinas

La minociclina y la doxiciclina, tienen efectos biológicos importantes independientes de su acción antibacteriana. Entre estos efectos se encuentran: inhibición de la actividad de Metaloproteinasas (MMP), especialmente colagenasa (MMP-1), gelatinasa (MMP-2 y estromelisinina (MMP-3)¹⁶, inhiben la resorción ósea¹⁷, la angiogénesis¹⁸ y la degradación de la matriz del cartílago¹⁹. Minociclina doxiciclina y las tetraciclinas químicamente modificadas (CMT) inhiben la expresión de la óxido nítrico sintetasa inducida (iNOS)²⁰ y aumentan la producción de Prostaglandina E2 (PGE-2)²¹. Las CMT, especialmente CMT-3, aumentan la expresión de COX-2 y tiene efecto inhibitorio sobre la actividad enzimática in vitro²². La administración de doxiciclina profiláctica

en modelos caninos de osteoartritis, ha mostrado reducción marcada de daño del cartílago²³.

A pesar de todos estos estudios bioquímicos y experimentales que demuestran la bondad de las tetraciclinas en el tratamiento de la osteoartritis y en la protección del cartílago articular, no existen estudios controlados en humanos para poder hacer análisis de evidencia y recomendación para su empleo.

Antioxidantes

Los radicales libres de oxígeno, pueden mediar o aumentar el daño tisular en la articulación osteoartrotica por varios mecanismos especialmente, por el aumento de la presión intraarticular, la inflamación de bajo grado y el aumento de la actividad metabólica. La vitamina C es una antioxidante y un elemento esencial para síntesis del colágeno tipo II. Se ha demostrado que el alto consumo de antioxidantes especialmente de vitamina C, beta caroteno y vitamina E, protegen contra la progresión de la osteoartritis, aunque no tienen efecto sobre la incidencia de la OA. Las dosis mayores de 150 mgs de vitamina C, disminuyen dolor, reducen el riesgo de pérdida de cartílago²⁴ y progresión de la enfermedad en pacientes con OA, pero no disminuye la incidencia. Los beta carotenos y la vitamina E, tienen un efecto similar pero menos consistente. Estas conclusiones se derivan del estudio observacional en la cohorte de osteoartritis de Framingham, en la cual se incluyeron 640 pacientes y en quienes se realizó estudio radiológico de rodillas AP en posición vertical durante el examen 18, entre los años 1983 y 1985 y luego en la entrevista número 22 entre los años 1992 y 1993. Se aplicaron los criterios radiológicos de Kellgren y Lawrence para clasificar la osteoartritis, especialmente la pérdida del cartílago y la presencia de osteofitos. En la visita 20, durante los años 1988 y 1989, se aplicó un cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ). La asociación del consumo de vitamina C, beta-Caroteno y vitamina E y la incidencia y progresión de osteoartritis, se comparó con un grupo de vitaminas no antioxidantes como B1, B6, niacina y ácido fólico usando un análisis de regresión logística y se ajustó la relación de momios (OR) para edad, índice de masa corporal, sexo, cambio en el peso, actividad física, injuria de las rodillas y estado de salud

general. El nivel de evidencia es III-2 y la recomendación B, aunque necesita confirmación con otros estudios o en mas largo plazo, para su adecuada recomendación.

Agradecimientos

Agradecemos muy especialmente a los doctores Mario Cardiel y Jhon Dario Londoño por la revisión del manuscrito y sus importantes aportes y a la doctora Mary Bermudez por la asesoría epidemiológica en la realización de este documento.

Referencias

1. Towheed TE, Anastasiades TP, Houpt J, Hochberg MC, Wells G, Shea B. Glucosamine sulfate for osteoarthritis (protocol for a Cochrane review). In the Cochrane library Issue I, 200. Oxford: update software.
2. Reginster JY, Rerovsky R, Paul I, et al. Glucosamine sulfate significantly reduces progression of knee osteoarthritis over 3 years. A large randomised, placebo controlled double blind, prospective trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S400.
3. Leeb B, Schweitzer H, Montag K, Smolen J. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol* 2000; 27: 205-211.
4. Verbelhart D, Thonar E J, Delmas P, et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and cartilage* 1998; 6 (sup A): 39-46.
5. Nguyen M, Dougados M, Bertahn L, Amor B. Diacerhein Intreatment of Osteoarthritis of Hip. *Arth. Rheum.* 1994. 37; 4: 529-536.
6. Fagnani F, Bouveno T G, Valat F, Medico – Economic Análisis of Diacerhein With or Without Standard Therapy in the Treatment of Osteoarthritis. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 135-146.
7. Pelletier JP, Mineau F, Fernández F, et al. Diacerhein and Rhe in Reduce the IL1B Stimulated Inducible Nitric Oxid Synthesis Level and Activity While Stimulating Cyclo Oxygenase a Synthesis in Human Osteoarthritic Chondrocytes. *J. Rheumatol.* 1998; 25: 2417– 2424.
8. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-Adenosylmethionine. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* *Am J Med* 1987; (Suppl.5 A),83: 35-42.
9. Laudanno OM. Cytoprotective effect of S-Adenosylmethionine compared with that of misoprostol against ethanol, aspirin and stress induced gastric damage. *Am J Med* 1987; (Suppl. 5 A), 83: 43-47.
10. Wiemeyer JCM, Barcelo HA, Sagasta CL, Macias M, Barreira JC. Effects of S-Adenosylmethionine on experimental osteoarthritis in rabbits. *Am J Med (Suppl. 5 A)* 1987; 83: 55.
11. Montrone F, Fumagalli M, Sarzi Puttini P, et al. Double blind study of S-adenosylmethionine versus placebo in hip and knee arthrosis. *Clin Rheumatol* 1985; 4: 484-485.
12. Cappreto C, Cremona C, Canaparo L. A double-blind controlled study of S-adenosylmethionine (SAM) versus ibuprofen in gonarthrosis, coxarthrosis, and spondylarthrosis. *Clin Trials J* 1985; 22: 15-24.
13. Caruso I, Pietrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *Am J Med* 1987; (Suppl. 5 A), 83: 66-71.
14. Maccagno A, DiGeorgio EE, Caston LO, Sagasta CL. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *Am J Med* 1987; (Suppl. 5 A),83: 72-77.
15. Bradley JD, Flusser D, Katz BP, Schumacher, Jr HR, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of intravenous loading with S-Adenosylmethionine (SAM) folowed by oral SAM therapy in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 905-911.
16. Uitto VJ, Firth JD, Nip L, Golub LM. Doxycycline and chemically modified tetracyclines inhibit gelatinase A (MMP-2) gene expression in human skin keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 140-151.
17. Rifkin B, Vernillo AT, Golub LM y Ramamurthy NS. Modulation of bone resorption by tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 165-180.
18. Maragoudakis ME, Peristeris P, Missirlis E, Aletras A, et al. Inhibition of angiogenesis by anthracyclines and titanocene dichloride. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 280-293.
19. Cole AD, Chubinskaya S, Luchene LJ, et al. Doxycycline disrupts chondrocyte differentiation and inhibits cartilage matrix degradation. *Arthritis Rheum* 1994; 32 : 1727-1734.
20. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14014-14019.
21. Attur MG, Patel RN, Patel PD, Abramson SB, Amin AR. Tetracyclines up-regulates COX.-2 expression and prostaglandin E2 production independent of its effect on nitric oxide. *J Immunol* 1999; 162: 3160-3167.
22. Patel RN, Attur MG, Dave MN, Patel IV, et al. A novel mechanism of ation of chemically modified tetracyclines: Inhibition of COX-2 mediated prostaglandin E2 production. *J Immunol* 1999; 163: 3459-3467.
23. Yu LP, Smith GN, Brandt KD, Myers SL, et al. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by profilactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1150-1155.
24. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 648-656.