

❖ REVISIÓN

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Review of the evidence in the usage of SYSADOA in the management of the osteoarthritis

Ferreira Alfaya FJ¹, García Jiménez E², Gallego Muñoz C³, Rodríguez Chamorro MA⁴.

¹Farmacéutico en la Prisión de Melilla, Farmacéutico Comunitario en la Farmacia Alfonso XIII, Melilla, España.

²Farmacéutico Comunitario, Farmacia La Chana, Granada, España.

³Farmacéutico hospitalario, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

⁴Farmacéutico Comunitario, Talvera de la Reina, Toledo, España.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

RESUMEN

Objetivo: Revisar la evidencia reciente disponible sobre la eficacia del empleo de los SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugsfor Osteoarthritis) en artrosis, como estrategia terapéutica que pudiera adaptarse mejor a la etiología de la enfermedad como al paciente por su elevada seguridad y tolerabilidad.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada hasta 30 de agosto de 2019 en PubMed, las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron: “evidence”, “clinical trials”, “osteoarthritis”, “management”, “chondroitin” y “glucosamine”. Se revisaron guías médicas internacionales, estudios epidemiológicos y fichas técnicas de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Resultado: Se identificaron un total de 154 artículos con los algoritmos de búsqueda empleados orientados a valorar la evidencia de este grupo terapéutico como el impacto

Fecha de recepción: 11/11//2019 **Fecha de aceptación:** 30/04/2020

Correspondencia: Francisco Javier Ferreira

Correo electrónico: ferre1605@gmail.com

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

económico y sanitario generado por la artrosis. Tras la lectura de títulos y resúmenes se procedió al descarte de 82 artículos por no adaptarse al objetivo del presente trabajo. Se realizó una segunda selección valorando la calidad metodológica y contenido. Finalmente se escogieron 8 artículos. También se consultaron las fichas técnicas de los fármacos involucrados como guías médicas y estudios epidemiológicos como el EPISER. Los últimos estudios muestran una tendencia favorable a los SYSADOA como alternativa al consumo continuado de AINE (Antiinflamatorios No Esteroides), mostrándose una eficacia comparable al celecoxib, tanto en combinación en el estudio MOVES, como por separado en el estudio CONCEPT, ambos en 2017.

Conclusión: La elevada prevalencia de la artrosis y los inconvenientes derivados de su manejo tradicional hacen necesario el empleo de alternativas terapéuticas. Los SYSADOA se postulan como una herramienta que pudiera adaptarse mejor a la enfermedad por su carácter crónico, y al tipo de paciente al que frecuentemente van dirigidas estas terapias. Sin embargo, la disparidad obtenida en los ensayos clínicos dificulta alcanzar un consenso y ponen de manifiesto la necesidad de aclarar la confianza depositada en ellos.

Palabras clave: *Evidencia; ensayos clínicos; Osteoartritis; manejo; condroitina; glucosamina .*

ABSTRACT

Objective: To review the available recent evidence about the effectiveness of the usage of SYSADOA (Symptomatic Acting Drugs for Osteoarthritis) in osteoarthritis, as a therapeutic strategy that could evolve with the etiology of the disease and the patient thanks to its high security and tolerability.

Methods: It was carried out a bibliographical research of the published literature until 30th August 2019 in PubMed. The key words employed in the search were: “evidence”, “clinical trials”, “osteoarthritis”, “management”, “chondroitin” and “glucosamide”.

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

International medical guides, epidemiologic studies and data sheets of drugs from The Spanish Agency for Medication and Healthcare Products (AEMPS) were examined.

Results: A total of 154 articles were identified with the search algorithms used, orientated to evaluate the evidence of this therapeutic group as well as the economic and health impact generated by the osteoarthritis. After having read titles and abstracts, 82 articles were dismissed because they did not fit in the objective of the present work. A second selection was done taking into account the methodological quality and the content. In the end, 8 articles were chosen. The data sheets of the involved drugs together with the medical guides, the epidemiology studies and the EPISER were checked. The last studies show a favorable tendency to the SYSADOA as an alternative to the continued consume of non-steroidal anti-inflammatories. It was shown effectiveness comparable to celecoxib in combination with the study MOVES but also separately in the study CONCEPT, both in 2017.

Conclusion: The high prevalence of osteoarthritis and the disadvantages derived from its traditional management make the usage of therapeutic alternatives necessary. The SYSADOA postulate as a key that could adapt better to the disease because of its chronic character and the kind of patient to whom are commonly targeted these therapies. Nevertheless, the disparity obtained in the clinical trials makes difficult to reach a consensus and reveals the necessity of clarifying the confidence placed in them.

Key words: *Osteoarthritis, clinical trials; management; chondroitin; glucosamine; evidence.*

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad degenerativa que afecta a las articulaciones y tejidos circundantes. Se considera la principal causa de discapacidad en el mundo, afectando principalmente a la cadera, manos, rodillas y columna vertebral. La clínica cursa con dolor, sensibilidad, rigidez, crepitación de la articulación afectada, derrame ocasional y

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

grados variables de inflamación local. Todos estos cambios producen limitación funcional y reducción de la calidad de vida¹. La prevalencia de esta enfermedad está creciendo por el aumento de la esperanza de vida y la mayor exposición a factores de riesgo como la obesidad o el sedentarismo². Existen alternativas al manejo tradicional de esta enfermedad, que evitan los problemas de seguridad y tolerabilidad que conlleva el empleo crónico de AINE o paracetamol. En los últimos años se ha incrementado el empleo de un grupo de medicamentos antirreumáticos y antiinflamatorios no esteroideos, autorizados específicamente para el tratamiento de la artrosis y disponibles en el mercado desde hace tiempo: los fármacos de acción lenta o también llamados SYSADOA (symptomatic slow action drugs for osteoarthritis). Se denominan de acción lenta en contraposición a los analgésicos tradicionales, cuyo inicio de acción es inmediato y, porque su efecto clínico se produce varias semanas después de iniciar el tratamiento y se mantiene temporalmente después de retirarlo. Los SYSADOA orales financiados por el Sistema Nacional de Salud son sulfato de glucosamina, condroitin sulfato y diacereína³. Este grupo de medicamentos ha demostrado capacidad para frenar la pérdida de volumen de cartílago articular^{4, 5, 6}, reducen el dolor y la rigidez e incrementan la capacidad funcional¹. Por ello, constituyen una interesante elección más adaptada a la etiología de la enfermedad y al tipo de paciente al que estos tratamientos están destinados^{7, 8}.

El condroitin sulfato es uno de los principales elementos constitutivos del cartílago, se une a su proteína central, constituyendo el proteoglicano que confiere al cartílago sus propiedades elásticas y mecánicas. Ejerce su acción farmacológica en diferentes niveles. Presenta actividad antiinflamatoria inhibiendo mediadores celulares como la activación de NfκB, disminuye la actividad catabólica de los condrocitos por inhibición de las enzimas proteolíticas como la colagenasa, elastasa o fosfolipasa y promueve la síntesis de proteoglicanos y de ácido hialurónico endógeno⁹. Por su parte, la glucosamina se

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ **REVISIÓN**

produce en el organismo como sustrato principal en la biosíntesis de proteoglicanos, que son esenciales para mantener la integridad del cartílago constituyente de la matriz cartilaginosa y del fluido sinovial. También, se ha demostrado que la glucosamina induce la reversión de los efectos proinflamatorios y degenerativos en las articulaciones de la interleucina-1 en condrocitos. Además, estimula la síntesis endógena de ácido hialurónico por los sinoviocitos⁹.

Diversos estudios muestran el potencial de los SYSADOA para reducir el dolor, la rigidez y retrasar la enfermedad y la cirugía^{4,7,8}, necesitando una menor dependencia de los recursos sanitarios^{10,11}. Sin embargo, la evidencia disponible aun no es unánime¹². Los ensayos clínicos que evaluaron a este grupo terapéutico obtuvieron resultados contrapuestos, que suscitan dudas y controversia respecto a estos grupos de tratamiento. Wandel et al.¹ autores de un metaanálisis publicado en 2010 concluyeron que ni condroitin sulfato ni glucosamina ni la combinación de ambos presenta eficacia clínica en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, este estudio ha suscitado muchas dudas en relación a su metodología. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica reciente de los SYSADOA en relación con su eficacia en el manejo de la artrosis.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en paralelo de la literatura publicada entre el 16 y el 30 de agosto de 2019 en relación a la evidencia del manejo de artrosis con SYSADOA, el motor de búsqueda empleado fue Pubmed. En la estrategia de búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: “evidence”, “clinical trials”, “osteoarthritis”, “management”, “chondroitin” y “glucosamine” en títulos y resúmenes. Fueron excluidos los estudios que trataban sobre experimentación animal y no se aplicaron restricciones por idioma.

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ **REVISIÓN**

Fueron seleccionados los estudios que cumplieron los siguientes criterios: publicados en los últimos 20 años, estudios aleatorizados, con la descripción del método empleado para generar la secuencia de asignación, definidos como doble ciego, que investigaron glucosamina, condroitin sulfato o combinación de ambos, con documentación de las pérdidas de seguimientos o abandonos y con una duración mínima de los ensayos de 6 meses al tratarse de fármacos moduladores de acción lenta. También se revisaron guías médicas internacionales, estudios epidemiológicos y fichas técnicas de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

RESULTADOS

Se identificaron 154 trabajos en la búsqueda, se excluyeron 82 tras la lectura de título y resumen por no atender al objetivo de la presente revisión. En un segundo cribado que consistió en la lectura crítica de los artículos al completo, se excluyeron 64 por no ajustarse al objetivo o no cumplir criterios de inclusión. Finalmente, fueron seleccionados 8 trabajos que en conjunto, incluyeron 2.682 pacientes. De estos 8 artículos seleccionados sólo 1 utilizó como tratamiento glucosamina⁵, 6 artículos utilizaron condroitín sulfato^{4,6,10,12,14,15} y el estudio MOVES⁸ utilizó ambos SYSADOA.

Estudios que utilizaron como SYSADOA el sulfato de glucosamina. (Tabla 1)

Pavelka et al.⁵ demostraron en un ensayo para comprobar los efectos de la glucosamina en artrosis de rodilla frente a placebo su capacidad para modificar estructuralmente el cartílago de la rodilla, posicionándola como alternativa útil de tratamiento o como tratamiento de fondo en artrosis de rodilla. Se utilizó la evolución en el espacio intraarticular en el compartimento medial tibiofemoral como medida de eficacia entre grupos, siendo cuantificado por imagen radiográfica. En el grupo placebo se produjo un estrechamiento progresivo intraarticular medio de 0,19 milímetros tras finalizar el

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADDA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

ensayo, sin embargo, en el grupo de sulfato de glucosamina no se apreciaron modificaciones estructurales por progresión de la enfermedad y menos pacientes experimentaron estrechamientos severos, conservando el espacio articular. Hubo una diferencia significativa entre grupos ($p=0,001$). Además, se utilizaron el índice de Lequesne (LI) y la escala WOMAC, logrando todas las medidas de resultado mejorías significativas. Se concluyó que el tratamiento a largo plazo con glucosamina retrasó la progresión de la enfermedad.

Trabajos que utilizaron condroitin sulfato: (Tabla 1)

Mazieres et al.¹² en este estudio tenían el objetivo de evaluar la eficacia y tolerabilidad de condroitin sulfato en la osteoartritis de rodilla, pero no lograron mostrar su eficacia en los dos criterios primarios considerados juntos (el dolor en las actividades diarias y la funcionalidad mediante el Índice de Lequesne (LI)), aunque condroitin sulfato fue ligeramente más efectivo que el placebo en el dolor ($p=0,029$), en la tasa de respuesta de OMERACT-OARSI ($p=0,03$), en la evaluación del investigador y en la calidad de vida.

El estudio MOSAIC⁴ mostró por primera vez mediante resonancia magnética cuantitativa la capacidad modificadora estructural del condroitin sulfato frente a celecoxib, frenando la pérdida de volumen del cartílago a largo plazo. Se compararon los cambios estructurales a los 12 y 24 meses en ambos grupos respecto al inicio. Se utilizaron 1200 miligramos diarios de condroitin sulfato vs 200 miligramos diarios de celecoxib como comparador activo de referencia, por su uso extendido y ofrecer mayor margen de seguridad cardiovascular y tolerabilidad gastrointestinal que otros AINE. No se observaron diferencias significativas con el grupo de celecoxib tras los 24 meses de ensayo para el compartimento lateral de la rodilla, en cambio, si hubo diferencias significativas en el compartimento (p=0,018) y cóndilo medial (p=0,008) para el grupo tratado con condroitin sulfato, donde sí se demostró su efecto condroprotector. Ambos

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

grupos experimentaron mejoría clínica, siendo más notable en el grupo tratado con celecoxib en las primeras mediciones al tercer y al sexto mes, por notables diferencias en mecanismos de acción.

Reginster et al.¹⁴ en el estudio CONCEPT ratificó las propiedades condroprotectoras atribuidas a condroitin sulfato, siendo superior a placebo y equiparable a celecoxib en valoraciones de función y dolor en artrosis de rodilla. El objetivo principal fue verificar la superioridad de condroitin sulfato (800 mg) sobre el placebo en el manejo de artrosis de rodilla. Se trata del primer ensayo que siguió las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ante la inconsistencia de estudios previos sobre la eficacia de condroprotectores, se añadió un grupo control tratado con celecoxib (200 mg) como requerimiento de validez externa, con fin de proporcionar robustez y estandarizar protocolos en ensayos de SYSADOA en manejo de artrosis. Se evaluaron los cambios en el dolor en Escala Visual Analógica (VAS) y en el LI como puntos finales coprimarios. Condroitin sulfato y celecoxib mostraron una reducción significativa en el dolor y LI respecto al placebo. La reducción del dolor en VAS a los 6 meses fue mayor que el grupo placebo ($p = 0,001$ para condroitin sulfato y $p=0,009$ para celecoxib), mientras que no se observaron diferencias entre condroitin sulfato y celecoxib. Tendencia similar para el LI, ya que fue significativamente mayor que el grupo placebo ($p = 0,023$ para condroitin sulfato y $p = 0,015$ para celecoxib), no se observó diferencia entre condroitin sulfato y celecoxib. Las medidas de resultado secundarias incluyeron medidas perceptivas por el paciente como la mínima mejora clínicamente importante (MCII) y el nivel aceptable sintomático del paciente (PASS) que no representaron diferencias significativas entre los grupos. Por tanto, concluyen que condroitin sulfato (800 mg/día) es superior al placebo y es similar al celecoxib para reducir el dolor y mejorar la función durante 6 meses en pacientes con artrosis

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

sintomática de rodilla. Se propuso el condroitin sulfato como un tratamiento de primera línea en el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla.

El estudio VECTRA¹⁰ evaluó el empleo de condroitin sulfato desde el punto de vista económico. Demostró que el coste promedio por paciente con artrosis tratado con el condroprotector era menor para el Sistema Nacional de Salud al reducir el consumo de AINEs en los 6 meses de estudio, siendo el coste total por paciente de 141 € en el grupo tratado con condroitin sulfato en comparación con los 182 € en monoterapia con AINEs. Se propuso la sustitución gradual de los tratamientos tradicionales por condroitin sulfato, al ser una opción más segura y de menor coste.

Raynauld et al.⁶ investigaron qué regiones de interés de la curvatura ósea basal estaban mejor asociadas con la reducción de la pérdida de volumen del cartílago y comprobaron si estas regiones de la curvatura ósea y su cambio a los 2 años estaban correlacionados con el efecto protector del condroitin sulfato en la reducción de la pérdida de cartílago. Este estudio *post hoc* del ensayo clínico MOSAIC comparó 57 pacientes que tomaron condroitin sulfato con 63 con celecoxib. Se realizó medición basal y a los 2 años mediante resonancia magnética para evaluar la curvatura ósea y la pérdida de cartílago. Las regiones que incluyen el cóndilo posterior medial y el cóndilo central lateral se correlacionaron mejor con la pérdida de cartílago ($p = 0,008$). En pacientes con hueso más aplanado el condroitin sulfato demostró efecto protector del cartílago en comparación con celecoxib en el compartimento medial ($p=0,037$). Además el condroitin sulfato protegió el cartílago mejor que celecoxib en compartimento medial, el cóndilo y la meseta central ($P \leq 0.030$). Por tanto, concluyendo que las mediciones de la curvatura ósea son útiles para valorar la efectividad del tratamiento con condroitin sulfato.

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

ENSAYO/ AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	SYSADOA	MUESTRA	DURACION	MEDICIÓN	RESULTADOS
Pavelka et al. ⁵	2002	aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Sulfato de Glucosamina 1.500 mg/día	202	3 años	-Cambio radiográfico espacio intraarticular. -Índice de Lequesne -Escala WOMAC	La glucosamina retrasa la progresión de la artrosis de rodilla con posible modificación estructural a largo plazo.
Maziers et al. ¹²	2007	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Condroitin sulfato 1 g/día	307	6 meses	-Dolor (Escala VAS) -Índice de Lequesne - OMERACT OARSI -Analgésia de rescate -Evaluación calidad de vida	Condrotin sulfato fue moderadamente más efectivo que el placebo pero sin diferencias significativas para los dos resultados primarios (dolor y capacidad funcional).
MOSAIK Pellier et al. ⁴	2016	Multicéntrico, aleatorizado, comparativo, doble ciego, doble simulación	Condrotin sulfato 1.200 mg /día Celecoxib 200 mg/día	194	2 años	-Cambio estructural cartilago (RMN) -Dolor (Escala VAS) -Escala WOMAC -Analgésia de rescate -% Extrusión o derrame	Mostró por primera vez mediante RMN la capacidad modificadora estructural de condrotin sulfato frenando la pérdida de volumen de cartilago a largo plazo.
CONCEPT Reginster et al. ¹⁴	2017	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de tres grupos	Condrotin sulfato 800 mg /día Celecoxib 200 mg/día	604	6 meses	-Dolor (Escala VAS) -Índice de Lequesne - OMERACT OARSI -Mejoras mínimas clínicamente importantes y Estado de síntomas aceptable por el paciente	Raficó las propiedades condroprotectoras atribuidas a condrotin sulfato, siendo superior al placebo y equiparable a celecoxib en función y dolor.
VECTRA Rubio-Terres et al. ¹⁰	2010	Farmacoeconómico. Sensibilidad univariante retrospectivo	-Condrotin sulfato 1.200 mg /día -AINE	530	6 meses	-Coste promedio por paciente	Comparado con los AINE, el Condrotin sulfato es un tratamiento con menores costes y con mejor tolerancia gastrointestinal en el manejo de la artrosis.
Raynaud et al. ⁶	2017	Estudio post hoc que utilizó la población de ATP de MOSAIK, doble ciego, comparativo de fase III.	Condrotin sulfato 1200 mg /día Celecoxib 200 mg/día	120	2 años	-La curvatura del hueso de la rodilla evaluada por resonancia magnética	Demuestra la utilidad de las mediciones de curvatura ósea para predecir la efectividad del tratamiento de artrosis de rodilla en pérdida de cartilago.
Martel- Pellier et al. ¹⁵	2017	Estudio post hoc que utilizó la población de ATP de MOSAIK, doble ciego, comparativo de fase III.	Condrotin sulfato 1200 mg /día Celecoxib 200 mg/día	119	2 años	-Biomarcadores séricos.	Este estudio sugiere una respuesta potencialmente mayor al tratamiento con condrotin sulfato en la pérdida de volumen de cartilago en pacientes con artrosis de rodilla con bajo nivel de inflamación y/o mayor nivel de catabolismo del cartilago.
MOVES Hochberg et al. ⁸	2017	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Condrotin sulfato 400 mg / 8 h + Glucosamina 500 mg/8 h + Celecoxib 200 mg /día	606	6 meses	-Escala de WOMAC -Dolor (VAS) -% Respondedores OMERACT - OARSI -Analgésia de rescate -% Hinchazón o derrame	La combinación de sulfato de condrotina y glucosamina obtuvo eficacia similar a celecoxib en control de dolor y capacidad funcional en un estudio de no inferioridad.

Elaboración propia

Tabla 1: Características de los estudios revisados sobre el manejo de la artrosis con SYSADOA.



Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ **REVISIÓN**

Martel-Pelletier et al.¹⁵ en este estudio *post hoc* del MOSAIC exploró en un ensayo de 2 años en pacientes con artrosis de rodilla la probabilidad de que algunos biomarcadores séricos estén asociados con una mejor respuesta a condroitin sulfato para reducir la pérdida de cartílago. Se estudiaron 8 biomarcadores a pacientes tratados condroitin sulfato (1200 mg /día; n = 57) o celecoxib (200 mg /día; n= 62). Los biomarcadores séricos se midieron al inicio del estudio. El volumen del cartílago al inicio y su pérdida a los 2 años se evaluaron mediante resonancia magnética cuantitativa (RMN). En pacientes con niveles de biomarcadores de inflamación (ácido hialurónico, leptina y adiposina) inferiores a la media, los tratados con sulfato de condroitina mostraron una menor pérdida de volumen de cartílago en el compartimento medial, el cóndilo y la meseta ($p \leq 0.047$). En contraste, los pacientes tratados con condroitín sulfato con niveles más altos de metaloproteinasa de matriz MMP-1 y MMP-3, biomarcadores del catabolismo del cartílago, tuvieron menos pérdida de volumen del cartílago en el compartimento medial, el cóndilo y la meseta ($p \leq 0.050$).

141

Estudios que utilizaron combinación de glucosamina y condroitin sulfato: (Tabla 1)

Hochberg et al.⁸ demostraron después de 6 meses de tratamiento en el estudio MOVES que la administración conjunta de condroitin sulfato y glucosamina tiene una eficacia comparable al celecoxib para reducir el dolor, rigidez, limitación funcional e inflamación en pacientes con artrosis dolorosa de rodilla, con un buen perfil de seguridad. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 400 mg de condroitin sulfato más 500 mg de glucosamina tres veces al día o 200 mg de celecoxib todos los días durante 6 meses. El resultado primario fue la disminución media del dolor WOMAC desde el inicio hasta los 6 meses. Los resultados secundarios incluyeron la función y rigidez de WOMAC, escala analógica visual para el dolor, presencia de inflamación o derrame articular, consumo de paracetamol como medicamento de rescate. La disminución del dolor WOMAC fue

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

del 50.1% con la asociación de SYSADOA y del 50.2% con celecoxib ($p = 0.92$). Todos los análisis de sensibilidad fueron consistentes con ese resultado. A los 6 meses, el 79.7% de los pacientes en el grupo de combinación y el 79.2% en el grupo de celecoxib cumplieron con los criterios OMERACT-OARSI. Ambos grupos provocaron una reducción mayor del 50% en presencia de inflamación articular y se observó una reducción similar para el derrame. No se observaron diferencias para los otros resultados secundarios. Los eventos adversos fueron bajos y se distribuyeron de manera similar entre los grupos.

DISCUSIÓN

En España, según los datos recogidos por la Sociedad Española de Reumatología en el estudio EPISER 2016, la prevalencia de artrosis de en población mayor de 40 años es de 13,83% en rodilla, 7,73% en manos y 5,13% en cadera.² Estos datos ponen en relieve la necesidad de minimizar tal impacto económico y sanitario, con tendencia ascendente por el aumento de la esperanza de vida, por ello, adquiere especial interés el planteamiento de nuevas terapias farmacológicas más eficientes y seguras. No existe consenso entre las diferentes guías internacionales sobre el abordaje farmacoterapéutico de la artrosis. Mientras que entidades europeas como la ESCO¹⁶ y la EMA¹⁷ muestran su confianza en los SYSADOA, asociaciones norteamericanas como la OARSI¹⁸ o la ACR¹⁹ consideran los fármacos de acción lenta como las últimas opciones de tratamiento por la escasa certeza generada en sus ensayos. La disparidad de resultados y en diseños de ensayos clínicos en las últimas décadas sugiere la necesidad de homogeneizar protocolos y crear un consenso que confiera a los estudios y ensayos clínicos la robustez de la que carecen. Los diseños de los ensayos han diferido mucho entre sí: diferentes dosis, criterios de inclusión o exclusión, medidas de resultado, duración de estudio y calidad del producto.

La Agencia Europea del Medicamento en 2010 propuso una guía común para acordar el

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ **REVISIÓN**

diseño de los estudios que evalúen los SYSADOA, con la intención de conferir a los ensayos mayor validez y reproducibilidad en los resultados obtenidos¹⁵. Por otra parte, al tratarse de principios obtenidos de fuentes naturales, las variaciones derivadas de su origen, extracción o purificación definen las notables variaciones de calidad del producto^{11, 20}. Tales diferencias no han contribuido a la uniformidad de los resultados obtenidos, pues han sido igualmente evaluados en diversos ensayos y estudios de metaanálisis favoreciendo tal incertidumbre. Martel-Pelletier et al.²⁰ indica en relación a condroitin sulfato que esto puede deberse, al menos en parte, a variaciones en la calidad de condroitin sulfato utilizado para un estudio en particular. Asimismo, refiere que este medicamento está disponible como productos de grado farmacéutico y nutracéutico, y estos últimos tienen grandes variaciones en la preparación, composición, pureza y efectos. Además, algunos productos contienen una cantidad insignificante de principio activo y entre las muestras con cantidades razonables, las pruebas *in vitro* mostraron efectos muy variados. Este hecho es muy importante, aunque algunos mostraron efectos antiinflamatorios, otros demostraron efectos débiles, y algunos casos incluso fueron proinflamatorios. Esto podría estar relacionado con contaminantes, que dependen del proceso de origen, producción y purificación. Por lo tanto, es de vital importancia que sólo se utilice el producto de grado farmacéutico para el tratamiento de pacientes con osteoartritis.

El tiempo de estudio ha sido muy variable, factor a tener en cuenta por la propia enfermedad y por tratarse de tratamientos de acción lenta, especialmente si empleamos comparadores activos como el celecoxib con un mecanismo de acción tan diferente que no induce cambios estructurales en la articulación. Así, Monfort et al.²¹ utilizaron la resonancia magnética para investigar el efecto del condroitin sulfato sobre la respuesta del cerebro a la estimulación dolorosa, encontrando resultados positivos pero leves, posiblemente por la insuficiente duración del estudio, 4 meses. Sin embargo,

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

los estudios de larga duración como el de Pavelka et al.⁵ con 3 años de duración y el MOSAIC⁴ con una duración de 2 años obtuvieron resultados significativos frenando la pérdida de volumen del cartílago.

Es necesario objetivar la respuesta clínica para conferir mayor evidencia a los ensayos, con un efecto placebo reconocido y que tienen como medidas de resultado valoraciones subjetivas por el paciente que suponen debilidad en estudios que tratan de demostrar una mejoría progresiva con tratamientos de acción lenta. Se han propuesto herramientas como la resonancia magnética funcional para cuantificar la actividad cerebral ante un estímulo doloroso²¹, análisis de variaciones en la curvatura ósea por resonancia magnética nuclear al tener relación directa con la pérdida de cartílago⁶ o mediciones de biomarcadores séricos relacionados con la degradación del condrocito han mostrado su utilidad en esta tendencia¹⁵. Estas nuevas medidas también pueden facilitar dirigir mejor las terapias y reducir el coste económico optimizando los recursos. Las características de la enfermedad y del propio tratamiento, justifican la necesidad de reforzar la confianza cuestionada para este grupo terapéutico en el manejo de la artrosis. Esta estrategia terapéutica más adaptada mediante los condromoduladores implica modificaciones estructurales que mitigan la degeneración articular^{4,5}, causante de dolor e incapacidad funcional y, a diferencia del manejo tradicional con AINE y paracetamol, que aportan mejoría sintomática en breves periodos pero sin efectos en el avance de la enfermedad.

Considerando la cronicidad de esta patología, cobra interés la eficacia y seguridad de los SYSADOA, en comparación con el uso continuado de AINE o paracetamol, especialmente en pacientes de edad más avanzada que con frecuencia tienen mayor riesgo cardiovascular. Todos los estudios seleccionados^{4,5,6,8,10,12,15} obtuvieron como mínimo resultados equiparables al AINE, por lo que el uso de SYSADOA supondría como mínimo

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ **REVISIÓN**

un menor coste¹⁰, mejor tolerancia gastrointestinal y menor riesgo cardiovascular en comparación con los AINEs^{4,6,8,10,15}.

La atención farmacéutica activa adquiere especial importancia para alcanzar los resultados esperados con esta estrategia terapéutica. En este nuevo marco, donde empleamos fármacos de acción lenta, el farmacéutico desde su posición debe reforzar la adherencia garantizando el cumplimiento posológico, en un entorno en el que, tanto los pacientes como los médicos prescriptores están habituados al tratamiento tradicional en el que los efectos de analgesia son rápidos, afectando directamente a la correcta dosificación y esperanza depositada en ellos. En los primeros ensayos con condromoduladores se concluyó que no eran más efectivos que el placebo, en cambio, en estudios más recientes se consiguieron resultados equiparables a los de celecoxib^{4,5,6,8,12,15} en multitud de resultados de dolor y función articular, teniendo un perfil de seguridad mayor, de gran importancia para la población a la que están frecuentemente dirigidos los tratamientos de artrosis, habitualmente mayores y con salud comprometida por tener otras patologías, y cuyos tratamientos también podrían suponer interacciones que no presentan los SYSADOA. A pesar de ello, la evidencia no es unánime¹³, proponiéndose que la carga económica que conlleva la prescripción de estos medicamentos sea destinada a otros servicios o tecnologías más respaldadas por la evidencia.

CONCLUSIONES

A pesar de la tendencia favorable a los SYSADOA en estudios recientes como el MOVES⁸, MOSAIC⁴ o el CONCEPT¹⁴, aún no se ha conseguido la evidencia necesaria para responder a la necesidad de encontrar alternativas al manejo tradicional de la artrosis que limiten los efectos secundarios atribuibles al consumo continuado de AINE o

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

paracetamol. Se necesita mejorar la certeza sobre los tratamientos condromoduladores aportando a los ensayos clínicos una robustez mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernad Pineda M. Situación de los SYSADOA en España. *Reumatol Clin* 2016; 12(4):181-3.
2. Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en Población Española. Estudio EPISER. 2016; [citado 20 mayo 2019. Disponible en: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
3. Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Benguria-Arrate G, Rada D, Mateos M, Regidor I, Domingo C, González R, Galnares-Cordero L. Sysadoas. condroprotectores en el tratamiento de la artrosis. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.
4. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:256.
5. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-years, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(18):2113-23.
6. Raynauld JP, Pelletier JP, Delorme P, Dodin P, Abram F, Martel-Pelletier J. Bone curvature changes can predict the impact of treatment on cartilage volume loss in knee osteoarthritis: data from a 2-year clinically trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(6): 989-98.
7. Reginster JL. CONCEPT provides robust evidence that chondroitin sulfate is superior to placebo and similar to celecoxib in the symptomatic management of Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2): e11.
8. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N et al. Combined Chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 37-44.
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de Medicamentos. 2017; [citado 17 junio 2019. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Revisión de la evidencia del empleo de los SYSADOA en el manejo de la artrosis.

Ferreira Alfaya FJ, García Jiménez E, Gallego Muñoz C, Rodríguez Chamorro MA.

❖ REVISIÓN

10. Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study. *Reumatol Clin*. 2010; 6(4): 187-95.
11. Bruyere, O., Altman RD, Reginster JY. Efficacy and Safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real – life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016. 45:S 12 -7.
12. Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(5): 639-45.
13. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c4675.
14. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the Chondroitin versus Celecoxib versus Placebo trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9): 1537-43.
15. Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Mineau F, Abram F, Paiement P, Delorme P et al. Levels of serum biomarkers from a two-years multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19(1): 169.
16. Arden N, Blanco F, Bruyere O, Cooper C, Guermazi A., Hayashi D, The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Atlas of Osteoarthritis, Second edition*. 2018.
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline of Clinical Investigation of Medicinal Products Used in the Treatment of Osteoarthritis. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2010; [citado 30 mayo 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-used-treatment-osteoarthritis_en.pdf
18. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22(3):363-88.
19. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(4): 465-74.
20. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP. Discrepances in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015; 20(3): 4277-89.
21. Monfort J, Pujol J, Contreras O, Llorente J, López M, Blanco L. Efectos del condroitin sulfato en pacientes con artrosis de rodilla. Estudios de resonancia magnética funcional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Med Clin*. 2017; 148(12): 539-47.