

EL COMPRIMID

ÍNDICE

01. Editorial.
02. PCR, riesgo cardiovascular y rosuvastatina: ensayos en Júpiter, pacientes en la Tierra.
05. Fármacos sintomáticos de acción lenta y administración oral para la artrosis: dudosa eficacia en el control sintomático y nula actividad condroprotectora.
11. Dabigatrán en la prevención del tromboembolismo.

COMITÉ EDITORIAL

Laura Álvarez Arroyo	María Martín Rabadán
Fernando Becerril	Gemma Melero
M ^a de Lluch Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francesc Puigventós
Cecilia Calvo Pita	Marta Rovira
Txema Coll Benejam	Sixto Ruiz
Àngels Lladó	Caterina Vicens
Blas López Chamorro	Montserrat Vilanova

LA IMAGEN



Cuida de los pequeños gastos: un pequeño agujero hunde un barco. **Benjamin Franklin**

EDITORIAL

UN MOMENTO OPORTUNO PARA ABORDAR EL COSTE DE OPORTUNIDAD

Que nadie se extrañe a estas alturas de la siguiente paradoja: los profesionales de la salud asignan, aproximadamente, el 70% de los recursos sanitarios, pero ello no constituye una de sus principales preocupaciones. Han asumido el concepto de eficacia, pero su hipoestesia al precio de las tecnologías, y la de los pacientes, es un hecho *bibliográficamente* muy trillado. Tampoco sorprende que tomen bastantes decisiones diagnósticas y terapéuticas con cierto grado de incertidumbre, sin haber interiorizado aún el concepto de eficiencia y con riesgo moral (el comportamiento podría ser distinto si uno estuviese expuesto a las consecuencias de sus acciones).

Al decidir sobre selección y prescripción de medicamentos, además de su utilidad terapéutica, importan, y mucho, *su valor terapéutico añadido*, el incremento del gasto, su impacto en el presupuesto (que no da cabida a todo), y la *predisposición a pagar* de la sociedad por ellos. No debemos pagar toda novedad o innovación terapéutica (no siempre son sinónimos de mayor *valor social*), sino sólo aquella que verdaderamente *cuesta* lo que *vale*.

Escoger adecuadamente una entre varias alternativas diagnósticas o terapéuticas con un presupuesto fijo obliga a tener todo ello en cuenta y, además, a incorporar en la decisión su *coste de oportunidad*: el valor de los beneficios que rendiría la mejor alternativa que al final se descarta en la decisión. Situémonos por un momento en Haití. Adoptemos la perspectiva de la sociedad, asumamos un presupuesto fijo, y consideremos un nuevo fármaco eficaz para tratar un sarcoma. Allí, las mejores alternativas son la potabilización de agua y la prevención de las infecciones más prevalentes. Allí, el *coste de oportunidad* de ese medicamento es el valor de los beneficios para la salud que obtendríamos si, en su lugar, optáramos por esas dos alternativas.

La eficiencia es requisito de racionalidad y calidad de la prescripción. En época de crisis económica, el coste de oportunidad debería ser, además de un imperativo moral, una exigencia social ineludible.

El Comité Editorial

[Nuestro agradecimiento a Carlos Campillo Artero por habernos regalado el editorial](#)

PCR, RIESGO CARDIOVASCULAR Y ROSUVASTATINA: ENSAYOS EN JÚPITER, PACIENTES EN LA TIERRA

Las evidencias apoyan la importancia de la inflamación en la fisiopatología de las lesiones vasculares, existiendo un interés creciente por evaluar marcadores de la inflamación que permitan mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. La proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda cuyos niveles, cuando se determinan mediante un ensayo de alta sensibilidad (*high sensitivity*, hsPCR), se correlacionan con el nivel de riesgo. Se ha sugerido que una hsPCR <1, entre 1-3 y >3 mg/L correspondería, respectivamente, a niveles bajos, intermedios y altos de riesgo.¹

Estudios previos han demostrado que las estatinas reducen la hsPCR, que la magnitud del beneficio se correlaciona con este descenso y que, para cualquier reducción de LDL alcanzada con el tratamiento, el pronóstico es mejor con valores bajos de hsPCR.

Rumbo a Júpiter

Sin embargo, las evidencias que relacionan el riesgo cardiovascular con los niveles de hsPCR procedían de sujetos con valores elevados de LDL. Para evaluar si tiene sentido tratar valores elevados de hsPCR en sujetos que no cumplen los criterios actuales para recibir tratamiento hipolipemiante, se diseñó el ensayo JUPITER, en el que 17.802 sujetos de ambos sexos, sin historia de IAM ni ictus, con LDL < 130 mg/dL y hsPCR ≥ 2,0 mg/L, fueron aleatorizados a recibir placebo o 20 mg diarios de rosuvastatina.²

Al año de tratamiento, el LDL era un 50% menor con rosuvastatina que con placebo (55 y 110 mg/dL; mediana basal 108 mg/dL en ambos grupos) y la hsPCR un 37% menor (2,2 y 3,5 mg/L; mediana basal 4,2 mg/L en ambos).

Estaba previsto seguir el ensayo hasta que se hubiesen producido 520 acontecimientos, pero fue interrumpido al encontrarse superioridad de rosuvastatina en un análisis intermedio preestablecido, tras haberse registrado sólo 393 eventos. La duración del ensayo se acortó desde los 4 años previstos a tan sólo 1,9 años.

En el momento de finalizar el ensayo, rosuvastatina fue superior a placebo para la variable combinada principal y varias de las secundarias, si bien el beneficio en términos absolutos fue muy modesto (sólo superó el 1% para la variable principal). El número de sujetos que deben tratarse dos años para que uno se beneficie fue elevado. Los resultados fueron similares para todos los subgrupos analizados (sexo, edad, factores de riesgo).

Tabla 1: resultados del ensayo JUPITER.

	Rosuvastatina (n 8.901)	Placebo (n 8.901)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Variable primaria ^(a)	142 (1,6%)	251 (2,8%)	1,2% (0,8-1,6)	83 (61-130)
IAM + ictus + muerte CV	83 (0,9%)	157 (1,8%)	0,9% (0,6-1,2)	111 (81-178)
IAM	31 (0,3%)	68 (0,8%)	0,46% (0,2-0,67)	217 (149-405)
Ictus	33 (0,4%)	64 (0,7%)	0,3% (0,1-0,5)	303 (184-864)
Revascularización	71 (0,8%)	131 (1,5%)	0,7% (0,3-1)	149 (102-276)
Hospitalización por angor inestable	16 (0,2%)	27 (0,3%)	n. s.	n. s.
Revascularización + hospitalización por angor inestable	76 (0,9%)	143 (1,6%)	0,7% (0,4-1)	143 (97-268)
Mortalidad total	198 (2,2%)	247 (2,8%)	0,6% (0,1-1,1)	167 (94-707)
Tromboembolismo venoso ^(b)	34 (0,4%)	60 (0,7%)	0,3% (0,1-0,5)	345 (199-1287)
Embolia pulmonar ^(b)			n. s.	n. s.
Trombosis venosa profunda ^(b)	17 (0,2%)	38 (0,4%)	0,24% (0,1-0,4)	417 (248-1304)
Diabetes nuevo diagnóstico	270 (3%)	216 (2,4%)	0,6% ^(c) (0,1-1,1)	167 ^(d) (93-807)

(a) IAM + ictus + muerte cardiovascular + revascularización + hospitalización por angina inestable. (b) Datos publicados aparte. (c) Aumento absoluto del riesgo.

(d) RAR: reducción absoluta del riesgo. NNT: número de pacientes que deben ser tratados durante dos años para que uno se beneficie. n.s.: no significativo.

En un análisis posterior, el beneficio fue mayor en aquellos sujetos en los que se reducían tanto el LDL como la hsPCR (hasta <70 mg/dL y <2 mg/L, respectivamente) que para aquellos en los que se reducía sólo uno de estos parámetros analíticos.³

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la incidencia total de reacciones adversas ni de cáncer, alteraciones musculares o de las funciones hepática o renal, ni hemorragia intracraneal. Rosuvastatina se asoció a un incremento discreto pero significativo en los nuevos diagnósticos de diabetes (la diabetes era un criterio de exclusión).

Problemas en Júpiter

Hay varios motivos para dudar de la validez externa del ensayo: menos del 20% de los candidatos iniciales cumplían los criterios de inclusión, mientras que la aleatorización es “demasiado perfecta” (los rangos intercuartiles de muchos parámetros son idénticos en ambos brazos). El 25% de los sujetos no tomaban la medicación pese a los frecuentes recordatorios telefónicos.

La población incluida no era tan aparentemente sana como se pretendía: el 40% tenía síndrome metabólico, se aceptaron sujetos con HTA ($<190/100$ mmHg) y el 16,6% recibía AAS por causas que no se especifican. Se ha calculado un riesgo cardiovascular global y de cardiopatía isquémica de 19,5% y 12,1% a los 10 años, respectivamente.⁴

Si bien la reducción relativa de riesgo fue muy llamativa, el beneficio en términos absolutos fue muy pequeño. Además, la interrupción precoz de un ensayo tiende a exagerar la magnitud de los resultados. Así, el beneficio relativo frente a placebo (54%) fue superior al obtenido en los metanálisis de los ensayos con estatinas en prevención primaria (29%).¹ También se han expresado dudas sobre la fiabilidad de la meta-regresión usada en el análisis de los resultados del ensayo.⁵

Por cada 1.000 sujetos tratados durante dos años, nueve evitarán un infarto, ictus o muerte vascular, pero seis serán diagnosticados de diabetes. Si bien la mayoría de nuevos casos de diabetes se dieron en sujetos con intolerancia previa a la glucosa, no cabe descartar un efecto de clase, ya que este hallazgo se ha descrito también con simvastatina (HPS), pravastatina (PROSPER) y atorvastatina (PROVE-IT).⁶ Además, hacen falta seguimientos más largos para establecer la seguridad a largo plazo de cifras tan bajas de LDL (55 mg/dL), las cuales pudieran asociarse a hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal y neoplasias.

Problemas con la hsPCR

El uso de los valores plasmáticos de hsPCR para estratificar el riesgo cardiovascular adolece de varios problemas. La variabilidad intraindividual de la prueba es elevada (1,2 mg/L), por lo que un resultado de 2 mg/L (riesgo intermedio) podría pasar a ser un riesgo bajo (<1) o alto (>3) tras una nueva analítica, sin que el valor en realidad hubiese variado. Se ha sugerido que el valor de la hsPCR debería variar $>120-175\%$ para poder asegurar que se ha modificado.¹ En el JUPITER, la hsPCR también bajó en el grupo placebo.

McCormack y Allan plantean un simulacro teórico: supongamos que un varón con un riesgo de 15% (escala Reynold) tenga hsPCR de 2 mg/L. Si bajamos a 0,5 mg/L, el riesgo baja al 13%, mientras que si lo subimos a 10 mg/L, crece al 17%. Es decir, pese a variar el valor de la hsPCR 20 veces, el riesgo cardiovascular seguiría siendo intermedio (10-20%). Cabe plantearse si conocer que el riesgo es del 17% en vez del 15% es suficiente para instaurar un tratamiento farmacológico crónico, pregunta que será tanto más pertinente cuanto menor sea el riesgo basal. Además, si las estatinas reducen el riesgo un 25% y el riesgo basal fuese de 17%, lo bajarían 4,25 puntos, mientras que si el riesgo basal fuese de 15% lo bajarían 3,75 puntos. Si restamos ambas cifras, el paciente sería tratado con fármacos durante años a cambio de una reducción de riesgo de tan sólo el 0,5%.¹

Un aspecto muy debatido ha sido si la propia PCR participa en la lesión vascular de forma causal, o si sólo es un marcador indirecto del proceso inflamatorio de la placa de ateroma. Recientemente se ha demostrado que lo segundo es cierto.⁷ Por ello, no tiene ningún sentido tratar una cifra de hsPCR *per se*, mientras que su utilidad para clasificar el riesgo dependerá de la sensibilidad con la que un cambio en la inflamación de la placa de ateroma se traduzca en una modificación en la PCR. Existen datos que sugieren que otros marcadores (IL-6, dímero D) podrían ser más sensibles que la PCR en este aspecto. Otra prueba de que la relación entre PCR y riesgo cardiovascular no es directa consiste en que otros fármacos que también reducen la PCR poseen efectos “consistentemente inconsistentes” sobre el riesgo: los fibratos reducen la hsPCR entre un 30% y un 85% sin afectar al riesgo, mientras que rosiglitazona, rofecoxib o la vitamina E bajan la PCR pero elevan el riesgo.¹

Otro motivo de polémica es establecer si la reducción de la PCR contribuye de modo independiente a la eficacia de las estatinas o bien si, de algún modo, se relaciona con la reducción en LDL. Aunque algunos ensayos sugieren que ambos efectos son independientes, un metanálisis de 65 estudios encuentra que la reducción del LDL y de la PCR se correlacionan ($r=0,79$, $p<0,001$), con independencia del tipo y dosis de estatina. Los autores de este metanálisis concluyen que no tiene sentido medir la PCR además del LDL en el seguimiento de estos pacientes.⁸ Sin embargo, la polémica sigue abierta, ya que hay datos que apoyarían el que la hsPCR se asocie más al riesgo de acontecimientos letales que a los no letales.⁹

JUPITER aporta poco de nuevo a la polémica sobre la utilidad de determinar la hsPCR: lo que se compara en el ensayo es rosuvastatina frente a placebo, no la utilidad de determinar la hsPCR frente a no hacerlo. Además, no se incluyeron sujetos con hsPCR baja, por lo que no se conoce la relación entre distintos niveles de PCR y la magnitud del beneficio. Dos revisiones recientes concluyen que la hsPCR no discrimina mejor que la ecuación de Framingham¹⁰ y que, una vez se ha estimado el riesgo usando los criterios habituales, aporta un incremento de información muy modesto.⁴

Regreso a la Tierra

A la hora de instaurar un tratamiento farmacológico en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es esencial considerar la magnitud del beneficio esperado, la seguridad a largo plazo y el coste. Desde esa óptica, no parece haber motivos para que los resultados del ensayo JUPITER modifiquen nuestra actitud diagnóstica ni terapéutica.

La decisión de incorporar una prueba diagnóstica no debe basarse sólo en su utilidad para definir el riesgo, sino en demostrar que su empleo mejora los resultados en salud.⁵ Por el momento, la hsPCR no ha demostrado aportar nada relevante en ninguno de los dos aspectos.

Francisco Campoamor Landín, farmacólogo clínico
Hospital Universitario Son Dureta

[El autor declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en el artículo.](#)

BIBLIOGRAFÍA

1. McCormack JP, Allan GM. Measuring hsCRP - An important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Med* 2010; 7:e1000196.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Eng J Med* 2008; 359:2195-207.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373:1175-82.
4. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: Predictive test or therapeutic target? *Clinical Chemistry* 2009; 55:239-55.
5. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention - moving beyond JUPITER (editorial). *New Eng J Med* 2008; 359:2280-2.
6. Shishehbor MH, Hazen SL. JUPITER to Earth: A statin helps people with normal LDL-C and high hs-CRP, but what does it mean? *Cleve Clin J Med* 2009; 76:37-44.
7. Nordestgaard BG, Zacho J. Lipids, atherosclerosis and CVD risk: Is CRP an innocent bystander? *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2009; 19:521-4.
8. Genser B, Grammer TB, Stojakovic T, et al. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46:497-510.
9. Sattar N, Murray HM, Welsh P, et al. Are markers of inflammation more strongly associated with risk for fatal than for nonfatal vascular events? *PLoS* 2009;6: e1000099
10. Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009; 38:217-31.

FÁRMACOS SINTOMÁTICOS DE ACCIÓN LENTA Y ADMINISTRACIÓN ORAL PARA LA ARTROSIS: DUDOSA EFICACIA EN EL CONTROL SINTOMÁTICO Y NULA ACTIVIDAD CONDROPROTECTORA

La artrosis es una enfermedad articular progresiva y una de las causas principales de incapacidad en las personas mayores. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor, la limitación funcional, la rigidez y el derrame articular. Las artrosis de rodilla, cadera y manos son las que producen mayor discapacidad y empeoramiento de la calidad de vida.

El abordaje terapéutico de la enfermedad comprende medidas no farmacológicas, tratamiento farmacológico y cirugía de reemplazo de la articulación en los casos más graves. En cualquier caso, los objetivos del tratamiento deben ser la educación sanitaria del paciente para un mejor conocimiento de su enfermedad, el alivio del dolor, la mejoría de la función articular y el retraso de la progresión de la artrosis y del daño estructural consiguiente.¹

El paracetamol es el analgésico de elección en el tratamiento de la artrosis;¹ pero en los pacientes en los que no es efectivo, puede valorarse el empleo de AINE, teniendo presentes los riesgos que podría ocasionar el empleo crónico de este grupo farmacológico. Entre los AINE, el de elección por su mejor perfil de seguridad es ibuprofeno, mientras que los COXIB no han demostrado mayor eficacia analgésica que los AINE tradicionales ni ventajas claras en cuanto a su menor capacidad gastrolesiva, pero sí más riesgos cardiovasculares.²

En los últimos años se ha incrementado el empleo de un grupo de medicamentos 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 (por *symtomatic slow action drugs for osteoarthritis*). Se denominan de acción lenta en contraposición a los analgésicos tradicionales -cuyo inicio de acción es inmediato- porque su efecto clínico se produce varias semanas después de iniciar el tratamiento y se mantiene temporalmente después de retirarlo.³

Los SYSADOA orales financiados a cargo del Sistema Nacional de Salud son sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina y diacereína.

1. EFICACIA DE LOS SYSADOA: ¿SINTOMÁTICA, ESTRUCTURAL... O NINGUNA?

Los SYSADOA se emplean como tratamiento sintomático de la artrosis, para la reducción del dolor y la mejoría de la función, y se postulan como posibles modificadores de la enfermedad, o condroprotectores, porque retrasan la progresión del deterioro del cartílago articular.

La glucosamina y el sulfato de condroitina son sustancias naturales que forman parte de los componentes estructurales del cartílago y del líquido sinovial y cuyo mecanismo de acción no está bien identificado, mientras que diacereína es un fármaco de síntesis con capacidad inhibitoria de la interleuquina-1, sustancia que participa en la inflamación y en la degradación del cartílago. Los dos primeros presentan un buen perfil de seguridad y son bien tolerados, mientras que diacereína -al tratarse de un derivado antraquinónico- a menudo provoca diarrea y otros efectos adversos digestivos.³ A pesar de la relativa seguridad de los SYSADOA, lo que se cuestiona es su eficacia en el tratamiento sintomático de la OA y su capacidad modificadora de la enfermedad.

1.1. Eficacia sintomática

La mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en artrosis de rodilla y han evaluado la mejoría de los síntomas y de la función articular en comparación con placebo. Los más antiguos tienen deficiencias metodológicas, entre las que destaca la aleatorización inadecuada de los sujetos. También hay sesgos en la selección de los pacientes, ya que en general no se incluyen los obesos ni los que padecen artrosis grave.

Para medir el grado de dolor suele emplearse la escala visual analógica en formato de escala Likert (ninguno, leve, moderado, grave y muy grave) o la escala lineal, graduada de 0 a 100 mm. También se utilizan los índices algofuncionales, como el de Lequesne, que valora el dolor y la capacidad funcional en una escala que va de 0 a 24 puntos, y la escala WOMAC, que evalúa los dominios de dolor, rigidez y capacidad funcional.

Es importante señalar que en los estudios publicados, los pacientes podían emplear libremente paracetamol o AINE para controlar el dolor, lo que enmascara la valoración de la eficacia analgésica intrínseca de los SYSADOA. En todo caso, los ensayos clínicos con los tres fármacos arrojan resultados negativos: en algunos, los SYSADOA no son eficaces; en el resto, la eficacia demostrada es de dudosa relevancia clínica.

a) Glucosamina

En una revisión Cochrane⁴, que incluyó veinticinco ensayos clínicos de glucosamina en artrosis publicados hasta el año 2008 (4.963 pacientes), ésta resultó superior a placebo en la reducción del dolor (diferencia de 0,47 puntos; IC95% -0,72 a -0,23) y en la mejoría de la capacidad funcional (diferencia de 0,47 puntos; IC95% -0,82 a -0,12) medidos mediante el índice de Lequesne (que, como hemos comentado, es una escala con un rango de puntuaciones de 0 a 24). En cambio, no resultó superior en la reducción del dolor, la mejoría funcional ni la disminución de la rigidez medidas mediante la escala WOMAC. Los resultados no fueron uniformes en todos los estudios incluidos. Los ensayos más antiguos con glucosamina tienen deficiencias metodológicas importantes, entre las que destaca la aleatorización incorrecta de los pacientes. De modo que, si el análisis se restringe a los estudios que tuvieron una aleatorización adecuada, no se encuentra ningún beneficio para glucosamina en la reducción del dolor ni en los resultados de la escala WOMAC, aunque sí en el índice de Lequesne.⁴

En otro metanálisis⁵ publicado en 2007 se investigaron las posibles causas de la heterogeneidad de resultados entre los diferentes estudios de glucosamina. Se puso de manifiesto que los ensayos patrocinados por la industria obtienen mejores resultados que los estudios independientes; los autores proponen como posibles explicaciones el empleo de diferentes preparados de glucosamina, la aleatorización inadecuada de los pacientes en los ensayos con resultados positivos y el sesgo inherente a la financiación de la industria farmacéutica.

En 2006 se publicaron dos ensayos con glucosamina en artrosis de rodilla de seis meses de duración, con un diseño metodológicamente más correcto que los publicados en años anteriores. El primero de ellos, el estudio GAIT⁶ es un ensayo clínico independiente financiado con fondos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por *National Institutes of Health*), dependientes del Departamento de Sanidad de los Estados Unidos. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 1.583 sujetos que tenían una edad media de 59 años y un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²; el 78% presentaba artrosis leve y el resto, artrosis moderada o grave. Se distribuyeron en cinco grupos que recibieron los siguientes tratamientos: clorhidrato de glucosamina (500 mg tres veces al día), sulfato de condroitina (400 mg tres veces al día), clorhidrato de glucosamina más sulfato de condroitina a las mismas dosis, celecoxib (200 mg cada 24 horas) o placebo. Se permitió usar paracetamol como analgesia de rescate, a dosis de hasta 4 g diarios. La variable primaria de valoración fue el porcentaje de pacientes que experimentaron un 20% de mejoría en la subescala WOMAC de dolor al final del estudio. Tras 24 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias entre glucosamina o la combinación de glucosamina y sulfato de condroitina respecto a placebo, mientras que celecoxib sí mostró resultados favorables frente a placebo. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en el empleo de analgesia de rescate con paracetamol.

Por el contrario, en el ensayo GUIDE⁷, de diseño similar al anterior y patrocinado por la industria, se muestran resultados favorables para glucosamina. Incluye 318 pacientes con una edad media de 64 años y menor IMC que en el ensayo GAIT (> 27 kg/m²), puesto que el IMC >30 kg/m² se considera un criterio de exclusión a pesar de que la obesidad es un factor directamente relacionado con el desarrollo y la evolución de la artrosis de rodilla. Los sujetos se distribuyeron en tres grupos que recibieron sulfato de glucosamina (1.500 mg/día), paracetamol (3 g/día) y placebo

durante 24 semanas. Se debe tener presente que el estudio fue diseñado para detectar diferencias entre los grupos de glucosamina y placebo y no para realizar una comparación entre glucosamina y paracetamol. Se permitió usar 400 mg de ibuprofeno como analgesia de rescate. La variable primaria fue la mejoría en el índice de Lequesne a los seis meses de tratamiento. Al final de estudio, las reducciones en la puntuación del índice de Lequesne fueron las siguientes: -1,9 con placebo, -3,1 con glucosamina ($p=0,032$ vs. placebo) y -2,7 con paracetamol ($p=0,18$ vs. placebo). Se encontraron diferencias entre los grupos en el empleo de analgesia de rescate, que fue superior en el grupo placebo. Tanto glucosamina como paracetamol fueron más eficaces que placebo en el control de síntomas, aunque la magnitud del efecto no puede considerarse clínicamente relevante.

En artrosis de cadera, glucosamina no ha logrado demostrar eficacia en el control de los síntomas. En un reciente ensayo independiente,⁸ controlado con placebo y en el que se evaluó el sulfato de glucosamina a dosis de 1.500 diarios en 222 pacientes con artrosis de cadera, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de comparación tras 24 meses de tratamiento en lo que respecta a la mejoría en las subescalas WOMAC de dolor y capacidad funcional.

b) Sulfato de condroitina

Aunque dos metanálisis^{9,10} publicados a principios de esta década sugieren que sulfato de condroitina puede tener una modesta eficacia sintomática en el tratamiento de la artrosis, otro más reciente¹¹ muestra resultados negativos para el fármaco. Los autores analizan conjuntamente los tres ensayos clínicos de mayor calidad metodológica (aleatorización adecuada, análisis por intención de tratar y tamaño muestral suficiente) y encuentran un efecto analgésico de -0,03 (IC 95% -0,13 a 0,07) respecto a placebo o a la actitud de no tratar, lo que se corresponde con una diferencia de 0,6 mm en una escala visual analógica de 10 cm.

Tampoco en el ensayo GAIT⁶ -mencionado más arriba- se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes tratado con 1.200 mg diarios de sulfato de condroitina y el grupo placebo en cuanto a la variable de dolor seleccionada.

c) Diacereína

Los ensayos con diacereína en el tratamiento de la artrosis son de menor tamaño y duración que los de glucosamina y sulfato de condroitina. Sin embargo, se han publicado tres revisiones sistemáticas que evalúan su eficacia en el control de la sintomatología. En una revisión Cochrane,¹² que incluyó siete estudios (1.228 pacientes) publicados hasta 2004, se encontró un modesto beneficio para el tratamiento con diacereína en comparación con placebo: una reducción de 5,16 (IC95% -9,75 a -0,57) en una escala de dolor analógica visual que va de 0 a 100 mm. Esta modesta eficacia analgésica del fármaco también se apreció en otro metanálisis que analizó seis ensayos clínicos de diacereína frente a placebo (1.533 pacientes).¹³

En el tercer metanálisis,¹⁴ que incluyó diecinueve estudios con 2.637 sujetos, los resultados frente a placebo, en lo que respecta a la reducción del dolor y a la mejoría de la funcionalidad volvieron a ser favorables para diacereína, pero no se apreciaron diferencias entre ésta y los tratamientos habituales, que incluyen mayoritariamente AINE. En ninguna de las dos comparaciones hubo diferencias en el uso de paracetamol como analgésico de rescate.

1.2. Eficacia estructural

Los ensayos que investigan la posible actividad condroprotectora de los SYSADOA evalúan el estrechamiento articular -medido por rayos X- como variable de cambios estructurales en el cartílago. Sin embargo, no está establecida la relación entre este parámetro radiológico y el dolor, la funcionalidad o la progresión de la enfermedad.

Los resultados que podrían demostrar la eficacia condroprotectora de los SYSADOA en el tratamiento de la artrosis son la reducción de la discapacidad, la disminución de la necesidad de artroplastia y el retraso en la realización de la cirugía de reemplazo. A pesar de ello, los ensayos clínicos publicados no miden este tipo de variables.

Así, en dos ensayos clínicos^{15, 16} de tres años de duración, sulfato de glucosamina a dosis de 1.500 mg diarios demostró reducir en mayor medida que placebo el estrechamiento del espacio articular femorotibial en un total de 414 pacientes con artrosis de rodilla. En conjunto, a los tres años de tratamiento, la diferencia entre los resultados obtenidos por los grupos tratados con glucosamina y placebo fue favorable a la primera en 0,41 mm (IC 95% 0,21 a 0,60, $p < 0,001$), resultado que fue calificado por los autores como "entre pequeño y mediano efecto estructural".¹⁰ Un IMC superior a 27-30 kg/m² era considerado un criterio de exclusión de los estudios, por lo que éstos no incluyeron pacientes con obesidad; además, los pacientes presentaban mayoritariamente gonartrosis leve. En ambos casos, menos de dos tercios de los pacientes incluidos completaron el estudio. Por el contrario, en el ensayo en artrosis de cadera descrito más arriba no se encuentran diferencias entre glucosamina y placebo en el estrechamiento del espacio articular tras 24 meses de tratamiento.⁸

En otro ensayo controlado con placebo se investigó la eficacia de sulfato de condroitina a dosis de 800 mg en la reducción del estrechamiento del espacio articular en 622 pacientes diagnosticados de artrosis. Tras dos años de tratamiento, el fármaco logró una reducción de 0,14 mm (IC 95% 0,06 a 0,21 mm, $p < 0,0001$), sin que esa diferencia en el espacio articular se tradujese al final del estudio en diferencias en el dolor de la articulación, medido como variable secundaria.¹⁷

Diacereína también dispone de un ensayo clínico de larga duración en el que se evalúa la eficacia estructural, el estudio ECHODIAH.¹⁸ Incluyó 507 pacientes con artrosis de cadera que recibieron 100 mg de diacereína o placebo durante tres años. Se definió la progresión radiográfica como la pérdida de al menos 0,5 mm en el espacio articular. Al final del estudio, el 50,7% de los pacientes tratados con el fármaco presentaron progresión radiográfica frente al 60,4% del grupo placebo ($p=0,036$). Este supuesto beneficio estructural de diacereína no se acompañó de una mayor eficacia sintomática, medida como reducción del dolor y mejoría de la capacidad funcional, motivo por el que se desconoce la relevancia clínica de los resultados obtenidos. Hay que tener presente que sólo finalizó el estudio el 55% de los pacientes; los abandonos se produjeron principalmente como consecuencia de los efectos adversos en el grupo de diacereína (diarrea) y a la ineficacia en el grupo placebo.

2. CONSUMOS ANUALES DE LOS SYSADOA ORALES EN LAS ISLAS BALEARES

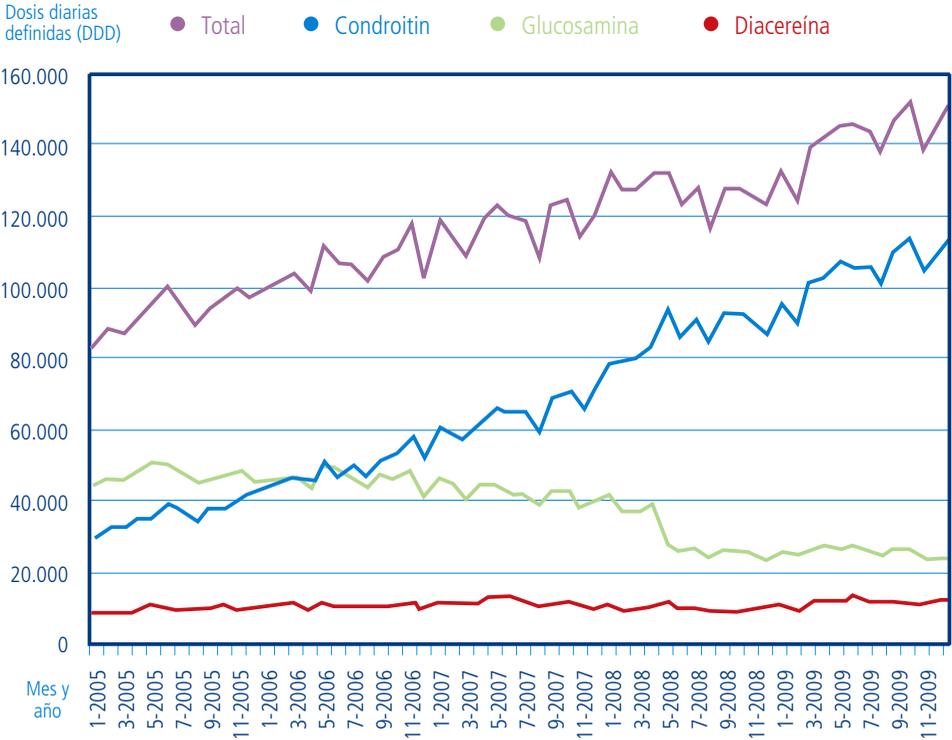
Durante los últimos cinco años, en las Islas Baleares se ha duplicado el consumo de SYSADOA orales en el medio ambulatorio con cargo al sistema sanitario público, ya que ha pasado de 150.000 DDD en enero de 2005 a más de 300.000 DDD en diciembre de 2009 (véase el gráfico 1). La repercusión económica del empleo de este grupo de fármacos es muy importante, de tal manera que durante el año 2009 los SYSADOA orales supusieron un gasto de **1.700.000 euros** para el Servicio de Salud de las Islas Baleares (facturación en receta médica oficial).

3. CONCLUSIÓN Y PREGUNTA ABIERTA: ¿POR QUÉ USAMOS UNOS MEDICAMENTOS DE EFICACIA DUDOSA PARA TRATAR LA ARTROSIS?

A pesar de los numerosos estudios que se han publicado sobre los SYSADOA, la evidencia que apoya su eficacia -tanto sintomática como estructural- es inconsistente y no permite recomendar su empleo en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, tal y como hemos explicado, en las Islas Baleares la prescripción de este grupo de fármacos sigue creciendo.

En otros países de nuestro entorno, algunos SYSADOA están comercializados como suplementos dietéticos -no como medicamentos- y no están financiados por el sistema sanitario público. Como principio general, creemos que nuestro

Gráfico 1. Consumo mensual de SYSADOA en las Islas Baleares en DDD 2005-2010.



Fuente. base de datos de facturación de recetas, Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA-IB.

Sistema Nacional de Salud no debería financiar medicamentos de eficacia clínica dudosa y que podrían considerarse de utilidad terapéutica baja. Puede que este sea un buen ejemplo para aplicar el concepto de coste de oportunidad -tal y como recomienda el editorial de este número de *El Comprimido-* y pensar en el valor de los beneficios que rendiría la mejor alternativa que al final descartamos en la decisión de utilizar los SYSADOA. Esa mejor alternativa posiblemente sea la educación sanitaria del paciente y de sus familiares, el consejo dietético para perder peso y el tratamiento rehabilitador que favorezca la mejora de la capacidad funcional de los pacientes.

Cecilia Calvo Pita, farmacéutica
 Servicios Centrales del Servicio de Salud de las Islas Baleares

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jordan KM, Arden NK, 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
2. Indicador de prescripción de inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB). Catálogo de indicadores de calidad de la prescripción 2010 para la atención primaria del Servicio de Salud de las Islas Baleares. Dirección Asistencial, Servicio de Salud de las Islas Baleares.
3. Isasi Zaragoza C, Alcaraz Borrajo M, Sanz Sanz J. Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004, Vol. 28, Nº 6.
4. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
5. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
7. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555-67.
8. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:268-77.
9. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
10. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Chucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
11. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, Dieppe PA, Jüni P. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.
12. Fidelix TS, Soares B, FernandesMoça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2.
13. Bartels EM, Bliddal H, Schöndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:289-96.
14. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899-906.
15. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
16. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
17. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
18. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M; ECHODIAH Investigators Study Group. 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.

INFORME DE EVALUACIÓN: dabigatrán en la prevención del tromboembolismo

Pradaxa® (cápsulas de 75 mg y 110 mg)

Dabigatrán ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina en dosis de 40 mg cada 24 horas en la prevención del tromboembolismo venoso, mostrando un balance entre beneficio y riesgo muy similar a ésta, con la diferencia de que en caso de sobredosis accidental no hay, a día de hoy, ningún antidoto para revertir su efecto.

De momento no se dispone de estudios comparativos con otras heparinas de bajo peso molecular ni con otros anticoagulantes orales comercializados.

El coste del tratamiento con dabigatrán supera el del tratamiento con enoxaparina (un 15% y un 18% para las artroplastias de rodilla y cadera, respectivamente).

Por todo lo comentado, el dabigatrán puede suponer un beneficio añadido para algún grupo de pacientes sometidos a cirugía programada de reemplazo total de la cadera o de la rodilla, sobre todo en el momento del alta hospitalaria.

Calificación: modesta mejora terapéutica.

Indicaciones aprobadas

Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera o a cirugía de reemplazo total de la rodilla, programadas en ambos casos.

Mecanismo de acción

Dabigatrán es un inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina -enzima que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina en la cascada de coagulación-, impidiendo la formación de trombos.

Posología

El tratamiento debe iniciarse en el periodo comprendido entre la primera hora y la cuarta posteriores a la cirugía, con una dosis única inicial de 110 mg, y debe continuarse con 220 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min) o ancianos (>75 años), la dosis recomendada al inicio es de 75 mg y la de mantenimiento, de 150 mg. La duración del tratamiento en la artroplastia de rodilla es de 10 días, y entre 28 y 35 días en la artroplastia de cadera.

Para pasar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral, hay que esperar 24 horas después de la administración de la última dosis de dabigatrán. En caso contrario, se recomienda iniciar la administración de dabigatrán en el momento en que estaba programada la administración del anticoagulante parenteral.

Farmacocinética

El dabigatrán etexilato es un profármaco que se transforma en dabigatrán en el organismo. Presenta una biodisponibilidad oral del 6,5%, aproximadamente. El metabolismo por la vía hepática es parcial. Por excreción renal, se elimina inalterada el 80% de la dosis.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y la seguridad de dabigatrán se han establecido basándose en dos ensayos pivotaes (RE-MODEL y RE-NOVATE) y un ensayo de apoyo (RE-MOBILIZE). Se trata de tres ensayos aleatorizados, doble ciego, de **no inferioridad**, en pacientes sometidos a cirugía de rodilla o de cadera, en los que se compara dabigatrán a dosis de 150 mg c/24 horas y de 220 mg c/24 horas con enoxaparina a dosis de 40 mg c/24 horas (pauta europea) o enoxaparina a dosis de 30 mg c/12 horas (pauta habitualmente empleada en los Estados Unidos). La variable primaria es una variable combinada de tromboembolismo venoso (TEV) y la variable secundaria es un combinado de TEV mayor (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda proximal) y muerte.

Los estudios pivotaes demuestran la no inferioridad del dabigatrán (220 mg c/24 horas o 150 mg c/24 horas) respecto a la enoxaparina (40 mg c/24 horas), sin que se evidencien diferencias relevantes en el riesgo de sangrado.

En el ensayo de apoyo, en el que se compara el dabigatrán con 30 mg c/12 horas de enoxaparina, esta demuestra una eficacia superior al dabigatrán (diferencia absoluta del 5,8% en la variable principal compuesta) y un riesgo mayor de hemorragia (diferencia absoluta de 0,8% en hemorragias graves).

Las limitaciones de estos ensayos están relacionadas con la poca representatividad de los pacientes incluidos (solo un 6% con insuficiencia renal moderada, menos del 20% con más de 75 años, etc.), el amplio margen de no inferioridad (7-9%) y la limitada duración de los ensayos.

SEGURIDAD (efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones hemorrágicas -medidas como variable principal de seguridad en los ensayos- entre el dabigatrán y enoxaparina. Los efectos adversos más frecuentes con dabigatrán en los ensayos fueron náuseas (20,5%), vómitos (16,8%), estreñimiento (11,9%), insomnio (7,8%), edema periférico (6,4%) e hipopotasemia (1,6%).

A pesar de que el perfil de seguridad del dabigatrán es similar al de enoxaparina, cabe destacar que en caso de sobredosis accidental no hay, a día de hoy, ningún antídoto para revertir su efecto; en cambio, para las heparinas de bajo peso molecular se dispone del sulfato de protamina.

Dabigatrán está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr<30 mL/min) y debe ser usado con precaución en los casos de insuficiencia hepática.

COSTE COMPARATIVO (importe por paciente y año)



Fuente: GAIA-IB. Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo del Servicio de Salud, septiembre de 2009.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Dabigatrán ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina en la prevención de TEV después de una cirugía programada de rodilla o cadera, sin presentar diferencias relevantes en cuanto a la interrupción del tratamiento por efectos adversos graves ni en el riesgo de sangrado. La innovación que introduce la administración oral tiene como contrapartida un coste mayor, motivo por el que el dabigatrán puede aportar un beneficio añadido a algún grupo de pacientes, sobre todo en el momento del alta hospitalaria, ya que en el post-operatorio inmediato las náuseas y los vómitos podrían dificultar el inicio del tratamiento. Por todo ello, concluimos que con la evidencia disponible actualmente, dabigatrán es una **modesta mejora terapéutica**.

Autora: Josefina Giménez Castellanos, farmacéutica del Hospital de Manacor

Revisores: Beatriz Calderón Hernanz, farmacéutica del Hospital Son Llàtzer
Gabriel Mercadal Orfila, farmacéutico del Hospital Mateu Orfila

Comisión de Evaluación de Medicamentos del ib-salut

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en la web de la Comisión de Evaluación de Medicamentos: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm

El Comprimido es una publicación dirigida a los profesionales sanitarios del ib-salut con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Los diferentes números del boletín pueden consultarse en: <http://www.elcomprimido.com>