

EL COMPRIMID

ÍNDEX

01. Editorial.
02. PCR, risc cardiovascular i rosuvastatina: assaigs a Júpiter, pacients a la Terra.
05. Fàrmacs simptomàtics d'acció lenta i administració oral per a l'artrosi: eficàcia dubtosa en el control simptomàtic i activitat condroprotectora nu-la.
11. Dabigatran en la prevenció del tromboembolisme.

COMITÈ 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 IMATGE



Has de parar esment en les petites despeses: un foradet enfonsa el vaixell. **Benjamin Franklin**

EDITORIAL

UN MOMENT OPORTÚ PER ABORDAR EL COST D'OPORTUNITAT

Que ningú no s'estranyi a hores d'ara de la paradoxa següent: els professionals de la salut assignen aproximadament el 70% dels recursos sanitaris, però això no és una de les seves preocupacions principals. Han assumit el concepte de *eficàcia*, però la seva hipoestèsia al preu de les tecnologies -i la dels pacients- és un fet bibliogràficament molt fressat. Tampoc no sorprèn que prenguin bastants decisions diagnòstiques i terapèutiques amb cert grau d'incertesa, sense haver interioritzat encara el concepte de *eficiència* i amb risc moral (el comportament podria ser diferent si un estigués exposat a les conseqüències de les seves accions).

En decidir sobre selecció i prescripció de medicaments, a més de la seva utilitat terapèutica importen -i molt- el valor terapèutic afegit, l'increment de la despesa, el seu impacte en el pressupost (que no dóna cabuda a tot) i la predisposició de la societat a pagar-los. No hem de pagar tota novetat o innovació terapèutica (no sempre són sinònims de major valor social), sinó només la que veritablement costa el que *val*.

Triar adequadament una alternativa diagnòstica o terapèutica entre unes quantes amb un pressupost fix obliga a tenir en compte tot això i, a més, a incorporar en la decisió el seu cost d'oportunitat: el valor dels beneficis que donaria la millor alternativa que al final es descarta en la decisió. Situem-nos per un moment a Haití: adoptem la perspectiva de la societat, assumim un pressupost fix i considerem un nou fàrmac eficaç per tractar un sarcoma. Allà les millors alternatives són la potabilització de l'aigua i la prevenció de les infeccions més prevalents. Allà, el cost d'oportunitat d'aquest medicament és el valor dels beneficis per a la salut que obtindríem si, en lloc seu, optàssim per aquestes dues alternatives.

L'eficiència és requisit de racionalitat i qualitat de la prescripció. En època de crisi econòmica, el cost d'oportunitat hauria de ser -a més d'un imperatiu moral- una exigència social ineludible.

El Comitè Editorial

El nostre agraïment a Carlos Campillo Artero per haver-nos regalat l'editorial.

PCR, RISC CARDIOVASCULAR I ROSUVASTATINA: ASSAIGS A JÚPITER, PACIENTS A LA TERRA

Les evidències donen suport a la importància de la inflamació en la fisiopatologia de les lesions vasculares, i hi ha un interès creixent per avaluar marcadors de la inflamació que permetin millorar la predicció del risc cardiovascular. La proteïna C reactiva (PCR) és un reactant de fase aguda els nivells del qual, quan es determinen per mitjà d'un assaig d'alta sensibilitat (*high sensitivity*, hsPCR), es correlacionen amb el nivell de risc. S'ha suggerit que una hsPCR <1, entre 1-3 i >3 mg/L correspondria, respectivament, a nivells baixos, intermedis i alts de risc.¹

Estudis previs han demostrat que les estatines redueixen la hsPCR, que la magnitud del benefici es correlaciona amb aquest descens i que, per a qualsevol reducció d'LDL assolida amb el tractament, el pronòstic és millor amb valors baixos d'hsPCR.

Amb rumb a Júpiter

Tanmateix, les evidències que relacionen el risc cardiovascular amb els nivells d'hsPCR procedien de subjectes amb valors alts d'LDL. Per avaluar si té sentit tractar valors alts d'hsPCR en subjectes que no compleixen els criteris actuals per rebre tractament hipolipemiant, es va dissenyar l'assaig JUPITER, en el qual 17.802 subjectes d'ambdós sexes sense història de IAM ni d'ictus, amb LDL <130 mg/dL i hsPCR ≥ 2,0 mg/L, varen ser aleatoritzats a rebre placebo o 20 mg diaris de rosuvastatina.²

Al cap d'un any d'haver-se iniciat el tractament, l'LDL era un 50% menor amb la rosuvastatina que amb el placebo (55 i 110 mg/dL; mediana basal de 108 mg/dL en ambdós grups) i la hsPCR un 37% menor (2,2 i 3,5 mg/L; mediana basal de 4,2 mg/L en ambdós).

Estava previst continuar l'assaig fins que s'haguessin produït 520 esdeveniments, però va ser interromput en trobar-se superioritat de rosuvastatina en una anàlisi intermèdia preestablerta, després d'haver-se registrat només 393 esdeveniments. La durada de l'assaig es va acurçar des dels 4 anys previstos a tan sols 1,9 anys.

En el moment d'acabar l'assaig, la rosuvastatina va ser superior al placebo per a la variable combinada principal i algunes de les secundàries, si bé el benefici en termes absoluts va ser molt modest (només va superar l'1% per a la variable principal). El nombre de subjectes que s'han de tractar durant dos anys perquè un es beneficiï va ser alt. Els resultats varen ser similars per a tots els subgrups analitzats (sexe, edat, factors de risc).

Taula 1: resultats de l'assaig JUPITER.

	Rosuvastatina (n 8.901)	Placebo (n 8.901)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Variable primària ^(a)	142 (1,6%)	251 (2,8%)	1,2% (0,8-1,6)	83 (61-130)
IAM + ictus + mort 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)
Revascularització	71 (0,8%)	131 (1,5%)	0,7% (0,3-1)	149 (102-276)
Hospitalització per angina inestable	16 (0,2%)	27 (0,3%)	n. s.	n. s.
Revascularització + hospitalització per angina inestable	76 (0,9%)	143 (1,6%)	0,7% (0,4-1)	143 (97-268)
Mortalitat total	198 (2,2%)	247 (2,8%)	0,6% (0,1-1,1)	167 (94-707)
Tromboembolisme venós ^(b)	34 (0,4%)	60 (0,7%)	0,3% (0,1-0,5)	345 (199-1287)
Embòlia pulmonar ^(b)			n. s.	n. s.
Trombosi venosa profunda ^(b)	17 (0,2%)	38 (0,4%)	0,24% (0,1-0,4)	417 (248-1304)
Diabetis nou diagnòstic	270 (3%)	216 (2,4%)	0,6% ^(c) (0,1-1,1)	167 ^(d) (93-807)

(a) IAM + ictus + mort cardiovascular + revascularització + hospitalització per angina inestable. (b) Dades publicades a part. (c) Augment absolut del risc.

(d) RAR: reducció absoluta del risc. NNT: nombre de pacients que han de ser tractats durant dos anys perquè un es beneficiï. n. s.: no significatiu.

En una anàlisi posterior, el benefici va ser major per als subjectes en els quals es reduïen tant l'LDL com la hsPCR (fins a <70 mg/dL i <2 mg/L, respectivament) que per a aquells en els quals es reduïa només un d'aquests paràmetres analítics.³

Quant a la seguretat, no hi va haver diferències significatives en la incidència total de reaccions adverses ni de càncer, alteracions musculars o de les funcions hepàtica o renal, ni hemorràgia intracranial. La rosuvastatina es va associar a un increment discret però significatiu en els nous diagnòstics de diabetis (la diabetis era un criteri d'exclusió).

Problemes a Júpiter

Hi ha diversos motius per dubtar de la validesa externa de l'assaig: menys del 20% dels candidats inicials complia els criteris d'inclusió, mentre que l'aleatorització és "massa perfecta" (els rangs interquartils de molts paràmetres són idèntics en ambdós braços). El 25% dels subjectes no prenia la medicació malgrat els freqüents recordatoris telefònics.

La població inclosa no era tan aparentment sana com es pretenia: el 40% tenia síndrome metabòlica, es varen acceptar subjectes amb HTA (<190/100 mmHg) i el 16,6% rebia AAS per causes que no s'especifiquen. S'ha calculat un risc cardiovascular global i de cardiopatia isquèmica del 19,5% i del 12,1% al cap de deu anys, respectivament.⁴

Si bé la reducció relativa de risc va ser molt vistosa, el benefici en termes absoluts va ser molt petit. A més, la interrupció precoç d'un assaig tendeix a exagerar la magnitud dels resultats. Així doncs, el benefici relatiu amb relació al placebo (54%) va ser superior a l'obtingut en les metanàlisis dels assaigs amb estatines en prevenció primària (29%).¹ També s'han expressat dubtes sobre la fiabilitat de la metaregressió emprada en l'anàlisi dels resultats de l'assaig.⁵

Per cada 1.000 subjectes tractats durant dos anys, nou evitaren un infart, un ictus o la mort vascular, però a sis se'ls diagnosticarà diabetis. Si bé la majoria dels nous casos de diabetis es varen donar en subjectes amb intolerància prèvia a la glucosa, no es pot descartar un efecte de classe, ja que aquesta troballa s'ha descrit també amb simvastatina (HPS), pravastatina (PROSPER) i atorvastatina (PROVE-IT).⁶ A més, fan falta seguiments més llargs per establir la seguretat a llarg termini de xifres tan baixes d'LDL (55 mg/dL), que es podrien associar a hepatotoxicitat, hemorràgia intracranial i neoplàsies.

Problemes amb la hsPCR

L'ús dels valors plasmàtics d'hsPCR per estratificar el risc cardiovascular té diversos problemes. La variabilitat intraindividual de la prova és alta (1,2 mg/L), per la qual cosa un resultat de 2 mg/L (risc intermedi) podria passar a ser un risc baix (<1) o alt (>3) després d'una nova analítica, encara que el valor en realitat no hagués variat. S'ha suggerit que el valor de la hsPCR hauria de variar >120-175% per poder assegurar que s'ha modificat.¹ En el JUPITER, la hsPCR també va baixar en el grup del placebo.

McCormack i Allan plantegen un simulacre teòric: suposem que un home amb un risc del 15% (escala Reynold) té hsPCR de 2 mg/L. Si abaixam 0,5 mg/L, el risc baixa fins al 13%, mentre que si apujam 10 mg/L, creix fins al 17%. És a dir, malgrat variar 20 vegades el valor de la hsPCR, el risc cardiovascular continua essent intermedi (10-20%). Hom es pot plantejar si saber que el risc és del 17% en lloc del 15% és suficient per instaurar un tractament farmacològic crònic; aquesta qüestió serà més pertinent com menor sigui el risc basal. A més, si les estatines redueixen el risc un 25% i el risc basal fos del 17%, l'abaixarien 4,25 punts, mentre que si el risc basal fos del 15% l'abaixarien 3,75 punts. Si restam ambdues xifres, el pacient seria tractat amb fàrmacs durant anys a canvi d'una reducció de risc de tan sols el 0,5%.¹

Un aspecte molt debatut ha estat si la PCR mateixa participa en la lesió vascular de forma causal o si només és un marcador indirecte del procés inflamatori de la placa d'ateroma. Recentment s'ha demostrat que això segon és cert.⁷ Per això, no té gens de sentit tractar una xifra d'hsPCR *per se*, mentre que la seva utilitat per classificar el risc dependrà de la sensibilitat amb què un canvi en la inflamació de la placa d'ateroma es tradueixi en una modificació en la PCR. Hi ha dades que suggereixen que altres marcadors (IL-6, dímer D) podrien ser més sensibles que la PCR en aquest aspecte. Una altra prova que la relació entre la PCR i el risc cardiovascular no és directa és que altres fàrmacs que també redueixen la PCR tenen efectes "consistentment inconsistents" sobre el risc: els fibrats redueixen la hsPCR entre un 30% i un 85% sense afectar el risc, mentre que la rosiglitazona, el rofecoxib o la vitamina E abaixen la PCR però eleven el risc.¹

Un altre motiu de polèmica és establir si la reducció de la PCR contribueix de manera independent a l'eficàcia de les estatines o bé si, d'alguna manera, es relaciona amb la reducció en LDL. Encara que alguns assaigs suggereixen que ambdós efectes són independents, una metanàlisi de 65 estudis troba que la reducció de l'LDL i de la PCR es correlacionen ($r=0,79$, $p<0,001$), independentment del tipus i de la dosi d'estatina. Els autors d'aquests metanàlisi conclouen que no té sentit mesurar la PCR a més de l'LDL en el seguiment d'aquests pacients.⁸ Tanmateix, la polèmica continua oberta, ja que hi ha dades que refermarien que la hsPCR s'associa més al risc d'esdeveniments letals que als no letals.⁹

JUPITER aporta poc de nou a la polèmica sobre la utilitat de determinar la hsPCR: el que es compara en l'assaig és la rosuvastatina amb el placebo, no la utilitat de determinar la hsPCR amb no determinar-la. A més, no es varen incloure subjectes amb hsPCR baixa, per la qual cosa no se sap la relació entre els diferents nivells de PCR i la magnitud del benefici. Dues revisions recents conclouen que la hsPCR no discrimina millor que l'equació de Framingham¹⁰ i que, una vegada que s'ha estimat el risc emprant els criteris habituals, aporta un increment d'informació molt modest.⁴

Tornada a la Terra

A l'hora d'instaurar un tractament farmacològic en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular és essencial considerar la magnitud del benefici esperat, la seguretat a llarg termini i el cost. Des d'aquesta òptica, no sembla que hi hagi motius perquè els resultats de l'assaig JUPITER modifiquin la nostra actitud diagnòstica ni la terapèutica.

La decisió d'incorporar una prova diagnòstica no s'ha de basar només en la utilitat per definir el risc, sinó a demostrar que emprar-la millora els resultats en la salut.⁵ De moment, la hsPCR no ha demostrat que aporti res rellevant en cap dels dos aspectes.

Francisco Campoamor Landín, farmacòleg clínic
Hospital Universitari Son Dureta

[L'autor declara que no té cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que l'article conté.](#)

BIBLIOGRAFIA

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.

FÀRMACS SIMPTOMÀTICS D'ACCIÓ LENTA I ADMINISTRACIÓ ORAL PER A L'ARTROSI: EFICÀCIA DUBTOSA EN EL CONTROL SIMPTOMÀTIC I ACTIVITAT CONDROPROTECTORA NUL·LA

L'artrosi és una malaltia articular progressiva i una de les causes principals d'incapacitat en les persones grans. Les seves manifestacions clíniques més freqüents són el dolor, la limitació funcional, la rigidesa i l'embassament articular. Les artrosos dels genolls, del maluc i de les mans són les que produeixen més discapacitat i més empitjorament de la qualitat de vida.

L'abordatge terapèutic de la malaltia comprèn mesures no farmacològiques, tractament farmacològic i cirurgia de substitució de l'articulació en els casos més greus. En qualsevol cas, els objectius del tractament han de ser l'educació sanitària dels pacients perquè coneguin millor la malaltia, l'alleujament del dolor, la millora de la funció articular i el retard de la progressió de l'artrosi i del dany estructural consegüent.¹

El paracetamol és l'analgèsic d'elecció en el tractament de l'artrosi;¹ però per als pacients en els quals no és efectiu, es pot valorar la utilització d'AINE, tenint presents els riscos que podria ocasionar l'ús crònic d'aquest grup farmacològic. Entre els AINE, el d'elecció pel seu millor perfil de seguretat és l'ibuprofèn, mentre que els COXIB no han demostrat més eficàcia analgèsica que els AINE tradicionals ni avantatges clars quant a la seva menor capacitat gastrolesiva, però sí més riscos cardiovasculars.²

En els darrers anys s'ha incrementat l'ús d'un grup de medicaments autoritzats específicament per al tractament de l'artrosi i disponibles en el mercat des de fa temps: els fàrmacs d'acció lenta, anomenats també SYSADOA (per *symptomatic slow action drugs for osteoarthritis*). Es denominen *d'acció lenta* en contraposició amb els analgèsics tradicionals -l'inici d'acció dels quals és immediat- perquè l'efecte clínic es produeix diverses setmanes després de començar el tractament i es manté temporalment després de retirar-lo.³

Els SYSADOA orals finançats pel Sistema Nacional de Salut són el sulfat de glucosamina, el sulfat de condroitina i la diacereïna.

1. EFICÀCIA DELS SYSADOA: SIMPTOMÀTICA, ESTRUCTURAL... O GENS?

Els SYSADOA s'empren com a tractament simptomàtic de l'artrosi, per a la reducció del dolor i la millora de la funció, i es postulen com a possibles modificadors de la malaltia, o condroprotectors, perquè retarden la progressió del deteriorament del cartílag articular.

La glucosamina i el sulfat de condroitina són substàncies naturals que formen part dels components estructurals del cartílag i del líquid sinovial i el mecanisme d'acció de les quals no està ben identificat, mentre que la diacereïna és un fàrmac de síntesi amb capacitat inhibidora de la interleucina-1, una substància que participa en la inflamació i en la degradació del cartílag. Els dos primers presenten un bon perfil de seguretat i són ben tolerats, mentre que la diacereïna -atès que es tracta d'un derivat antraquinònic- sovint provoca diarrea i altres efectes digestius adversos.³ Malgrat la relativa seguretat dels SYSADOA, el que se'n qüestiona és l'eficàcia en el tractament simptomàtic de l'artrosi i la capacitat modificadora de la malaltia.

1.1. Eficàcia simptomàtica

La majoria dels assaigs clínics s'han dut a terme en casos d'artrosi de genoll i han avaluat la millora dels símptomes i de la funció articular en comparació del placebo. Els més antics tenen deficiències metodològiques, entre les quals

destaca l'aleatorització inadequada dels subjectes. També hi ha biaixos en la selecció dels pacients, ja que en general no s'inclouen els obesos ni els que pateixen artrosi greu.

Per mesurar el grau de dolor s'acostuma a emprar l'escala visual analògica en format d'escala Likert (gens, lleu, moderat, greu i molt greu) o l'escala lineal, graduada de 0 a 100 mm. També s'utilitzen els índexs algofuncionals, com el de Lequesne, que valora el dolor i la capacitat funcional en una escala que va de 0 a 24 punts, i l'escala WOMAC, que avalua els dominis de dolor, rigidesa i capacitat funcional.

És important assenyalar que, en els estudis publicats, els pacients podien emprar lliurement paracetamol o AINE per controlar el dolor, la qual cosa emmascara la valoració de l'eficàcia analgèsica intrínseca dels SYSADOA. En tot cas, els assaigs clínics amb els tres fàrmacs donen resultats negatius: en alguns, els SYSADOA no són eficaços; en la resta, l'eficàcia demostrada és de rellevància clínica dubtosa.

a) Glucosamina

En una revisió Cochrane⁴ que va incloure vint-i-cinc assaigs clínics (amb 4.963 pacients) publicats fins a l'any 2008 sobre la glucosamina aplicada a l'artrosi, aquest fàrmac va resultar superior al placebo per a la reducció del dolor (diferència de 0,47 punts; IC 95% -0,72 a -0,23) i per a la millora de la capacitat funcional (diferència de 0,47 punts; IC 95% -0,82 a -0,12) mesurats per mitjà de l'índex de Lequesne (com hem dit, és una escala amb un rang de puntuacions de 0 a 24). En canvi, no va resultar superior per a la reducció del dolor, la millora funcional ni la disminució de la rigidesa mesurades per mitjà de l'escala WOMAC. Els resultats no varen ser uniformes en tots els estudis inclosos. Els assaigs més antics amb glucosamina tenen deficiències metodològiques importants, entre les quals destaca l'aleatorització incorrecta dels pacients. De manera que, si l'anàlisi es restringeix als estudis que varen tenir una aleatorització adequada, no es troba cap benefici de la glucosamina quant a la reducció del dolor ni els resultats de l'escala WOMAC, encara que sí en l'índex de Lequesne.⁴

En una altra metanàlisi⁵ publicada l'any 2007 es varen investigar les possibles causes de l'heterogeneïtat dels resultats entre els diferents estudis sobre la glucosamina. Es va fer palès que els assaigs patrocinats per la indústria varen obtenir millors resultats que els estudis independents; els autors proposen com a possibles explicacions l'ús de diferents preparats de glucosamina, l'aleatorització inadequada dels pacients en els assaigs amb resultats positius i el biaix inherent al finançament de la indústria farmacèutica.

L'any 2006 es varen publicar dos assaigs de sis mesos de durada respecte a la glucosamina aplicada a l'artrosi de genoll, amb un disseny metodològicament més correcte que els publicats en els anys anteriors. El primer dels assaigs (estudi GAIT)⁶ és un assaig clínic independent finançat amb fons dels Instituts Nacionals de Salut (NIH, per *National Institutes of Health*), dependents del Departament de Sanitat dels Estats Units. Es tracta d'un assaig aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo, amb 1.583 subjectes que tenien una mitjana d'edat de 59 anys i un índex de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²; el 78% presentava artrosi lleu i la resta, artrosi moderada o greu. Es varen distribuir en cinc grups que varen rebre els tractaments següents: clorhidrat de glucosamina (500 mg tres vegades al dia), sulfat de condroitina (400 mg tres vegades al dia), clorhidrat de glucosamina més sulfat de condroitina en les mateixes dosis, celecoxib (200 mg cada 24 hores) o placebo. Es va permetre emprar paracetamol com a analgèsia de rescat, en dosis de fins a 4 g diaris. La variable primària de valoració va ser el percentatge de pacients que varen experimentar un 20% de millora en la subescala WOMAC de dolor al final de l'estudi. Després de 24 setmanes de tractament no es varen trobar diferències entre la glucosamina o la combinació de glucosamina i sulfat de condroitina respecte al placebo, mentre que el celecoxib sí que va mostrar resultats favorables en comparació del placebo. Tampoc no hi ha diferències entre els grups en l'ús d'analgèsia de rescat amb paracetamol.

Al contrari, en l'assaig GUIDE,⁷ de disseny similar a l'anterior i patrocinat per la indústria, es mostren resultats favorables per a la glucosamina. Inclou 318 pacients amb una mitjana d'edat de 64 anys i menor IMC que en l'assaig GAIT (>27 kg/m²), ja que l'IMC >30 kg/m² es considera un criteri d'exclusió, malgrat que l'obesitat és un factor relacionat directament

amb el desenvolupament i l'evolució de l'artrosi de genoll. Els subjectes es varen distribuir en tres grups que varen rebre sulfat de glucosamina (1.500 mg/dia), paracetamol (3 g/dia) i placebo durant 24 setmanes. Cal tenir present que l'estudi va ser dissenyat per detectar diferències entre els grups de glucosamina i placebo, i no per fer una comparació entre la glucosamina i el paracetamol. Es va permetre emprar 400 mg d'ibuprofèn com a analgèsia de rescat. La variable primària va ser la millora en l'índex de Lequesne al cap de sis mesos de tractament. Al final de l'estudi, les reduccions en la puntuació de l'índex de Lequesne varen ser les següents: -1,9 amb placebo, -3,1 amb glucosamina ($p=0,032$ vs. placebo) i -2,7 amb paracetamol ($p=0,18$ vs. placebo). Es varen trobar diferències entre els grups en l'ús d'analgèsia de rescat: va ser superior en el grup del placebo. Tant la glucosamina com el paracetamol varen ser més eficaços que el placebo en el control de símptomes, encara que la magnitud de l'efecte no es pot considerar clínicament rellevant.

En els casos d'artrosi de maluc, la glucosamina no ha aconseguit demostrar eficàcia en el control dels símptomes. En un recent assaig independent,⁸ controlat amb placebo i en el qual es va avaluar el sulfat de glucosamina en dosis de 1.500 mg diaris en 222 pacients amb artrosi de maluc, no es varen trobar diferències entre els dos grups de comparació després de 24 mesos de tractament respecte a la millora en les subescales WOMAC de dolor i capacitat funcional.

b) Sulfat de condroitina

Encara que dues metanàlisis^{9,10} publicades a començaments d'aquesta dècada suggereixen que el sulfat de condroitina pot tenir una modesta eficàcia simptomàtica en el tractament de l'artrosi, una altra de més recent¹¹ mostra resultats negatius per al fàrmac. Els autors analitzen conjuntament els tres assaigs clínics de major qualitat metodològica (aleatorització adequada, anàlisi per intenció de tractar i mida mostral suficient) i troben un efecte analgèsic de -0,03 (IC 95% -0,13 a 0,07) respecte al placebo o a l'actitud de no tractar, cosa que es correspon amb una diferència de 0,6 mm en una escala visual analògica de 10 cm.

Tampoc en l'assaig GAIT⁶ - damunt esmentat - no es varen trobar diferències entre el grup de pacients tractats amb 1.200 mg diaris de sulfat de condroitina i el grup del placebo quant a la variable de dolor seleccionada.

c) Diacereïna

Els assaigs amb diacereïna en el tractament de l'artrosi són de menor mida i durada que els de glucosamina i sulfat de condroitina. Tanmateix, s'han publicat tres revisions sistemàtiques que n'avaluen l'eficàcia en el control de la simptomatologia. En una revisió Cochrane¹² que va incloure set estudis (1.228 pacients) publicats fins a 2004, es va trobar un modest benefici per al tractament amb diacereïna en comparació del placebo: una reducció de 5,16 (IC 95 % -9,75 a -0,57) en una escala de dolor analògica visual que va de 0 a 100 mm. Aquesta modesta eficàcia analgèsica del fàrmac també es va apreciar en una altra metanàlisi que va analitzar sis assaigs clínics amb diacereïna en comparació del placebo (1.533 pacients).¹³

En la tercera metanàlisi,¹⁴ que va incloure dinou estudis amb 2.637 subjectes, els resultats en comparació del placebo quant a la reducció del dolor i a la millora de la funcionalitat varen tornar a ser favorables per a la diacereïna, però no es varen apreciar diferències entre aquesta i els tractaments habituals, que inclouen majoritàriament AINE. En cap de les dues comparacions no hi va haver diferències en l'ús de paracetamol com a analgèsic de rescat.

1.2. Eficàcia estructural

Els assaigs que investiguen la possible activitat condroprotectora dels SYSADOA avaluen l'estrenyiment articular -

mesurat per raigs X- com a variable de canvis estructurals al cartílag. Tanmateix, no està establerta la relació entre aquest paràmetre radiològic i el dolor, la funcionalitat o la progressió de la malaltia.

Els resultats que podrien demostrar l'eficàcia condroprotectora dels SYSADOA en el tractament de l'artrosi són la reducció de la discapacitat, la disminució de la necessitat d'artroplàstia i el retard en l'aplicació de la cirurgia de substitució. Malgrat això, els assaigs clínics publicats no mesuren aquest tipus de variables.

Així doncs, en dos assaigs clínics^{15,16} de tres anys de durada amb sulfat de glucosamina en dosis de 1.500 mg diaris es va demostrar que redueix en major mesura que el placebo l'estrenyiment de l'espai articular femorotibial en 414 pacients amb artrosi de genoll. Al cap de tres anys de tractament, en conjunt la diferència entre els resultats obtinguts pels grups tractats amb glucosamina i placebo va ser favorable a la primera en 0,41 mm (IC 95% 0,21 a 0,60, $p < 0,001$), resultat que va ser considerat pels autors com "entre petit i mitjà efecte estructural".¹⁰ Un IMC superior a 27-30 kg/m² era considerat un criteri d'exclusió dels estudis, per la qual cosa aquests no varen incloure pacients amb obesitat; a més, els pacients presentaven majoritàriament gonartrosi lleu. En ambdós casos, menys de dos terços dels pacients inclosos varen completar l'estudi. Al contrari, en l'assaig relatiu a l'artrosi de maluc damunt descrit no es troben diferències entre la glucosamina i el placebo en l'estrenyiment de l'espai articular després de 24 mesos de tractament.⁸

En un altre assaig controlat amb placebo es va investigar l'eficàcia del sulfat de condroitina en dosis de 800 mg per reduir l'estrenyiment de l'espai articular en 622 pacients amb diagnòstic d'artrosi. Després de dos anys de tractament, el fàrmac va aconseguir una reducció de 0,14 mm (IC 95% 0,06 a 0,21 mm, $p < 0,0001$), encara que aquesta diferència en l'espai articular no es va traduir al final de l'estudi en diferències en el dolor de l'articulació, mesurat com a variable secundària.¹⁷

La diacereïna també disposa d'un assaig clínic de llarga durada en el qual s'avalua l'eficàcia estructural, l'estudi ECHODIAH.¹⁸ Va incloure 507 pacients amb artrosi del maluc que varen rebre 100 mg de diacereïna o placebo durant tres anys. Es va definir la progressió radiogràfica com la pèrdua d'almenys 0,5 mm en l'espai articular. Al final de l'estudi, el 50,7% dels pacients tractats amb el fàrmac i el 60,4% del grup del placebo ($p = 0,036$) varen presentar progressió radiogràfica. Aquest presumpte benefici estructural de la diacereïna no es va acompanyar d'una major eficàcia simptomàtica, mesurada com a reducció del dolor i millora de la capacitat funcional; per aquest motiu no se sap la rellevància clínica dels resultats obtinguts. Cal tenir present que només va acabar l'estudi el 55% dels pacients; els abandonaments es varen produir principalment com a conseqüència dels efectes adversos en el grup de la diacereïna (diarrea) i de la ineficàcia en el grup del placebo.

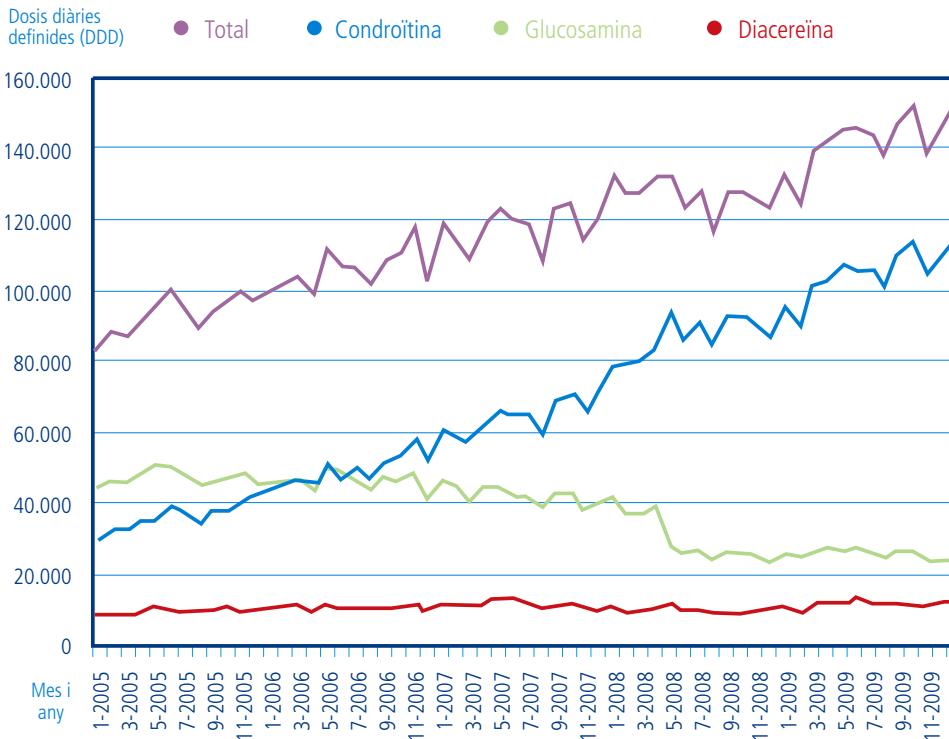
2. CONSUMS ANUALS DE SYSADOA ORALS A LES ILLES BALEARS

Durant els darrers cinc anys, a les Illes Balears s'ha duplicat el consum de SYSADOA orals en el medi ambulatori amb càrrec al sistema sanitari públic, ja que ha passat de 150.000 DDD el gener de 2005 a més de 300.000 DDD el desembre de 2009 (vegeu el gràfic 1). La repercussió econòmica de l'ús d'aquest grup de fàrmacs és molt important, de tal manera que durant l'any 2009 els SYSADOA orals varen suposar una despesa de **1.700.000 euros** per al Servei de Salut de les Illes Balears (facturació en recepta mèdica oficial).

3. CONCLUSIÓ I PREGUNTA OBERTA: PER QUÈ EMPRAM UNS MEDICAMENTS D'EFICÀCIA DUBTOSA PER TRACTAR L'ARTROSI?

Malgrat els nombrosos estudis que s'han publicat sobre els SYSADOA, l'evidència que dona suport a l'eficàcia d'aquests -tant simptomàtica com estructural- és inconsistent i no permet recomanar-ne l'ús en el tractament de l'artrosi. Tanmateix, tal com hem explicat, a les Illes Balears la prescripció d'aquest grup de fàrmacs continua creixent.

Gràfic1. Consum mensual de SYSADOA a les Illes Balears en DDD 2005-2010.



Font. base de dades de facturació de receptes, Gestor de la Prestació Farmacèutica GAIA-IB.

En altres països del nostre entorn, alguns SYSADOA estan comercialitzats com a suplementes dietètics -no com a medicaments- i no estan finançats pel sistema sanitari públic. Com a principi general, trobam que el Sistema Nacional de Salut no hauria de finançar medicaments d'eficàcia clínica dubtosa i que es podrien considerar d'utilitat terapèutica baixa. Potser aquest és un bon exemple per aplicar el concepte de cost d'oportunitat -tal com recomana l'editorial d'aquest número d'*El Comprimido*- i pensar en el valor dels beneficis que retria la millor alternativa que al final descartam en la decisió d'utilitzar els SYSADOA. Aquesta millor alternativa possiblement és l'educació sanitària dels pacients i dels seus familiars, el consell dietètic per perdre pes i el tractament rehabilitador que afavoreixi la millora de la capacitat funcional dels pacients.

Cecilia Calvo Pita, farmacèutica

Serveis Centrals del Servei de Salut de les Illes Balears

L'autora declara que no té cap conflicte d'interessos relacionat amb la informació que l'article conté.

BIBLIOGRAFIA

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, n.º 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, Cucherat 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 D'AVALUACIÓ: dabigatran en la prevenció del tromboembolisme

Pradaxa® (càpsules de 75 mg i 110 mg)

El dabigatran ha demostrat no-inferioritat respecte a l'enoxaparina en dosis de 40 mg cada 24 hores en la prevenció del tromboembolisme venós i ha mostrat un balanç entre benefici i risc molt similar a aquesta, amb la diferència que en cas de sobredosi accidental no hi ha, a hores d'ara, cap antídote per revertir-ne l'efecte.

De moment no es disposa d'estudis comparatius amb altres heparines de pes molecular baix ni amb altres anticoagulants orals comercialitzats.

El cost del tractament amb dabigatran supera el del tractament amb enoxaparina (un 15% i un 1% per a les artroplasties de genoll i maluc, respectivament).

Per tot això, el dabigatran pot suposar un benefici afegit per a algun grup de pacients sotmesos a cirurgia programada de substitució total del maluc o del genoll, sobretot en el moment de l'alta hospitalària.

Qualificació: modesta millora terapèutica.

Indicacions aprovades

Prevenció primària d'episodis tromboembòlics venosos en pacients adults sotmesos a cirurgia de substitució total del maluc o a cirurgia de substitució total del genoll, programades en ambdós casos.

Mecanisme d'acció

El dabigatran és un inhibidor directe, competitiu i reversible de la trombina -enzim que catalitza la transformació del fibrinogen en fibrina en la cascada de coagulació-, la qual cosa impedeix la formació de trombes.

Posologia

El tractament s'ha d'iniciar en el període comprès entre la primera hora i la quarta posteriors a la cirurgia, amb una dosi única inicial de 110 mg, i s'ha de continuar amb 220 mg una vegada al dia. En pacients amb insuficiència renal moderada (ClCr 30-50 mL/min) o ancians (>75 anys), la dosi recomanada a l'inici és de 75 mg i la de manteniment, de 150 mg. La durada del tractament en l'artroplastia de genoll és de 10 dies, i entre 28 i 35 dies en l'artroplastia de maluc.

Per passar del dabigatran a un anticoagulant parenteral, cal esperar 24 hores després de l'administració de la darrera dosi de dabigatran. En cas contrari, es recomana iniciar l'administració de dabigatran en el moment en què estava programada l'administració de l'anticoagulant parenteral.

Farmacocinètica

El dabigatran etexilat és un profàrmac que es transforma en dabigatran a l'organisme. Presenta una biodisponibilitat oral del 6,5%, aproximadament. El metabolisme per la via hepàtica és parcial. Per excreció renal, s'elimina inalterada el 80% de la dosi.

EFICÀCIA CLÍNICA

L'eficàcia i la seguretat del dabigatran s'han establert basant-se en dos assaigs pivotals (RE-MODEL i RE-NOVATE) i un assaig de suport (RE-MOBILIZE). Es tracta de tres assaigs aleatoritzats, doble cegament, de **no-inferioritat**, en pacients sotmesos a cirurgia de genoll o de maluc, en els quals es compara el dabigatran en dosis de 150 mg cada 24 hores i de 220 mg cada 24 hores amb l'enoxaparina en dosis de 40 mg cada 24 hores (pauta europea) o de 30 mg cada 12 hores (pauta emprada habitualment als Estats Units). La variable primària és una variable combinada de tromboembolisme venós (TEV) i la variable secundària és un combinat de TEV major (embolisme pulmonar, trombosi venosa profunda proximal) i mort.

Els estudis pivotals demostren la no-inferioritat del dabigatran (220 mg cada 24 hores o 150 mg cada 24 hores) respecte a l'enoxaparina (40 mg cada 24 hores), i no s'evidencien diferències rellevants en el risc de sangria.

En l'assaig de suport, en el qual es compara el dabigatran amb 30 mg cada 12 hores d'enoaparina, aquesta demostra una eficàcia superior al dabigatran (diferència absoluta del 5,8% en la variable principal composta) i un risc major d'hemorràgia (diferència absoluta de 0,8% en hemorràgies greus).

Les limitacions d'aquests assaigs estan relacionades amb la poca representativitat dels pacients inclosos (només un 6% amb insuficiència renal moderada, menys del 20% amb més de 75 anys, etc.), l'ampli marge de no-inferioritat (7-9%) i la limitada durada dels assaigs.

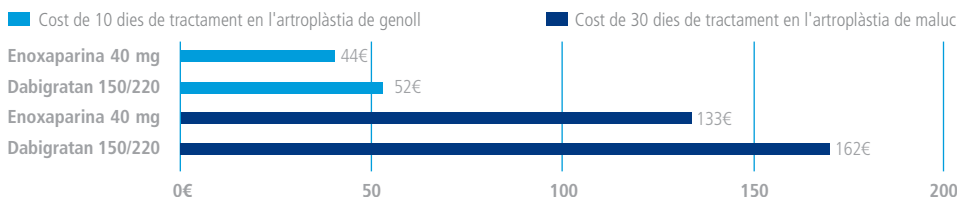
SEGURETAT (efectes adversos, contraindicacions, precaucions i interaccions)

No es varen trobar diferències significatives en les complicacions hemorràgiques -mesurades com a variable principal de seguretat en els assaigs- entre el dabigatran i l'enoaparina. Els efectes adversos més freqüents amb el dabigatran en els assaigs varen ser nàusees (20,5%), vòmits (16,8%), restrenyiment (11,9%), insomni (7,8%), edema perifèric (6,4%) i hipototassèmia (1,6%).

Tot i que el perfil de seguretat del dabigatran és similar al de l'enoaparina, es pot destacar que en cas de sobredosi accidental no hi ha, a hores d'ara, cap antídoto per revertir-ne l'efecte; en canvi, per a les heparines de pes molecular baix es disposa del sulfat de protamina.

El dabigatran està contraindicat en els casos d'insuficiència renal greu (ClCr < 30 mL/min) i s'ha d'emprar amb precaució en els casos d'insuficiència hepàtica.

COST COMPARATIU (import per pacient i any)



Font: GAIA-IB. Sistema d'Informació de la Prestació Farmacèutica. Catàleg Corporatiu del Servei de Salut, setembre de 2009.

Lloc en la terapèutica

El dabigatran ha demostrat no-inferioritat respecte a l'enoaparina en la prevenció de TEV després d'una cirurgia programada de genoll o maluc i no presenta diferències rellevants quant a la interrupció del tractament per efectes adversos greus ni en el risc de sagnia. La innovació que introdueix l'administració oral té com a contrapartida un cost major, motiu pel qual el dabigatran pot aportar un benefici afegit a algun grup de pacients, sobretot en el moment de l'alta hospitalària, ja que en el postoperatori immediat les nàusees i els vòmits podrien dificultar l'inici del tractament. Per tot això, concloem que amb l'evidència disponible actualment el dabigatran és una **modesta millora terapèutica**.

Autora: Josefina Giménez Castellanos, farmacèutica de l'Hospital de Manacor

Revisors: Beatriz Calderón Hernanz, farmacèutica de l'Hospital Son Llàtzer

Gabriel Mercadal Orfila, farmacèutic de l'Hospital Mateu Orfila

Comissió d'Avaluació de Medicaments de l'ib-salut

BIBLIOGRAFIA

1. Disponible en la web de la Comissió d'Avaluació de Medicaments: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

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

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>