

Cátedra de Farmacología UNLP - Fundación FEMEBA
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

OSTEOARTRITIS

Introducción

Las enfermedades musculoesqueléticas son una de las principales razones de discapacidad en las personas mayores. La osteoartritis es una causa frecuente de dolor e incapacidad.

La patogenia de la enfermedad se caracteriza por el deterioro del cartílago articular y la posterior formación de hueso reactivo en su superficie. Las articulaciones más afectadas son cadera, rodillas, dedos de la mano y columna cervical.(1)

En general se prescriben medicamentos que ofrecen beneficios sintomáticos y no curativos, pero que tienen un riesgo elevado de efectos indeseables.

Por lo tanto es necesario tener especial cuidado en la selección de los fármacos y en su uso a largo plazo haciendo hincapié en las medidas no farmacológicas.

Osteoartritis

La osteoartritis esta presente en 1 de cada 8 personas mayores de 65 años(1). Actualmente existe acuerdo en considerar que los cambios patológicos en la osteoartritis son el resultado de procesos activos, muchos de los cuales serían de naturaleza reparativa más que destructiva. (2) Se ha propuesto la siguiente definición:

Es el resultado de eventos tanto mecánicos como biológicos que desestabilizan el acoplamiento normal de la síntesis y degradación de los condrocitos del cartilago articular y de la matriz extracelular y del hueso subcondral. Aunque puede ser iniciada por múltiples factores incluyendo genéticos de desarrollo, metabólicos y traumáticos, involucran a todos los tejidos de las articulaciones diartrodicas. (2)

Clasificación de osteoartritis (American College of Rheumatology)(2)

Idiopática o Primaria
Secundaria

Patogénesis

La Osteoartritis generalmente se ha visto como una enfermedad del cartilago articular aunque los cambios en el hueso subcondral son también importantes. En la osteoartritis Idiopática se desconoce donde se ubica la anormalidad inicial.

Factores de riesgo

La edad es el determinante más fuerte de la osteoartritis. La obesidad ha estado fuertemente asociada. La ocupación y la actividad deportiva son considerados por algunos como factores de riesgo
El componente hereditario de la osteoartritis es ampliamente reconocido(2)

Sintomatología Clínica

Los cuadros clínicos de la osteoartritis se resumen en el siguiente cuadro:

<i>Síntomas y signos de la osteoartritis</i>	
<i>Síntomas</i> Dolor articular Rigidez matinal Fenómeno de gelificación Inestabilidad Pérdida de función	<i>Signos</i> <i>Agrandamiento óseo</i> Limitación del rango de movimientos Crepitaciones en el movimiento Tensión de la presión Dolor al movimiento <i>Efusión articular</i> Desalineamiento, deformidad articular o ambos

El **dolor** es el síntoma más importante que lleva a la consulta médica y mejora con el reposo.

Tratamiento de la Osteoartritis

El tratamiento actual de la osteoartritis esta totalmente orientado al control de los síntomas y paliativo del dolor, ya que todavía no se dispone de fármacos modificadores de enfermedad. La principal medida de la eficacia del tratamiento es tradicionalmente el dolor, aunque otras medidas como la limitación funcional pueden ser incluidas en los ensayos clínicos.

La *educación del paciente*, el apoyo social y el asesoramiento (en forma de grupos de autocuidado) son fundamentales. Un metaanálisis comparó las intervenciones educativas con el tratamiento con AINEs y concluyó que, en la osteoartritis, tales medidas proporcionaban un beneficio adicional del 20 al 30% en relación al tratamiento medicamentoso solo para el alivio del dolor (4).

La *fisioterapia* tiene un rol importante en el tratamiento de los pacientes con osteoartritis, (3)

Se ha de intentar mantener al paciente activo y con un ritmo de vida tan normal como sea posible.

Pirámide de tratamiento



Tratamiento Farmacológico

La principal indicación para el tratamiento farmacológico en la osteoartritis es la aparición de dolor.

1- Analgésicos

El **paracetamol** es el fármaco de elección debido a su eficacia, su bajo costo y su falta relativa de efectos adversos. Debe utilizarse la menor dosis posible y durante el menor tiempo posible. Se puede comenzar con 500-600 mg, pudiendo repetirse la dosis cada 4 a 6 hs, si no se controla el síntoma con dosis única.

Dosis mayores de 2 gr/día no son tan seguras como las menores de 2 gr/día. Si no responde el dolor con dosis de 2 gr/día debería replantearse la conducta terapéutica (presencia de inflamación? Dolor de tipo mecánico? desgaste articular que no aliviará con farmacos?)

2- AINEs

Si no se obtiene un adecuado alivio de los síntomas con el paracetamol y la terapia física, parece razonable intentar un tratamiento con AINEs. (9) En estos casos el AINE de elección es el **ibuprofeno**, a las dosis más bajas efectivas, que ha mostrado el mejor perfil de seguridad con igual eficacia (7,10,11).

Efectos Adversos de los AINEs

En los sistemas nacionales de farmacovigilancia los AINES son las drogas que más frecuentemente motivan notificaciones sobre efectos adversos. Muchos de estos efectos adversos están relacionados con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La reacción adversa sería más frecuentemente informada son los efectos sobre el tracto gastrointestinal. Otras reacciones adversas serías pero menos comunes involucran hígado, riñones, trastornos sanguíneos y alérgicos.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad GI varía desde síntomas relativamente leves hasta síntomas severos con potencial riesgo para la vida tal como la úlcera sangrante o perforada. Aunque la dispepsia es un factor limitante para el uso de los AINEs, su presencia no predice la existencia de daño mucoso.

Toxicidad Renal

Las prostaglandinas sintetizadas en la médula renal son potentes vasodilatadores. En condiciones asociadas a un aumento de la vasoconstricción como en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y depleción de volumen inducido por diuréticos, estas prostaglandinas son importantes para mantener el flujo sanguíneo renal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediada por los AINEs puede conducir a edemas, y en casos especiales, a insuficiencia renal.

Otros Efectos Adversos

Las reacciones adversas cutáneas generalmente son leves y transitorias, pero se han informado de reacciones graves como el eritema multiforme y la necrosis epidérmica tóxica con casi todos los AINEs disponibles en el mercado. Son reacciones poco observadas y probablemente ocurran con mayor frecuencia con los derivados butazónicos, y en menor extensión con piroxicam, sulindac y fenoprofeno.

Los patrones de efectos adversos sobre el SNC en general no son marcados. Las reacciones menores incluyen cefaleas, somnolencia, y mareos, que pueden producirse con todos los AINEs. Sin embargo se asocian más frecuentemente con la Indometacina

3- Corticoides

Los corticoides de uso local podrían ser útiles en los casos en los que existen manifestaciones inflamatorias intraarticulares o de partes blandas (tendinitis, bursitis). Su administración intraarticular solo se puede justificar en pacientes seleccionados con signos inflamatorios agudos evidentes.

Aquellos pacientes en los cuales no se pueden disminuir los síntomas y que presentan un dolor intratable, o limitaciones funcionales graves y progresivas, pueden mejorar con cirugía

Conclusiones

En el tratamiento de la osteoartritis son fundamentales las medidas no farmacológicas.

La fisioterapia aumenta la fuerza muscular y mejora el rango de movilidad de las articulaciones afectadas. También son útiles las medidas como reducción de peso, disminución de la sobrecarga de las articulaciones afectadas, uso de bastones y otras medidas ortopédicas.

Actualmente existe un amplio debate sobre el uso de AINEs en el manejo de estas afecciones, ya que parece conveniente comenzar el tratamiento con analgésicos(paracetamol) debido a que el componente inflamatorio de la osteoartritis es mínimo y esta inflamación contribuye poco a la generación del dolor. Los AINEs son analgésicos efectivos, pero su uso está asociado a un mayor riesgo de efectos adversos (toxicidad gastrointestinal, renal, cutánea y discrasias sanguíneas que se producen especialmente en la edad avanzada) y algunos estudios han sugerido que administrados crónicamente podrían empeorar la osteoartritis. En los pocos estudios comparativos de analgésicos no opiáceos (paracetamol) con AINEs en el tratamiento de la osteoartritis se concluyó que son igualmente efectivos en el tratamiento de los síntomas.

BIBLIOGRAFIA:

1. Dieppe PA, Frankel SJ, Toth B. Is research into the treatment of osteoarthritis with non-steroidal anti-inflammatory drugs misdirected?. *Lancet* 1993; 341: 353-354.
2. Creamer P, Hochberg Marc C. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503-9
3. Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 133-40.
4. Superio-Cabuslay E; Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res (United States)* 1996; 9(4): 292-301.
5. Ettinger WH, Burns R, Messier SP et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. *JAMA* 1997; 277: 25-31.
6. Felson DT, Ahange Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson J. Weigh loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. *Ann Intern med* 1992;116: 535-39.
7. Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal antiinflammatory drugs: results fo a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-66.
8. Blackburn WD. Management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: prospects and possibilities. *Am J Med* 1996; 100: 24S-30S
9. Bagge E; Brooks P. Osteoarthritis in older patients. Optimum treatment. *Drugs Aging* 1995; 7 : 176-83.
10. Al Arfag A, Davis P. Osteoarthritis. *Drugs* 1991;41:193-201.

ORLISTAT

La obesidad (definida como un 20% por encima del peso ideal) afecta a gran parte de la población y está relacionada a un aumento de incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes, ACV y ciertos cánceres.

Recientemente se ha publicado un trabajo en la revista inglesa *The Lancet* (1) sobre el orlistat (tetrahidrolipostatin), un fármaco de reciente introducción para la disminución de peso en los obesos.

En este trabajo realizado en Suecia se observó que los obesos pueden perder peso con la combinación de orlistat y una dieta adecuada.

Los investigadores advierten que el uso del fármaco en dos años debe ser cuidadosamente evaluado con respecto a su eficacia y seguridad (efectos adversos).

El orlistat es el primero de su clase que bloquea la absorción de grasas en el intestino (bloquea por unión de sistemas enzimáticos lipasa con inhibición irreversible y función de compuestos reactivos).

Los resultados de este ensayo randomizado han mostrado una mejora sostenida en la pérdida de peso y su posterior mantenimiento por al menos 2 años.

En este estudio, donde se comparó orlistat vs placebo, se reclutaron 743 pacientes obesos de 15 centros europeos.

Durante el primer año a los 688 pacientes que completaron el proyecto se les suministró orlistat o placebo junto con una dieta baja en calorías.

En el segundo año los pacientes fueron reasignados al azar en ambos grupos y la dieta cambió a una de mantenimiento.

Luego de un año el grupo con orlistat perdió un promedio del 10,2% del peso corporal (10,3 Kg) comparado con el 6,1% del grupo placebo. Así la disminución del peso fue mayor con el orlistat que con placebo.

Durante el segundo año los pacientes que continuaron con el fármaco recuperaron en promedio, el 50% del peso que recuperó el grupo asignado a placebo.

Las concentraciones de colesterol total y glucosa e insulina disminuyeron más en el grupo tratado con orlistat que en el grupo placebo. Los problemas digestivos fueron observados con mayor frecuencia en grupo tratado con orlistat y se desconocen las consecuencias de su uso a largo plazo.

El efecto de orlistat sobre la farmacocinética de otros fármacos fue estudiada en algunos estudios cruzados con digoxina, nifedipina, fenitoína, gliburida, atenolol, furosemida, captopril, warfarina y anticonceptivos orales.(2) Aunque estos estudios no mostraron alteraciones significativas en los perfiles farmacocinéticos de estos fármacos, los mismos fueron realizados en voluntarios sanos y con regímenes de dosis única, por lo que resulta difícil extrapolar conclusiones a pacientes que reciban tratamiento a largo plazo por patologías asociadas, por esto se necesitarán ensayos clínicos que demuestren la seguridad en estos casos, que son el blanco principal del tratamiento. (2)

Diversos estudios realizados tanto en voluntarios sanos como en pacientes obesos mostraron que los niveles plasmáticos de vitamina D y E y β -caroteno se redujeron de manera significativa con el uso de esta droga, aunque permanecieron dentro del límite normal (1,2). En el estudio presentado, a algunos pacientes se les suministró suplementos vitamínicos, aunque no se mencionan mayores datos al respecto (1).

Se espera recibir su aprobación final por la FDA para comienzos de 1999.

Un ensayo que había mostrado una estadística más elevada de cáncer de mama en las pacientes que consumían el fármaco fue el motivo para que la FDA exigiera más pruebas, pese a los reclamos de los fabricantes, que sostuvieran que no existía razón biológica por la que pudiera producir neoplasias, ya que el fármaco actúa en el intestino (2,3). Una de las ramas del estudio, se presentó una incidencia de efectos adversos gastrointestinales del 40% en particular diarrea.

Los investigadores noruegos no se impresionaron por la pérdida de peso 1kg en 8 sema-

nas, la cual podría deberse a la diarrea y un efecto mínimo sobre el colesterol, se ingieren comidas grasas, que no se absorben.

En el tratamiento de la obesidad ha sido administrado en dosis de 75 a 120 mg. por vía oral tres veces por día. La droga se absorbe muy poco y raramente se encuentran concentraciones por encima de 5 ug/ml.

Dosis de 360 mg. por día (divididas en tres tomas) son efectivas, dosis mayores no producen mejores resultados.

El laboratorio solo recomienda su uso en pacientes con un sobrepeso que cause un problema de salud. De acuerdo a los datos existentes, en los próximos meses se contará con más estudios controlados que permitirá sacar conclusiones definitivas sobre su uso.

Conclusión:

Hasta tanto se disponga de mayores datos en cuanto a su eficacia y seguridad se debe desaconsejar su uso amplio y limitarse solo a aquellos casos donde la obesidad cause problemas de salud, teniendo en cuenta las posibles interacciones en otros farmacos no son bien conocidas hasta ahora en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Sjostron L, Rissanen et al. Randomised placebo controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998; 352: 167-172.
- 2- Mc Neehy W, Benfield P. Orlistat. Drugs 1998; 56: 241-249.
- 3- Drug Evaluation Monographs. Micromedex inc. Vol 98- 31/12/98

Cátedra de Farmacología UNLP - Fundación FEMEBA
GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Editor Responsable: Prof. Dr. Héctor O. Buschiazco - Dr. Jorge R. Ochoa (Fund. FEMEBA)

Directora: Prof. Dra. Perla Mordujovich

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañas, Prof. Dra. Perla Mordujovich

Comité Editorial: Prof. Dr. Juan Fraguela, Prof. Dr. Emilio Cernignani, Dr. Horacio Tournier, Dra. Gladys Yaryour, Dr. Hugo Farina, Dr. Constantino Touloupas, Dr. Arnaldo Dubin, Dr. Gustavo Marín, Dr. Guillermo Prozzi, Dra. Gabriela Escudero, Dra. Anahi Martegani, Dra. Roxana Larrotunda, Farm. Guadalupe Soulages, Dr. Ricardo Cerdá, Dr. Ricardo Santilli, Dra. Nora Duymovich, Dra. Patricia Lindón Colombo, Dr. Horacio Belhart, Dr. Eliseo Ferrari, Dra. Elisa Estensoro (Facultad de Ciencias Médicas) . Prof. Dra. María Guillermina Volonté, Prof. Dr. Osvaldo Baldini (Facultad de Ciencias Exactas) Prof. Dr. Jorge Luis Juanes, Odont. Claudia Andrea Jotko, Odont. María Claudia Gonzalez (Facultad de Odontología)