XXIV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA
San Sebastián 2017
18-20 Mayo

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Foro de actualización en artrosis:

Nuevas evidencias de eficacia y seguridad...

Utilización de fármacos y riesgo de comorbilidades

Juan A Martín Jiménez. SEMG
CS Buenavista. Toledo

Artrosis

- La artrosis se define como ***"un proceso degenerativo articular, consecuencia final de trastornos mecánicos y biológicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, estimulan el crecimiento del hueso subcondral, y se acompañan de sinovitis crónica"*** *(1)*

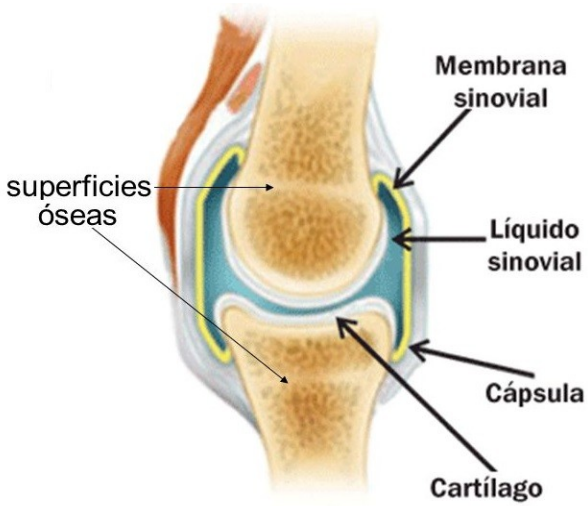
(1) Mas Garriga X. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación de la artrosis. Rev.Atención Primaria Enero 2014, Vol.46:3–10, doi:10.1016/S0212-6567(14)70037-X

Artrosis

- La artrosis se define como ***"un proceso degenerativo articular, consecuencia final de trastornos mecánicos y biológicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, estimulan el crecimiento del hueso subcondral, y se acompañan de sinovitis crónica"*** *(1)*

Cada articulación es una unidad funcional integrada por diferentes tejidos: <u>cartílago</u> articular, <u>cápsula</u> sinovial y <u>hueso</u> subcondral

Todos ellos están implicados en la patogenia de la enfermedad



(1) Mas Garriga X. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación de la artrosis. Rev.Atención Primaria Enero 2014, Vol.46:3–10, doi:10.1016/S0212-6567(14)70037-X

Artrosis

- La artrosis es una enfermedad **grave** (dolor e incapacidad)
- Se asocia con frecuencia a otras enfermedades: **comorbilidad**
- Son pacientes de **edad avanzada** y **polimedicados**
- Suelen tener un **riesgo cardiovascular** (RCV) **elevado**

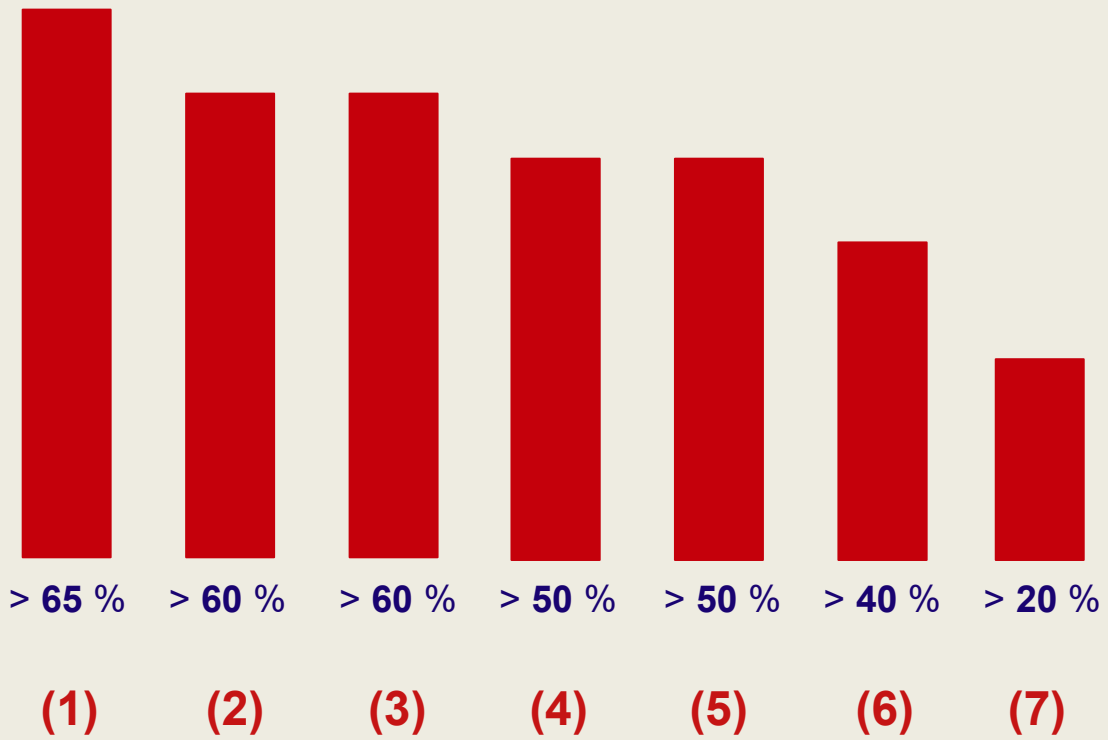
Artrosis

- La artrosis es una enfermedad **grave** (dolor e incapacidad)
- Se asocia con frecuencia a otras enfermedades: **comorbilidad**
- Son pacientes de **edad avanzada** y **polimedicados**
- Suelen tener un **riesgo cardiovascular** (RCV) **elevado**

El tratamiento de los pacientes debe ser personalizado, eficaz y seguro (sin interacciones ni efectos adversos)

Pacientes con artrosis

(2)



(1) > 65 años

(2) Comorbilidades

(3) Polimedicados

(4) RCV elevado

IC, FAC, CC, DM, EAP...

(5) Hipertensos

50 % mal controlados

(6) Trastornos GI

H Hiato, RGE, EIIC...

(7) Enf. renal

(2) AC Rat, H El Adssi. Epidemiología de las enfermedades reumáticas. EMC 2013

Pacientes con artrosis (2)

¡PERSONALIZAR!

(1) > 65

es

edicados

(4) RCV elevado

IC, FAC, CC, DM, EAP...

(5) Hipertensos

50 % mal controlados

(6) Trastornos GI

H Hiato, RGE, EIIC...

(7) Enf. renal

(2) AC Rat, H El Adssi. Epidemiología de las enfermedades reumáticas. EMC 2013

Artrosis

- **Los pacientes con artrosis <u>no son todos iguales</u>, ni responden igual a los distintos tratamientos**

- Existen **respondedores** metabólicos, estructurales y funcionales, porque la artrosis es una enfermedad cambiante, en la que hay **diversos mecanismos etiopatogénicos:** molecular, anatómico y clínico. Con **implicaciones en la <u>prevención</u>, el <u>diagnóstico</u> y el <u>tratamiento</u>**

- **Fenotipos**:

Tipo I	Genética
Tipo II	Postmenopáusica
Tipo III	Senil

- **Factores etiopatogenicos:**

  - Biomecánica (cargas) *(3)*
  - Del envejecimiento
  - Inflamatoria
  - Metabólica...

- **Factores ambientales**:

  - Inestabilidad articular
  - Traumatismos
  - Sobrecarga laboral o deportiva
  - Obesidad
  - Síndrome metabólico...

Fenotipo y Etiopatogenia

+

Factores ambientales

=

Diferente tipo de Progresión

(3) Instituto de Investigación Biomédica de La Coruña (INIBIC) 2015

Artrosis. Biomarcadores

- La investigación debe dirigirse a la **medicina personalizada**, para desarrollar herramientas que utilicen la información genética y ambiental de cada paciente para **diagnosticar precozmente los riesgos**, y **prevenir, tratar y monitorizar** la enfermedad

- **Biomarcadores: precoces** (de riesgo e inicio), y **tardíos** (de monitorización)

  Ya existe en el mercado el primer **test genético** (**Arthrotest**®), que predice la **progresión** de la artrosis de rodilla, con un análisis de saliva

  Los **biomarcadores** en la artrosis, servirán para:

  1º. *Hacer un diagnóstico precoz de la enfermedad*
  2º. *Detectar a los pacientes con riesgo de progresión*
  3º. *Comprobar la respuesta a un tratamiento determinado*
  4º. *Monitorizar la evolución de la enfermedad*

  Degrad. del cartílago: ***Col2-1, CTX-I, CTX-II…***

  Afectación ósea: ***NTX1, BSP …***

  Inflamación: ***Coll2-1NO2, S1HN…***

  (4)

- **Ideal: Modelo informático** que integre toda la información ***("Big Data")***

(4) Waistein E. Pathogenesis of ostheoartritis. Rev. Med. Clin. Condes 2014;25(5):723-727

Artrosis. Biomarcadores

- La investigación debe dirigirse a la **medicina person**
  desarrollar herramientas que utilicen la informa
  de cada paciente para **diagnosticar precoz**
  tratar y monitorizar la enfermedad

- **Biomarcadores: precoc** **os** (de monitorización)
  Ya existe en el mercado), que predice la progresión de la artrosis de rodilla

  Los **bi** virán para:

  ecoz de la enfermedad
  *entes con riesgo de **progresión***
  *a **respuesta** a un tratamiento determinado*
  *izar **la evolución** de la enfermedad ...*

Degrad. del cartílago:
Col2-1, CTX-I, CTX-II...

Afectación ósea:
NTX1, BSP ...

Inflamación:
Coll2-1NO2, S1HN...

(4)

- **Ideal:** **Modelo informático** que integre toda la información *(**"Big Data"**)*

¡PERSONALIZAR!

(4) Waistein E. Pathogenesis of ostheoartritis. Rev. Med. Clin. Condes 2014;25(5):723-727

Artrosis. Factores de riesgo

No modificables

Edad

Herencia

Heredabilidad según polimorfismos multialélicos

- Inicio, progresión
- Manos, rodilla, cadera...

Género femenino

Menopausia

Modificables

Obesidad

Principal factor agravante y de progresión *(5)*

Otros factores metabólicos

- SM, DM…

Factores ambientales

- Sedentarismo
- Sobrecarga articular

Actividad laboral o deportiva
Alteraciones biomecánicas

(5) Blagojevic M, et al. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis & Cartilage. 2010; 18 (1): 24-33

Artrosis. Obesidad

Factor de riesgo de artrosis

Aumenta el riesgo 4,2 - 6,8 veces *(6)*

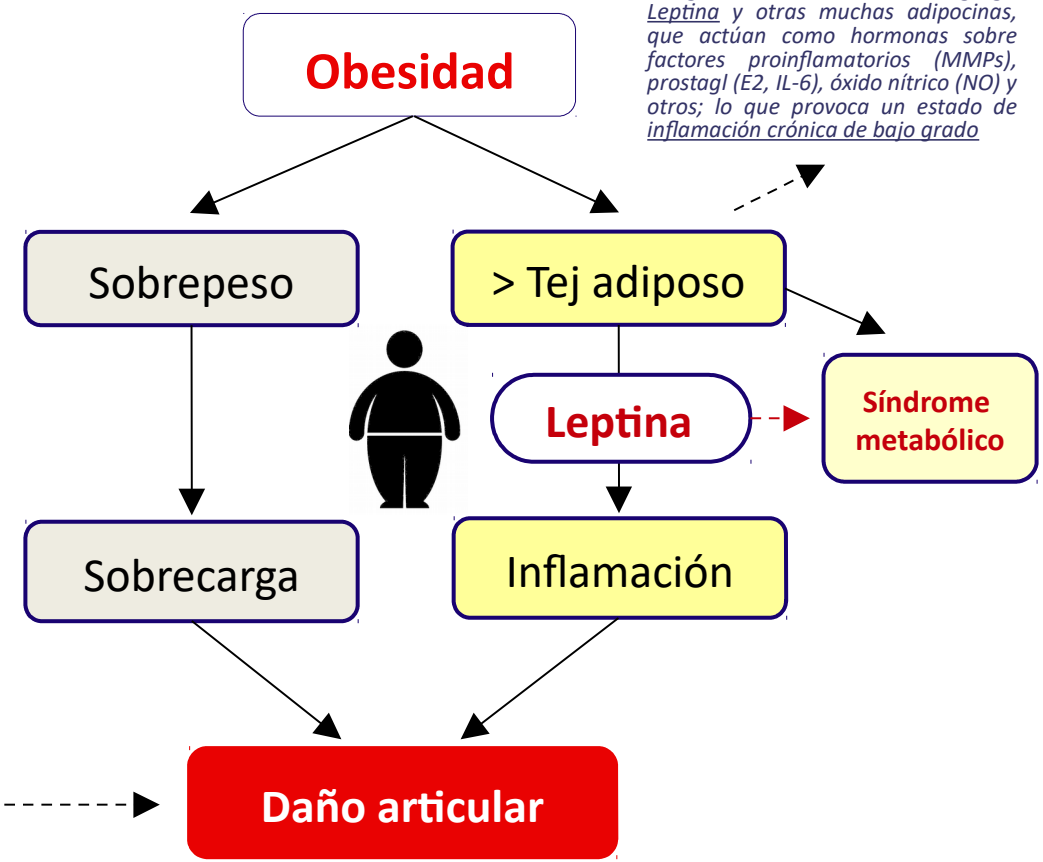
Factor de progresión

A mayor IMC, progresión más rápida *(7)*

Artrosis de manos X

Prevalencia X 2 en obesos *(8)*

Factores metabólicos, que juegan un papel crucial en la artrosis (?)



(9)

La grasa blanca humana segrega Leptina y otras muchas adipocinas, que actúan como hormonas sobre factores proinflamatorios (MMPs), prostagl (E2, IL-6), óxido nítrico (NO) y otros; lo que provoca un estado de inflamación crónica de bajo grado

(6) Coggon et al. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.J. Int. Assoc. Study Obes. 2001 May;25(5):622-7
(7) Raynauld J.P. et al. Arthritis Res. Ther 2006 Dec;8(1):R21
(8) Calvet J. Orellana C. et al. Scand J Rheumatol. 2016 Jan;45(1):41-4
(9) Scotece M, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation.Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014;114 (1): 97-102

Artrosis. Tratamiento

¡No sabemos tratar la artrosis!

Artrosis. Tratamiento

¡No sabemos tratar la artrosis!

Más del <u>50 %</u> de los pacientes <u>no están satisfechos</u> con su tratamiento

Los médicos <u>no logramos mejoras ni avances significativos</u> para tratar el dolor, el deterioro ni la incapacidad que les provoca la artrosis

Artrosis. Tratamiento

¡No sabemos tratar la artrosis!

Es necesario hacer cambios en el diagnóstico y en el tratamiento de nuestros pacientes...

A partir de ahora, la atención debe dirigirse a: *(10)*

1. **Distintos fenotipos en la artrosis, que requieren enfoques terapéuticos diferentes**
2. **Mejores y más precoces pruebas diagnósticas, como los biomarcadores o la RMq**
3. **Nuevas dianas terapéuticas, para desarrollar fármacos más eficaces**

(10) Karsdal MA, et al. Ostheoartritis and Cartilage. December 2016

Artrosis. Tratamiento

Medidas no farmacológicas

- **Información completa al paciente**
  Sobre su enfermedad, prevención, medidas posturales…
- **Ejercicio físico adaptado al paciente**
  Para fortalecer la musculatura, aumentar la movilidad, **evitar caídas**, mejorar el estado general…

  Es fundamental recuperar y **fortalecer el cuádriceps**
- **Descarga articular:** **Pérdida de peso**, bastón, andador, ortesis…
- **Fisioterapia, termoterapia, TENS**
  Relajación muscular, analgesia, efecto antiinflamatorio en sinovitis…

Artrosis. Tratamiento

Medidas no farmacológicas

- **Información completa al paciente**
  Sobre su enfermedad, prevención, medidas posturales…

Ejercicio físico adapatado: Es el mejor tratamiento para el dolor crónico de rodilla (11)

mejorar el estado general…

Es fundamental recuperar y **fortalecer el cuádriceps**

Descarga articular: **Pérdida de peso** **Objetivo: "peso ideal"** is…

- **Fisioterapia, termoterapia, TENS**
  Relajación muscular, analgesia, efecto antiinflamatorio en sinovitis…

(11) *Ros E, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons;June 16, 2015*

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Paracetamol

Considerado **de elección** en múltiples guías
Se utiliza en **> 50 %** de pacientes con artrosis

*"**Menos eficaz** y **menos seguro** de lo que se suponía, incluso en relación con eventos **GI** y **fallo multiorgánico**"* (12)

*"Aumenta el **RR** de **mortalidad**, **EACV**, **EAGI** y **renales**; lo que sugiere un grado de **toxicidad considerable**; más en **dosis límite mantenidas**"* (13)

*"No vemos **ningún papel** para el Paracetamol como **agente único** en el tratamiento de los pacientes con **artrosis**, en ninguna dosis"* (14) (15)

(12) McAlindon TE, et al. OARSI guidelines. Ostheoartritis Cartílage 2014;22:363-388
(13) Rev. Sistem. de los riesgos de Paracetamol. Web de CADIME. 10-04-2016
(14) Da Costa B, et al. LANCET 21 mayo 2016. Vol. 387, Nº 10033, pag. 2093-2105
(15) Machado et al. BMJ 2014350 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1225 (Published 31 March 2015
(16) Roberts et Al. Revisión sistemática de seguridad de Paracetamol. Ann. Rheum. Dis 2014. 206914

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Paracetamol

Considerado **de elección** en múltiples guías
Se utiliza en **> 50 %** de pacientes con artrosis

*"**Menos eficaz** y **menos seguro** de lo que se suponía, incluso en relación con eventos **GI** y **fallo multiorgánico**"* (12)

*"Aumenta el **RR** de **mortalidad**, **EACV**, **EAGI** y **renales**; lo que sugiere un grado de **toxicidad considerable**; más en **dosis límite mantenidas**"* (13)

*"No vemos **ningún papel** para el Paracetamol como **agente único** en el tratamiento de los pacientes con **artrosis**, en ninguna dosis"* (14) (15)

"Riesgo dosis dependiente: > 3 g/d pueden ocasionar EACV, GI, R" (16)

(12) McAlindon TE, et al. OARSI guidelines. Ostheoartritis Cartílage 2014;22:363-388
(13) Rev. Sistem. de los riesgos de Paracetamol. Web de CADIME. 10-04-2016
(14) Da Costa B, et al. LANCET 21 mayo 2016. Vol. 387, Nº 10033, pag. 2093-2105
(15) Machado et al. BMJ 2014350 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1225 (Published 31 March 2015
(16) Roberts et Al. Revisión sistemática de seguridad de Paracetamol. Ann. Rheum. Dis 2014. 206914

Artrosis. Tratamiento farmacológico

AINEs y COXIBs

Muy **eficaces**; más que paracetamol **(A)**
Los **COXIBs** presentan un **menor RGI** (50 %)

*"Tienen **contraindicaciones.** ↑ **RCV** (**IAM** e **Ictus**), **RGI**, **R renal** y **R hepático**…"* (17)

*"Todos los AINEs, tanto clásicos como inhibidores de la COX-2, tienen **EACV** y **EAGI**. El RCV de Diclofenaco e Ibuprofeno es comparable al de los COXIBs. Naproxeno es el AINE que se asocia a **menor RCV**"* (18)

*"Es probable que los EA de los AINEs, superen a los beneficios cuando se usan prolongadamente. **No se recomiendan** como tratamiento **a largo plazo**"* (14)

(17) Estudios de Seguridad Cardiovascular. AMPS 2015
(18) Metaanálisis de la FDA. Efectos cardiovasculares de los AINEs. LANCET 2013
(19) Lanas A, et al. Prescripción segura de AINEs. Consenso SER-SEC-AEG. Reumatol Clin 2014;10(2):68-84

Artrosis. Tratamiento farmacológico

AINEs y COXIBs

Muy **eficaces**; más que paracetamol **(A)**
Los **COXIBs** presentan un **menor RGI** (50 %)

*"Tienen **contraindicaciones.** ↑ **RCV** (**IAM** e **Ictus**), **RGI**, **R renal** y **R hepático**…"* (17)

*"Todos los AINEs, tanto clásicos como inhibidores de la COX-2, tienen **EACV** y **EAGI**. El RCV de Diclofenaco e Ibuprofeno es comparable al de los COXIBs. Naproxeno es el AINE que se asocia a **menor RCV**"* (18)

*"Es probable que los EA de los AINEs, superen a los beneficios cuando se usan prolongadamente. **No se recomiendan** como tratamiento **a largo plazo**"* (14)

"Los AINEs deben utilizarse sólo si son imprescindibles, en la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible" (19)

AINEs tópicos, Capsaicina y corticoides IA son buenas alternativas

(17) Estudios de Seguridad Cardiovascular. AMPS 2015
(18) Metaanálisis de la FDA. Efectos cardiovasculares de los AINEs. LANCET 2013
(19) Lanas A, et al. Prescripción segura de AINEs. Consenso SER-SEC-AEG. Reumatol Clin 2014;10(2):68-84

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Omeprazol (y otros "protectores gástricos")

La mayoría de pacientes que toman **analgésicos o AINEs,** toman **también algún IBP**

Se calcula que el **75 % sin indicación adecuada**

Hasta ahora, se consideraban siempre **beneficiosos** por ser **"protectores gástricos"**

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Omeprazol (y otros "protectores gástricos")

La mayoría de pacientes que toman **analgésicos o AINEs,** toman **también algún IBP**

Se calcula que el **75 % sin indicación adecuada**

Hasta ahora, se consideraban siempre **beneficiosos** por ser **"protectores gástricos"**

*"Los pacientes que toman **IBPs en general**, presentan un **aumento del 16 %** en el **RR de IAM**. Para **Omeprazol** en concreto, el aumento del riesgo es del **26 %**"* (20)

*"Las personas **> 75 años** que toman algún IBP regularmente, presentan un **aumento del 44 %** en el **RR** de **Demencia***" (21)

*"El uso crónico del **Esomeprazol** (otro **IBP**), acelera el **envejecimiento de las células endoteliales**, al deteriorar la capacidad de generar ácido de los lisosomas, en las células vasculares. **Los IBPs no actúan solo sobre la bomba ácida de las células gástricas**. **Por ello, deben reservarse para tratar el RGE"*** (22)

(20) Nigam H S, et al. PLOS ONE 2015
(21) Boustani A, et al. JAMA Neurology, Feb 15, 2016
(22) Cooke J. Rev Circulation, 2016

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Opioides

La **asociación** de Paracetamol con **Codeína** o **Tramadol** mejora su efecto analgésico **(B)**

*Provocan **adicción** y además presentan **efectos adversos** frecuentes, muy molestos y a veces peligrosos (náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, etc.)*

***1/3** pacientes **abandonan** el opioide **por EA**, sobre todo al inicio del tratamiento*

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Opioides

La **asociación** de Paracetamol con **Codeína** o **Tramadol** mejora su efecto analgésico **(B)**

*Provocan **adicción** y además presentan **efectos adversos** frecuentes, muy molestos y a veces peligrosos (náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, etc.)*

***1/3** pacientes **abandonan** el opioide **por EA**, sobre todo al inicio del tratamiento*

*Pueden producir **interacciones graves** , como el **síndrome serotoninérgico** (agitación, alucinaciones, taquicardia, rigidez, problemas de coordinación, etc...), que aparece cuando un **opioide** (Fentanilo, Tramadol, etc...) **interactúa** con algunos **antidepresivos** y **antimigrañosos***

"No han demostrado de forma concluyente su efectividad en el tratamiento del DCNO" *(23)*

*"El uso de opioides de acción prolongada se asoció con **> RR mortalidad** por todas las causas. **RR x 4** en los **primeros 30 días** de tratamiento"* *(24)*

(23) Bannunu RR, et al. Revisión para la guía del ACOEM. Arthroscopy 2014. Jan, 30(1):86-9
(24) Wayne A, et al. Univ de Nashville, Tennessee. JAMA. Pub. en línea el 14 de junio de 2016

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Condroprotectores. SYSADOAS

*"Son eficaces en el control del dolor y la limitación funcional de la artrosis de rodilla. La combinación de Condroitín S y Glucosamina consiguió una **reducción del 50 %** en el **dolor** y la **capacidad funcional**, muy **similar a celecoxib** al cabo de 6 meses"* (25)

(25) Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, et al. Estudio MOVES . Ann Rheum Dis. Enero 2015

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Condroprotectores. SYSADOAS

*"Son eficaces en el control del dolor y la limitación funcional de la artrosis de rodilla. La combinación de Condroitín S y Glucosamina consiguió una **reducción del 50 %** en el **dolor** y la **capacidad funcional**, muy **similar a celecoxib** al cabo de 6 meses"* (25)

*"Tienen eficacia sintomática y frenan la pérdida de cartílago (efecto **DMOAD**)"* (26)

*"Son un **tratamiento seguro"*** (27) *"**No provocan EA GI ni CV** importantes"* (28) (29)

*"No tienen **interacciones** significativas"* (29) *"Disminuyen el consumo de **AINEs** y de gastroprotectores"*

Su efecto clínico se alcanza lentamente pero llega a igualar a los AINEs; y permanece 2-3 meses después de finalizar el tratamiento

(25) Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, et al. Estudio MOVES . Ann Rheum Dis. Enero 2015
(26) Pelletier JP, et al. Chondroitin S efficacy versus celecoxib… using RM imaging. Arthritis Research & Therapy 2016; 18:256
(27) Revisión sobre CS. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Enero 2015
(28) Pontes et Al. Valoración del RCV de los Tratamientos para la Artrosis. SIDIAP 2015
(29) Estudios de Seguridad. AEMPS 2015

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Moduladores de la Leptina

"El 75 % de las personas con artrosis tiene sobrepeso"

- *"La **Leptina** está **aumentada** en personas con **sobrepeso**"*
- *"Es el **enlace metabólico** entre obesidad y artrosis"*
- *"Contribuye a la **inflamación** y a la **destrucción articular**"*
- *"La a**rtrosis metabólica** tiene un perfil **clínico particular** con **implicaciones terapéuticas** relevantes"*

Artrosis. Tratamiento farmacológico

Moduladores de la Leptina

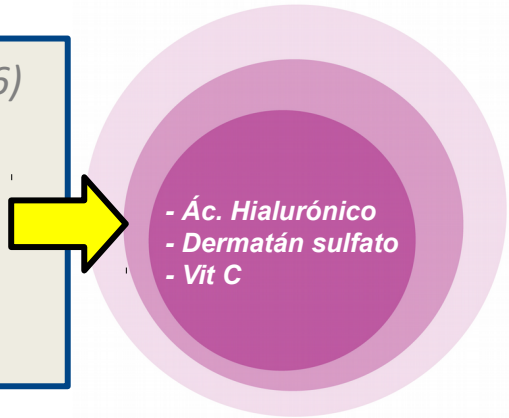
"El 75 % de las personas con artrosis tiene sobrepeso"

- *"La **Leptina** está **aumentada** en personas con **sobrepeso**"*
- *"Es el **enlace metabólico** entre obesidad y artrosis"*
- *"Contribuye a la **inflamación** y a la **destrucción articular**"*
- *"La **artrosis metabólica** tiene un perfil **clínico particular** con **implicaciones terapéuticas** relevantes"*

(30) Estudio EMARTRO 2015
(31) Dumond H et al. Arthritis & Rheumatism Dis. Vol 48 Nª 11, nov 2003, 48(11):3118-29
(32) Ku JH et al.Clin Rheumatol 2009, Dec 28(12):1431-5
(33) Ann Rheum Dis. 2013;0:1-7
(34) Vuolteenaho K et al. Basic & Clin Pharmac & Toxic.2014, 114:103-108
(35) Stannus OP et al. Ann Rheum Dis. 2015 Jan; 74(1):82-8

Objetivos en el tratamiento de la artrosis metabólica: *(36)*

- ***Reducir los niveles de leptina***
- ***Reducir los niveles de inflamación a nivel local y sistémico***
- ***Mejorar el perfil metabólico***
- ***Mejorar el dolor y la función articular***



(36) Nelson FR, et al. Rheumatol Int. 2015 Jan;35(1):43-52

Conclusiones

1. La artrosis es la **enfermedad reumática más frecuente**
2. Su prevalencia **va en aumento** por el envejecimiento de la población
3. Es una **enfermedad grave**. Provoca **dolor e incapacidad progresiva**
4. Está **relacionada obesidad, alteraciones metabólicas y RCV**
5. La obesidad es el **principal factor agravante** y **de progresión** de la artrosis
6. Los pacientes **no son todos iguales ni responden igual** al tratamiento
7. Es necesario **personalizar** la prevención, el diagnóstico y el tratamiento
8. Buscamos **mejores herramientas** de diagnóstico y **fármacos más efectivos**
9. La **comorbilidad y el RCV** condicionan el tratamiento de forma importante
10. Los condroprotectores y los moduladores de la Leptina son **opciones eficaces y seguras**

¡ Gracias !