

Protectores del cartílago articular

Revisión

Con la edad, los procesos degenerativos de los diversos tejidos del organismo humano se van haciendo más evidentes, aunque también hay otros factores que los favorecen. De la degeneración que afecta al cartílago articular se ocupan las autoras de este trabajo, que también revisan los tratamientos farmacológicos disponibles para hacerles frente.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN y PALOMA BERMEJO

Doctoras en Farmacia. Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM.

El cartílago articular es la cubierta que desarrolla el hueso en la zona vecina a otro y sirve de protección para evitar que ambos huesos se rocen al moverse entre sí. En las articulaciones, sobre todo las de carga, las presiones cíclicas de una determinada intensidad son necesarias para la homeostasis del cartílago. Sin embargo, aquellas presiones excesivas en intensidad y duración son un factor importante de destrucción cartilaginosa. La sobrepresión actúa sobre los condrocitos y estimula la aparición de citoquinas proinflamatorias que desencadenan la aparición de enzimas que degradan la matriz cartilaginosa. Este proceso ocasiona la aparición de fisuras, edema y destrucción de la estructura de colágeno y de los proteoglicanos. Dicha sobrepresión puede producirse por un aumento de rigidez del hueso subcondral, que pierde elasticidad y disminuye su función amortiguadora de las presiones sobre el cartílago.

Otros factores que pueden acelerar los mecanismos de degradación del cartílago son el sobrepeso, la hiperutilización de la articulación, inmoviliza-

ciones, cambios metabólicos, edad avanzada, etc. El cartílago se puede reblandecer o se puede romper formando desflacamientos, grietas y hasta úlceras, que pueden afectar al hueso que se halla por debajo; o bien liberar fragmentos de cartílago al espacio articular.

Cartilago articular: anabolismo y catabolismo

El cartílago articular es un tejido avascular y sin inervación anclado en el hueso subcondral. Los condrocitos son el elemento celular único del cartílago y son los responsables de la síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular. Dicha matriz está compuesta por un 80% de agua y un 20% de materia sólida, cuyos componentes más importantes son el colágeno tipo II y los proteoglicanos. Estos últimos son moléculas formadas por proteínas y glucosaminoglicanos que se disponen entre las fibras de colágeno.

La disminución del número de condrocitos por apoptosis se debe a la ac-

tivación de determinadas citoquinas y a la acción del óxido nítrico que se sintetiza en los condrocitos estimulados por citoquinas y por la sobrecarga mecánica del cartílago. Los principales componentes de la vía catabólica están constituidos por la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que estimulan la síntesis de determinados enzimas de destrucción matricial entre los que destacan la colagenasa-1 (MMP-1), la estromelisin (MMP-2), la colagenasa-3 (MMP-13) y las agregasas (ADAMT-4 y 5). Y entre los componentes de la ruta anabólica destacan el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor de crecimiento insulínico (IGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El desequilibrio entre los programas anabólico y catabólico puede conducir a la muerte del condrocito y a la degradación de la matriz extracelular.

La disminución de los proteoglicanos causa un reblandecimiento focal y una alteración de las propiedades biomecánicas del cartílago, lo que a su vez ocasiona fibrilación y ulceración, que afectan al hueso subcondral.

Los condrocitos sintetizan los componentes de la matriz extracelular y son, por tanto, responsables últimos de las características del cartílago: flexibilidad, elasticidad y capacidad de amortiguación. Cuando aparece uno o varios de los factores mencionados, los condrocitos tratan de revertir la situación aumentando la síntesis de componentes de la matriz extracelular. Pero si el estrés se mantiene, los condrocitos entran en una fase de agotamiento

rompiéndose el equilibrio metabólico, es decir, aumenta el catabolismo y disminuye el anabolismo. Todo ello conduce a una degradación del cartílago que podría repercutir sintomatológicamente en cojera, dolor, incapacidad funcional, etc.

Degeneración articular

El cartílago articular adulto tiene una limitada capacidad para regenerar y/o reparar los defectos causados por los procesos degenerativos. Los cambios mecánicos en el cartílago articular pueden producir, como consecuencia, una reacción en el hueso subcondral dando origen a osteoartritis. Por tanto, el trastorno en la regulación de la degradación y síntesis de la matriz extracelular del cartílago articular puede conducir a una artropatía degenerativa, inflamatoria y crónica que involucra todas las estructuras de la articulación (cartílago hialino, membrana sinovial, hueso subcondral y cápsula articular), donde el hueso subcondral y la membrana sinovial están también implicados en un proceso inflamatorio mediado por citocinas y factores de crecimiento que participan en el proceso de remodelación ósea y destrucción articular.

La osteoartritis afecta comúnmente a las manos, la espina dorsal y los empalmes grandes del peso-cojinete como las caderas y las rodillas, y en menor medida afecta a los pies y los tobillos.

Junto a las alteraciones del cartílago, el hueso subcondral sufre una sobrecarga que activa la proliferación del hueso en la zona de degradación cartilaginosa, originando así, un hueso denso por su celularidad aunque escasamente mineralizado. Dichos cambios del hueso subcondral se hallan mediados, en parte, por el sistema formado por RANK-RANK-L (ligando de RANK) y osteoprotegerina. Los cambios en el hueso subcondral se deben a un metabolismo anormal de los osteoblastos. RANK-L es un factor sintetizado por los osteoblastos, esencial para



Respuesta inflamatoria

En la membrana sinovial de pacientes con osteoartritis se ha observado una respuesta inflamatoria que contribuye de forma muy importante a la fisiopatología y expresividad clínica de la enfermedad. Desde el punto de vista anatomopatológico se ha detectado una proliferación de sinoviocitos y la presencia de células B y T activadas, tanto en la membrana como en el líquido sinovial. De hecho, la implicación sinovial se refleja en muchos de los signos y síntomas de la enfermedad, como el calor, el edema, el enrojecimiento y la hinchazón. Hay, además, estudios que demuestran una posible asociación entre sinovitis y progresión de los cambios estructurales de la osteoartritis. En el ámbito bioquímico, en la membrana sinovial activada se ha observado una liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8), proteasas (colagenasas, estromelisina y agreganasas), mediadores lipídicos (PGE-2) y radicales libres (como óxido nítrico) que favorecen la destrucción del cartílago. Dicha destrucción de cartílago a su vez estimula la síntesis de mediadores proinflamatorios (IL-1, TNF- α , LIF, óxido nítrico, TGF- β , IGF-1) por parte del condrocito, originándose, así, un círculo vicioso que favorece la destrucción progresiva del cartílago articular.

El cartilago articular adulto tiene una capacidad limitada para regenerar y/o reparar los defectos causados por los procesos degenerativos

la diferenciación osteoclástica y la pérdida ósea. RANK-L actúa mediante su receptor específico de membrana RANK que se encuentra en células precursoras de osteoclastos y en osteoclastos maduros. La osteoprotegerina (OPG) es una molécula que actúa bloqueando la unión RANK-L a su receptor, neutralizando así la activación de RANK y la osteoclastogénesis y, por tanto, inhibiendo la resorción ósea. El cociente OPG/RANK-L es un factor regulador clave en el metabolismo óseo.

Protección del cartilago articular

El tratamiento farmacológico actual de la degeneración articular comprende dos grupos de fármacos, si bien aquí nos centraremos en el segundo grupo, ya que es el objetivo principal de esta revisión.

Modificadores de los síntomas

Son agentes que sólo alivian los síntomas, pero que no actúan directamente sobre la enfermedad. Estos compuestos presentan la ventaja de que alivian los síntomas rápidamente, pero tienen también algunos inconvenientes como la reaparición de los síntomas en cuanto se suprime el tratamiento, el hecho de que no modifiquen el curso de la enfermedad y, en algunos casos, que pueden producir efectos secundarios graves (lesiones gastrointestinales, toxicidad hepática, etc.). En este grupo se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La mejor manera de minimizar los riesgos es utilizar un analgésico simple, el paracetamol, siempre que sea posible. Cuando un AINE es esencial para el control de los síntomas se prescribe el más seguro en la dosis eficaz más baja por el periodo más corto (por ejemplo, ibuprofeno 200 mg, 3/día durante 1-2 semanas). Los pacientes cuyo tratamiento crónico

es necesario deben ser reevaluados disminuyendo la dosis del AINE y/o suspendiéndolo a intervalos de 3-6 meses.

Fármacos condroprotectores

Son agentes modificadores de la estructura, dirigidos a preservar el cartilago y a frenar la evolución de la enfermedad, ya que su actividad se centra en los mecanismos que la desencadenan. La condroprotección frena o evita el desgaste articular, modificando el transcurso de la enfermedad con el uso de condroprotectores, ya que actúan principalmente sobre el desequilibrio metabólico que se produce en el cartilago, además de actuar sobre los síntomas. Como contrapartida, el alivio sintomático se alcanza más lentamente. Son los llamados fármacos modificadores de síntomas de acción lenta (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* [SYSADOA]) y se usan como tratamiento de base en la osteoartritis. En este grupo se incluyen el condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina, la diacereína, los estrógenos y el ácido hialurónico.

Además de los protectores de cartilago, se puede acudir a la estrategia quirúrgica, que consiste en el trasplante de condrocitos. Básicamente se fundamenta en la obtención de condrocitos autólogos mediante biopsia, de los que se hace un cultivo de condrocitos para aumentar el número de estas células. Posteriormente, estos condrocitos se implantan en la lesión articular del individuo. Mediante esta técnica se consigue una condrorregeneración, ya que se aumenta el número de células condrocitarias en el cartilago afectado.

Condroprotectores de administración oral

Tanto el condroitín sulfato como la glucosamina forman parte de la familia

de los glucosaminoglucanos, es decir, biomoléculas compuestas por muchas unidades repetidas de disacáridos que se encuentran en la matriz del cartilago. Los glucosaminoglucanos participan en diferentes funciones fisiológicas, contribuyendo a la homeostasis del cartilago.

El condroitín sulfato es extraído a partir de cartilago principalmente y la glucosamina se purifica a partir del exoesqueleto de crustáceos. Dada la complejidad de la estructura de estos tipos de tejidos (cartilagos y exoesqueletos), en la que no se encuentran las moléculas en forma libre sino formando parte de un entramado complejo de moléculas, no es sencillo obtener condroitín sulfato o glucosamina directamente. Por un lado, las proporciones en las que se encuentran estas moléculas en esos extractos de tejidos son muy pequeñas (menos del 10%) y por otro lado, son moléculas que se encuentran en forma bruta, por lo que es necesario purificarlas para obtener la forma activa. La importancia de purificar los extractos de cartilagos y los extractos marinos radica en que únicamente las formas purificadas de los glucosaminoglucanos son las que han demostrado ser biodisponibles y eficaces en múltiples ensayos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana. Esto es debido a que, por ser moléculas puras, no tienen cadenas de disacáridos tan largas, lo cual significa que tienen un peso molecular más bajo.

Además de moléculas con estructura de glucosaminoglucanos, destacan otras con estructura de antraquinona como la diacereína, o con estructura esteroídica como los estrógenos, de los que también hablaremos más adelante.

Condroitín sulfato

El condroitín sulfato es un glucosaminoglucano sulfatado que promueve la síntesis de proteoglicanos de la matriz del cartilago. Tiene un importante tropismo por los tejidos cartilagosos, un efecto antiinflamatorio y carece de efectos nocivos gástricos, plaquetares y renales. En el cartilago reduce la actividad catabólica de los condrocitos inhibiendo algunas enzimas proteolíticas tales como colagenasa, elastasa, proteoglica-

nasa, fosfolipasa A₂, NAG, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, cathepsina B y agreganasa 1 y 2 y también es capaz de reducir la síntesis de óxido nítrico en los condrocitos articulares humanos artrósicos. En el hueso subcondral tiene un efecto positivo sobre el desequilibrio óseo que se produce en la artrosis y en la membrana sinovial aumenta la síntesis de ácido hialurónico endógeno.

La seguridad está ampliamente demostrada y confirmada en la clínica a través de los ensayos clínicos, los metaanálisis y la farmacovigilancia realizada con el producto. Este gran perfil de seguridad permite administrar el condroitín sulfato de forma crónica como tratamiento de base.

Del condroitín sulfato cabe destacar que es eficaz en el control del dolor y en la mejoría funcional de pacientes con osteoartritis, reduce la necesidad de consumir analgésicos o AINE, su efecto persiste hasta 2-3 meses después de la supresión del tratamiento y permite un control de la progresión radiológica de la osteoartritis de rodilla y dedos.

En un total de nueve ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, se ha comparado el efecto de condroitín sulfato con el del placebo y, en un caso, con el del diclofenaco sódico (150 mg/día) en pacientes con artrosis de rodilla y dedos, tratados durante períodos que oscilaron entre 3 y 36 meses. Los resultados de todos los ensayos clínicos coincidieron en concluir que el condroitín sulfato es más eficaz (aproximadamente el 50%, $p < 0,05$) que el placebo en reducir el dolor espontáneo, aumentar la capacidad funcional, disminuir la ingesta de medicación de rescate y en la valoración global del paciente y el investigador. Al mismo tiempo, también se confirmó el elevado perfil de seguridad del producto.

Sulfato de glucosamina

El sulfato de glucosamina es un aminomonosacárido sulfatado y principal componente de las unidades de disacáridos presentes en los proteoglicanos de la matriz del cartílago y del fluido sinovial de las articulaciones. Presenta un discreto efecto antiinflamatorio no dependiente de la inhibición de la ciclooxigenasa. La actividad del sulfato de glucosamina se ha demostrado en la síntesis de proteoglicanos de los cartílagos articulares.

La comunidad científica se inclina cada vez más por el uso de los fármacos modificadores de síntomas de acción lenta como tratamiento de las osteoartritis

El sulfato de glucosamina ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoartritis en varios países europeos. Sin embargo, aunque se ha prescrito durante un período de tiempo superior a los diez años, la base científica de sus efectos beneficiosos se ha empezado a conocer gracias a las investigaciones realizadas durante los últimos cinco años. En ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego, este compuesto ha demostrado controlar el dolor y producir efectos beneficiosos en pacientes con osteoartritis de rodilla, posiblemente por el retraso en la aparición de los cambios estructurales a largo plazo en la articulación. Además, ha demostrado poseer un excelente perfil de toxicidad.

A pesar de las diferentes líneas de investigación que se han desarrollado para el estudio de su mecanismo de acción, la actividad del sulfato de glucosamina se ha relacionado con su capacidad para reducir o paliar los efectos catabólicos de moléculas proinflamatorias, como la interleucina-1 (IL-1), que se encuentran presentes en el cartílago osteoartrotico. Además, se ha observado que puede inhibir algunos enzimas destructores del cartílago como colagenasa, agreganasa, fosfolipasa A₂ y puede reducir la formación de radicales superóxido por parte de los macrófagos.

Entre sus principales características clínicas cabe destacar su eficacia en el control del dolor y en la mejoría funcional de pacientes con osteoartrosis, que no reduce la necesidad de analgesia, que su efecto se mantiene hasta dos meses después de la supresión del tratamiento y que controla la progresión radiológica de la osteoartritis de rodilla.

Diacereína

Es un derivado de antraquinona y su mecanismo de acción se fundamenta, a su vez, en dos mecanismos: inhibición de la interleucina-1 (IL-1), principal ci-

toquina causante de la destrucción del cartílago y actividad en la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico, el principal componente del cartílago. En un modelo animal de afectación articular mediante la inducción de un granuloma, la diacereína ha demostrado inhibir la pérdida de hidroxiprolina y proteoglicanos en el cartílago articular.

Hay todavía pocos estudios clínicos sobre diacereína. Destaca, en particular, el estudio de Pelletier et al, que es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y frente a placebo en el que se incluyeron 484 pacientes, y en el que se demostró la eficacia de la diacereína en el control de los síntomas. Sin embargo, en dicho estudio no se analizaron las diferencias respecto a la cantidad de analgésicos consumidos.

La diacereína ha demostrado sus propiedades como fármaco modificador de la estructura en un estudio aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, doble ciego, frente a placebo, en 333 pacientes afectados de coxartrosis (estudio de cohorte ECHODIAH). En dicho estudio, un porcentaje del 30-40% de pacientes sufrió efectos adversos gastrointestinales.

Estrógenos

Recientemente se ha demostrado que los estrógenos incrementan la producción de osteoprotegerina (OPG) por parte de los osteoblastos y las células del estroma, lo que neutralizaría a OPG-L (ligando de OPG, también conocido como ODF, factor de diferen-



MorgueFile

Las inyecciones de glucocorticoides en las articulaciones se limitan generalmente a tres o cuatro por año

ciación de los osteoclastos) y controlaría en gran medida la osteoclastogénesis. Si tras la menopausia la mujer se encuentra en un estado de privación estrogénica, puede perder esta capacidad reguladora y el aumento de la actividad RANKL-RANK parece ser el responsable de la pérdida ósea que se experimenta en esta etapa de la vida femenina. Sin embargo, algunos autores han observado que la concentración de OPG en suero aumenta con la edad y que las mujeres posmenopáusicas osteoporóticas presentan niveles de OPG ligeramente superiores a las no osteoporóticas, lo que podría ser consecuencia de un efecto compensatorio orgánico en respuesta al aumento de la resorción ósea en estas personas.

Por otro lado, se ha investigado el efecto inhibitorio de la osteoclastogénesis en los condrocitos y en el desarrollo de osteoartritis mediante la inyección intraarticular de OPG a ratones C57BL/6J con osteoartritis inducida quirúrgicamente. Se pudo comprobar que la administración exógena de OPG protegió al cartílago articular en grosor y de la progresión de osteoartritis. Además, OPG fue capaz de prevenir la apoptosis de los condrocitos de las articulaciones con osteoartritis inducida quirúrgicamente. Incluso, los niveles endógenos de la proteína OPG en el fluido sinovial y en los condrocitos residentes fueron superiores en los ratones tratados con OPG con respecto a los animales control. A partir de estos datos se podría postular que la proteína OPG endógena produce un efecto protector frente a la destrucción del cartílago que tiene lugar en la osteoartritis, y que la administración intraarticular de la misma previene la destrucción del cartílago mediante la inhibición de la apoptosis de los condrocitos.

Diversos estudios observacionales han demostrado que la deficiencia de estrógenos incrementa la incidencia de

osteoartritis en la mujer postmenopáusica. Esta observación se ha validado, por un lado, mediante la investigación de los efectos de la ovariectomía en la erosión del cartílago en ratas, y por otro lado, estudiando si los estrógenos y el levormeloxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico, pueden prevenir los cambios inducidos por la ovariectomía en la degradación del cartílago.

Es interesante el hecho de que se hayan identificado receptores estrogénicos en los condrocitos articulares del ser humano y de diversos animales. Estudios moleculares muestran que los estrógenos pueden producir efectos directos en la homeostasis del cartílago articular mediante la modulación de la expresión/producción de moléculas como factores de crecimiento, citocinas inflamatorias, metaloproteinasas y especies reactivas de oxígeno. Además, la inhibición por parte de los estrógenos del proceso de recambio (*turnover*) del hueso subcondral (agentes antirresortivos, en general) es otro de los mecanismos de protección de la articulación frente a la degradación. El efecto del estrógeno podría depender de la dosis administrada, de la vía de administración, el tiempo de iniciación del tratamiento y si el estrógeno se combina o no con una progestina. Por tanto, la terapia estrogénica debería ser considerada para el mantenimiento no sólo del tejido óseo sino también del tejido cartilaginoso en la mujer posmenopáusica.

Condroprotectores de administración intraarticular

La inyección intraarticular de los condroprotectores está indicada básicamente cuando la afectación es monoarticular (cadera o rodilla) y se utiliza mayoritariamente en pacientes afectados de gonartrosis y/o coxartrosis. Se

encuentran disponibles, básicamente, dos fármacos para esta vía de administración: los esteroides y el ácido hialurónico.

Terapia intraarticular con corticosteroides

La terapia intraarticular con corticosteroides (dexametasona, prednisolona, etc.) está indicada en fases inflamatorias de la enfermedad, especialmente cuando ésta se acompaña de derrame articular agudo. Los glucocorticoides son potentes antiinflamatorios y pueden inyectarse en la articulación después de una aspiración articular con el fin de aliviar el dolor y la hinchazón que se asocian con la osteoartritis. Los corticosteroides estabilizan la membrana lisosomal y disminuyen el edema y la formación de fibrina, inhiben la migración, la fagocitosis y la degranulación de neutrófilos y disminuyen la liberación de prostaglandinas, interleucinas y radicales libres, responsables de los efectos catabólicos de los condrocitos y la matriz del cartílago articular. Sin embargo, los corticosteroides han mostrado ejercer tanto efectos beneficiosos como efectos secundarios en el metabolismo del cartílago articular. Por ello, las inyecciones de glucocorticoides en las mismas articulaciones se limitan generalmente a tres o cuatro por año, debido a que las inyecciones repetidas en articulaciones que soportan un peso importante, tales como las caderas o rodillas, pueden dañar el cartílago.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es el principal glicosaminoglicano no sulfatado del cartílago articular y del líquido sinovial. El alivio sintomático que proporciona este tratamiento es de inicio más lento que el de los esteroides pero suele perdurar más tiempo, y en algunos casos la mejoría se produce hasta 12 meses después de la supresión del tratamiento. El ácido hialurónico proporciona viscoelasticidad al líquido sinovial, lo que es fundamental para sus propiedades lubricantes y amortiguadoras, y esencial para la correcta estructura de los proteoglicanos en el cartílago articular. Ejerce efecto en la inflamación ya que actúa sobre determinados radicales libres del oxígeno mediante la inhibición de la

proliferación, migración y fagocitosis leucocitaria, y la inhibición de la prostaglandina E₂ (PGE₂) y el óxido nítrico. Asimismo, también reduce la apoptosis del cartilago artroscóico, inhibe la actividad metaloproteínasa inducida por la IL-1, y estimula la síntesis de ácido hialurónico endógeno, y de un inhibidor de metaloproteinasas (TIMP-1). Estas observaciones se han obtenido con el ácido hialurónico cuyo peso molecular oscila entre 500-730 kDa.

En estudios realizados con ácido hialurónico de diferentes pesos moleculares, la polidispersión y la viscosidad se descartaron como factores principales responsables del efecto beneficioso. El efecto del ácido hialurónico en la inhibición de la actividad metaloproteínasa inducida se ha comprobado que es parcialmente mediado por el receptor CD44, el principal receptor de superficie celular para el ácido hialurónico. Por tanto, el ácido hialurónico inhibe la producción de metaloproteínasa inducida por la interleucina-1, en el tejido sinovial osteoartroscóico mediante un proceso no sólo dependiente del peso molecular sino también de un proceso parcialmente mediado por la unión del ácido hialurónico al receptor CD44. □

Bibliografía general

Herrero-Beaumont G, Rovati LC, Castañeda S, Álvarez-Soria MA, Largo R. The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;2:215-5.

Mazières B, Garnero P, Guéguen A, Abbal M, Berdah L, Lequesne M, et al. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. *The ECHODIAH Cohort. Ann Rheum Dis*. 2006;3:354-9.

Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;3:242-8.

Shimizu S, Asou Y, Itoh S, Chung UI, Kawaguchi H, et al. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;10:3358-65.

Solignac M. Mechanisms of action of diacerein, the first inhibitor of interleukin-1 in osteoarthritis. *Presse Med*. 2004;9 Pt 2:S10-2.

Tankó LB, Søndergaard BC, Oestergaard S, Karsdal MA, Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric*. 2008;1:4-16.

Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;465:241-8.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

2 Fichas descargables:

- La cirugía para sustituir una rodilla.
- La sustitución de la cadera por una prótesis.

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes

FICHA TÉCNICA EFFERALGAN 1 g. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: EFFERALGAN 1 g. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido efervescente contiene: Paracetamol (D.C.I.), 1 g. Para excipientes, ver sección 6.1. **FORMA FARMACEÚTICA:** Comprimidos efervescentes blancos y ranurados. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático del dolor de intensidad moderada, como dolor musculoesquelético, artrosis, artritis reumatoide, cefalea, dolor dental o dismenorrea. Estados febriles. **Posología y forma de administración:** VIA ORAL. Adultos y niños mayores de 15 años: dosis de 1 gramo 3-4 veces al día. Las tomas deben espaciarse al menos 4 horas. No se excederá de 4 gramos cada 24 horas. **Insuficiencia renal grave:** Cuando se administra paracetamol en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min), se recomienda que el intervalo entre 2 tomas sea como mínimo de 8 horas. **Insuficiencia hepática** (véase epígrafe 4.3 **Contraindicaciones**). Está contraindicado. **Uso en ancianos:** En pacientes geriátricos se ha observado un aumento de la sensibilidad de eliminación del paracetamol por lo que se recomienda reducir la dosis del adulto en un 25%. En alcoholistas crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. Disolver totalmente el comprimido en un vaso de agua. Antes de ingerir el medicamento es necesario que cese la efervescencia.

Contraindicaciones: Niños menores de 15 años. Hipersensibilidad al paracetamol o a cualquiera de los componentes de la especialidad. Pacientes con enfermedades hepáticas (con insuficiencia hepática o sin ella) o hepatitis viral. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** • Se debe administrar el paracetamol con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con disfunción renal (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos renales adversos). • En caso de insuficiencia renal grave, (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min); el intervalo entre 2 tomas será como mínimo de 8 horas. • En caso de régimen sin sodio o hiposódico, hay que saber que cada comprimido de Efferalgan 1 g contiene aproximadamente 567 mg (24,66mEq) de sodio y tenerlo en cuenta en la ración diaria. • La utilización del paracetamol en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar daño hepático. • En alcoholistas crónicos no se debe administrar más de 2 g/día de paracetamol. • Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con paracetamol (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en menos del 5% de los ensayos. • Si el dolor se mantiene durante más de 10 días o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica. • Este medicamento contiene 252,20 mg de sorbitol como excipiente por comprimido efervescente. Puede causar molestias de estómago y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El paracetamol se metaboliza a nivel hepático, dando lugar a metabolitos hepatotóxicos por lo que puede interactuar con fármacos que utilicen sus mismas vías de metabolización. Dichos fármacos son: **Anticoagulantes orales** (acenocumarol, warfarina): La administración crónica de dosis de paracetamol superiores a 2g/día con este tipo de productos, puede provocar un incremento del efecto anticoagulante, posiblemente debido a una disminución de la síntesis hepática de los factores que favorecen la coagulación. Dada su aparente escasa relevancia clínica, se considera la alternativa terapéutica a salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. **Alcohol etílico:** Potenciación de la toxicidad del paracetamol, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del paracetamol. **Anticonvulsivantes** (fenitoina, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): Disminución de la biodisponibilidad del paracetamol así como potenciación de la hepatotoxicidad en sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático. **Cloranfenicol:** Potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático. **Estrógenos:** Disminución de los niveles plasmáticos de paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo. **Diuréticos del asa:** Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el paracetamol puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática. **Sorbitol:** Disminución del aclaramiento de paracetamol, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático. **Lamotrigina:** Disminución del área bajo la curva (20%) y de la vida media (15%) de lamotrigina, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático. **Probenecid:** Puede incrementar ligeramente la eficacia terapéutica del paracetamol. **Propranolol:** El propranolol inhibe el sistema enzimático responsable de la glucuronidación y oxidación del paracetamol. Por lo tanto, puede potenciar la acción del paracetamol. **Rifampicina:** Aumento del aclaramiento de paracetamol por posible inducción de su metabolismo hepático. **Anticolinérgicos** (glicopirronio, propantelina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico. **Resinas de intercambio iónico** (colestiramina): Disminución en la absorción del paracetamol, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino. **Zidovudina:** Puede provocar la disminución de los efectos farmacológicos de la zidovudina por un aumento del aclaramiento de dicha sustancia. **Interacciones con pruebas de diagnóstico:** El paracetamol puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas: • **Sangre:** aumento biológico de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa. • **Orina:** pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico. • **Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida:** el paracetamol, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de anilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con paracetamol al menos tres días antes de la administración de bentiromida. • **Determinaciones del ácido 5-hidroindolacético (5-HIAA) en orina:** en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosotanol como reactivo, el paracetamol puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas. **Embarazo y lactancia.** Embarazo: No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el paracetamol atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar salvo caso de necesidad (categoría B de la FDA). Lactancia: No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 o 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado paracetamol ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas. **Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No se ha descrito ningún efecto en este sentido. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas del paracetamol son, por lo general, raras o muy raras. Frecuencia estimada: Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); infrecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000). **Generales:** Raras: Malestar. Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. **Tracto gastrointestinal:** Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Muy raras: Hepatotoxicidad (ictérica). **Metabólicas:** Muy raras: Hipoglucemia. **Hematológicas:** Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. **Sistema cardiovascular:** Raras: Hipotensión. **Sistema renal:** Muy raras: Pluria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase epígrafe 4.4). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Sobredosis:** La sintomatología por sobredosis incluye, mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque éstos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Así mismo, puede aparecer fallo renal agudo. La sobredosis de paracetamol se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis: • FASE I (12-24 horas): náuseas, vómitos, diarreas y anorexia. • FASE II (24-48 horas): mejoría clínica; comienzan a elevarse los niveles de AST, ALT, bilirrubina y protrombina. • FASE III (72-96 horas): pico de hepatotoxicidad; puede aparecer valores de 20.000 para la AST. • FASE IV (7-8 días): recuperación. Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica, en una sola toma, es de más de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente mortales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diarreas, dolor abdominal y diarrea. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de paracetamol sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte. Niveles plasmáticos de paracetamol superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Este comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de paracetamol a las 4 horas son inferiores a 120 µg/ml o menores de 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión. La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día pueden dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los niños pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado. **Tratamiento:** En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferentemente en las 4 horas siguientes a la ingestión. Existe un antídoto específico para la toxicidad producida por paracetamol: N-acetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados por vía IV. Durante un periodo de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema: I) **Adultos.** 1. **Dosis de ataque:** 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5) lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos. 2. **Dosis de mantenimiento:** a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 0,25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas. b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas. II) **Niños.** El volumen de la disolución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar. La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 4 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación. La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de paracetamol inferiores a 200 µg/ml. **Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV:** Excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión. Por vía oral, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosis/ingesta. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es: - una dosis inicial de 140 mg/kg de peso corporal. - 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas. Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, de naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosisantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido en agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal. **DATOS FARMACEÚTICOS. Relación de excipientes:** Acido cítrico anhidro, Bicarbonato sódico, Carbonato sódico anhidro, Sorbitol, Docusato sódico, Polividona, Sacarina sódica, Benzoato de sodio. **Incompatibilidades:** No aplicable. **Periodo de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar protegido de la humedad. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A. c/ Almansa, 101. 28040 - MADRID. **PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Sin receta médica. Financiado por la Seguridad Social con aportación normal. **PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 8 COMPRIMIDOS: PVP: 1,40 €. PVP IVA: 1,45 €. 20 COMPRIMIDOS: PVP: 3,38 €. PVP IVA: 3,51 €. 40 COMPRIMIDOS: PVP: 5,57 €. PVP IVA: 5,79 €. Texto revisado: Julio 2002. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS. La Compañía dispone de una ficha técnica de Efferalgan 1g. Para más información dirigirse a BMS - Dpto. de Información Médica - Departamento Científico-, C/Almansa, 101 - 28040 Madrid.