

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Aptdo. 2070, 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
 e-mail: cadime@easp.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Glucosamina en artrosis:

¿previene la progresión de la enfermedad?

Por el momento y de acuerdo con las evidencias disponibles no resulta posible establecer recomendaciones definitivas en cuanto al papel de la glucosamina en el tratamiento de la artrosis.

2 • Tribuna terapéutica

Acido hialurónico en administración intra-articular.

En el mercado farmacéutico español se dispone de diversos preparados que contienen hialuronato, que se utilizan para el alivio del dolor asociado a la artrosis, si bien no tienen la consideración de medicamento.

3 • Farmaconotas

Ginkgo biloba: ¿remedio mágico o medicamento?

1

Tribuna Terapéutica

Glucosamina en artrosis: ¿previene la progresión de la enfermedad?

RESUMEN

En los últimos años se ha desarrollado una amplia investigación sobre diferentes formas de tratamiento de la artrosis. En la actualidad, se dispone de diversos medicamentos que han mostrado su eficacia analgésica, si bien hasta la fecha, ninguno de ellos ha mostrado su capacidad para modificar la progresión de la enfermedad. La glucosamina es un polisacárido natural que interviene en la biosíntesis del cartílago, cuyo potencial terapéutico en el tratamiento de esta enfermedad se fundamenta en su posible efecto favorable sobre la degeneración de dicho cartílago. Algunos estudios presentan resultados prometedores en el tratamiento de la artrosis, mostrando su seguridad y su eficacia como tratamiento sintomático, existiendo además algunos indicios de su posible efecto favorable sobre la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de ciertas deficiencias metodológicas en los primeros ensayos clínicos realizados, así como el planteamiento de una serie de cuestiones pendientes de resolver, han suscitado una amplia controversia sobre su papel en el tratamiento de esta enfermedad.



INTRODUCCIÓN

La artrosis constituye la enfermedad articular crónica de mayor prevalencia en el mundo, a la que se asocia un importante gasto sanitario, habiendo sido propuesta por la OMS como una de las alteraciones musculoesqueléticas de "especial estudio" durante la década 2000-2010 (1,2). Se trata de una enfermedad degenerativa de etiología poco conocida caracterizada por una pérdida progresiva del cartílago articular, que se asocia a diversos factores de riesgo, entre los que cabe destacar: la edad avanzada (> 65 años), la obesidad y los traumatismos y sobrecarga continuados de las articulaciones (por ejercicio físico intenso, determinados trabajos, etc.) (2,3). Se manifiesta principalmente por la presencia de un dolor "sordo" en las articulaciones afectadas (rodillas, caderas o manos) que inicialmente suele ser leve e intermitente, pero que puede llegar a ser muy intenso y persistente; asociado a otros síntomas como inflamación, rigidez y reducción de la movilidad y la funcionalidad de los pacientes (2,3). Puede lle-

gar a ser una enfermedad altamente discapacitante, reduciendo sustancialmente la calidad de vida de los pacientes (2,3).

En los últimos años se han desarrollado nuevos procedimientos y criterios diagnósticos y de clasificación para esta situación clínica, realizándose asimismo una amplia investigación sobre diferentes formas de tratamiento: farmacológico y no farmacológico (1,4). Los objetivos que se persiguen con el tratamiento de la artrosis son, por una parte, el control de la sintomatología asociada a la misma; y por otra, la posibilidad de modificar la progresión de la enfermedad, mediante el retraso de la degeneración del cartilago o la regeneración del mismo (2,4,5). La totalidad de los medicamentos utilizados habitualmente en el tratamiento de la artrosis ha mostrado su eficacia analgésica, mejorando -en mayor o menor medida- la sintomatología de los pacientes; aunque hasta la fecha, ninguno de ellos ha presentado capacidad para prevenir o curar la enfermedad, ni para modificar (retrasar o detener) su progresión (2,4,5). La glucosamina (GL) es un aminopolisacárido natural que interviene como sustrato en la biosíntesis de los proteoglicanos que forman parte del cartilago (5-7). Su mecanismo de acción no ha sido definitivamente clarificado, si bien su potencial terapéutico en el tratamiento de la artrosis se fundamenta en su posible efecto favorable sobre la degeneración del cartilago (5,6). La GL ha sido comercializada en varios países europeos para el tratamiento de distintos tipos de artrosis, mientras que en EE.UU. y Reino Unido sólo se encuentra disponible como suplemento dietético (6,7). En España existen varias especialidades farmacéuticas de GL (bajo forma de sulfato) indicadas en el tratamiento de la artrosis de columna y de grandes y pequeñas articulaciones (8).

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Diversos estudios realizados frente a placebo y frente a algunos antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, piroxicam) muestran resultados prometedores en cuanto a la seguridad y la eficacia de la GL como tratamiento sintomático de la artrosis a corto plazo, al aliviar de forma significativa el dolor, la funcionalidad, la rigidez y el estado global de los pacientes; siendo su eficacia comparable a la de los analgésicos frente a los que se comparó (6,7,9,10-12). Análisis posteriores de estos estudios, pusieron de manifiesto la existencia de ciertas deficiencias metodológicas en los mismos, tales como: el escaso tamaño de la muestra, el empleo de criterios de selección de pacientes y diagnóstico no estandarizados, metodología estadística inadecuada y/o su corta duración (4-6 semanas); junto a la dificultad de extrapolar sus resultados a la práctica clínica al realizarse la mayoría con GL en forma de suplemento nutricional, lo que supone menor garantía de pureza, potencia, etc. Todo lo anterior y el hecho de que, prácticamente en su totalidad, los estu-

dios publicados fueron los que presentaron resultados favorables, podría haber favorecido una sobrestimación de la eficacia de la GL; por lo que se considera necesaria una investigación clínica más amplia, que permita establecer su eficacia y seguridad a largo plazo, así como clarificar definitivamente su mecanismo de acción y, en especial, su posible influencia sobre la progresión de la enfermedad (6,7,9,10,11).

Con posterioridad a los anteriores, se publicaron dos estudios realizados en pacientes con artrosis de rodilla que muestran resultados variables: mientras que, en uno de ellos no se observaron diferencias frente a placebo (13); el segundo, realizado frente a ibuprofeno (14), presentaba resultados ligeramente favorables a favor de la GL, si bien tal y como los propios autores señalan, la presencia de algunos déficit metodológicos similares a los ya mencionados (corta duración, escaso número de pacientes, etc.), hacen que sus resultados sean poco concluyentes.

La publicación de un reciente ensayo clínico, controlado frente a placebo realizado en 212 pacientes con artrosis de rodilla en grado leve-moderado, y diseñado para valorar el posible efecto de la GL sobre la progresión de la enfermedad a largo plazo, ha generado una amplia controversia sobre su papel en el tratamiento de la artrosis. En dicho estudio se observó que, pasados tres años de tratamiento, los pacientes incluidos en el grupo placebo presentaban un estrechamiento del espacio intraarticular medio (medido radiológicamente) de aproximadamente 0,3 mm, mientras que, los tratados con sulfato de GL (1,5 g/día) no mostraron modificaciones significativas sobre dicho parámetro (0,06 mm) (15). Asimismo, se describen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mejoría de la sintomatología -dolor y funcionalidad- en el grupo tratado con GL frente a su empeoramiento en el grupo placebo (Índice de WOMAC); si bien, no se aprecian diferencias sustanciales en lo referente al consumo de otros analgésicos por parte de los pacientes. Adicionalmente, el perfil de efectos adversos asociado a ambos grupos de tratamiento, fue semejante.

El autor del estudio anterior señala la posibilidad de que la GL ejerza un efecto favorable sobre la evolución de la artrosis a largo plazo, además de haber mostrado su capacidad para mejorar la sintomatología de los pacientes. A la vista de los resultados obtenidos en este estudio y, teniendo en cuenta además la seguridad y el bajo coste de la GL, algunos autores consideran que su uso podría representar un importante avance en el tratamiento a largo plazo de la artrosis en determinados pacientes (1,16). Otros en cambio discrepan señalando que, a pesar de la abundante bibliografía publicada sobre este medicamento, la amplia promoción y difusión realizada por parte de la industria farmacéutica podría influir de alguna manera sobre los resultados de algunos estudios, que deberían de ser analizados con más detenimiento y rigor (17). En este sentido, se ha cuestiona-

do la idoneidad de la medida radiológica del espacio intraarticular como medio para valorar la evolución del proceso artrósico, al no haberse establecido la existencia de una correlación entre las variaciones de dicho parámetro y la sintomatología y la gravedad de la enfermedad; adicionalmente, la incapacidad física de los enfermos para colaborar en las pruebas radiológicas, podría inducir un sesgo en los resultados de dicha prueba (5-7,17). Por otra parte, se plantean una serie de cuestiones que permanecen aún pendientes de resolver, tales como: su eficacia en los casos más avanzados y en diferentes tipos de artrosis, las características de los pacientes en los que su uso podría ser de utilidad, su eficacia comparativa frente a otros tratamientos y la dosis y vía de administración más adecuadas; cuyo conocimiento permitiría establecer con mayor exactitud su papel en el tratamiento de este proceso (1,7,17).

Por todas las razones anteriormente expuestas, diversos autores y organismos como la Asociación Americana de Reumatología consideran prematuro establecer recomendaciones definitivas sobre el papel de la GL en la terapia de la artrosis. Proponiéndose realizar una investigación más amplia, metodológicamente correcta y de forma independiente de la industria farmacéutica, que permita ratificar los resultados prometedores de los estudios realizados hasta la fecha, así como clarificar las cuestiones aún pendientes de resolver (1,2,17). En esta línea, se desarrolla actualmente en EE.UU. un estudio multicéntrico, randomizado, a instancias del National Institutes of Health, en el que se analiza la eficacia de GL (sola o asociada a condroitina) frente a placebo y a celecoxib, cuyos resultados se espera que sean publicados en el año 2004 (4,6,7).

CONCLUSIONES

- El tratamiento con GL ha ofrecido resultados prometedores en el tratamiento de la artrosis (principalmente de rodilla), habiendo mostrado en algunos estudios su seguridad y su eficacia como tratamiento sintomático de los pacientes.
- Las evidencias disponibles parecen insuficientes para determinar de forma concluyente su posible efecto sobre la progresión de la enfermedad. Por el momento, y a la vista de la información disponible, no es posible establecer el papel de la GL en la terapéutica de la artrosis frente a los tratamientos actualmente establecidos.
- Se precisa de una investigación clínica más amplia sobre el tema, que permita ratificar los resultados prometedores de algunos estudios realizados hasta la fecha, así como clarificar las cuestiones aún pendientes de resolver: establecer su eficacia y seguridad a largo plazo, clarificar definitivamente su mecanismo de acción y especialmente, conocer su influencia sobre la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Bellamy N et al. Glucosamine therapy: does it work? [editorial]. *Med J Aust* 2001; 175(8): 399-400.
- 2- Todd C. Meeting the therapeutic challenge of the patient with osteoarthritis. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42(1): 74-82.
- 3- Felson DT et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 635-46.
- 4- Felson DT et al. Osteoarthritis: new insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 726-37.
- 5- Bland JS. Glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritic joint disease. *Int J Integ Med* 2002; 4(1): 34-8.
- 6- Glucosamine: does it reduce symptoms and progression of osteoarthritis?. *Merec Extra* 2001; (2).
- 7- Update on glucosamine for osteoarthritis. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43(1120): 111-2.
- 8- Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2002 marzo.
- 9- Towheed TE et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software.
- 10- Glucosamine (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex® Information System*. Vol. 114. Englewood: Micromedex Inc, 2002.
- 11- McAlindon T et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(11): 1469-75.
- 12- Ruane R et al. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *Br J Community Nurs* 2002; 7(3): 148-52 (Abstract in Medline CD-ROM Silver Platter® 2002 Jul; AN: 21900604).
- 13- Hughes R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2002; 41(3): 279-84 (Abstract in Medline CD-ROM Silver Platter® 2002 Jul; AN: 21932876).
- 14- Thie NMR et al. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1347-55.
- 15- Reginster JY et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357(9252): 251-6.
- 16- McAlindon T. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era?. *Lancet* 2001; 357(9252): 247-8.
- 17- Chard J et al. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion?. It's probably safe--but there's no good evidence that it works [editorial]. *BMJ* 2001; 322(7300): 1439-40.

2

Tribuna Terapéutica

Ácido hialurónico en administración intra-articular.

El ácido hialurónico es un polisacárido endógeno que actúa lubricando las articulaciones, protegiéndolas de los traumatismos mecánicos y sustancias químicas irritativas. En la actualidad se encuentran disponibles dos tipos de productos: hialuronato sódico e hilano, este último de peso molecular mucho más elevado que el hialuronato.

Estos productos han sido extensamente estudiados, aunque no siempre mediante ensayos randomizados, preferentemente en el tratamiento de la artrosis de rodilla, donde han mostrado eficacia continuada durante varios meses. Por el momento, y hasta que no se conozca mejor cómo modifican la enfermedad, podrían considerarse como una alternativa a los tratamientos convencionales: AINES orales y corticoesteroides parenterales.



El ácido hialurónico es un polisacárido orgánico que se encuentra ampliamente distribuido en el organismo formando parte de diversos tejidos, principalmente del conectivo blando y humor vítreo, así como de la matriz extracelular de la piel, cordón umbilical, cartílago, líquido sinovial y humor acuoso (1,2).

En medicina ha sido ampliamente utilizado en cirugía oftálmica y en la última década destaca su uso en la artrosis, principalmente de rodilla, iniciándose su utilización en trastornos de la articulación temporomandibular y para restablecer la estructura tisular de la encía tras la gingivitis crónica.

Los compuestos derivados del hialurónico utilizados en humanos se obtienen de cordón umbilical, cresta de gallo o mediante biotecnología por fermentación bacteriana de cultivos de estreptococos (1,3).

COMO ACTÚA

El hialurónico endógeno es un polímero lineal de elevada viscosidad, formado por unidades repetidas de ácido

glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidas por puentes β , responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial, en lo que influye tanto su peso molecular como su concentración. A pH fisiológico, los grupos carboxilos están completamente disociados, y el término *hyaluronan* o "hialuronato" (HI) engloba tanto a la forma ácida (ácido hialurónico) como a su sal (hialuronato sódico), independientemente de su estado de disociación (1,2). Además del hialuronato sódico, en los procesos artrósicos también se emplea el hilano G-F (gel fluido), mezcla de hilanos A y B, que son biopolímeros obtenidos a partir del ácido hialurónico mediante la introducción de enlaces cruzados que dan lugar a un compuesto de mayor peso molecular que el HI (1,3).

Desde hace años se sabe que el líquido sinovial de las articulaciones afectadas de artrosis presenta, frente a las articulaciones sanas, una viscoelasticidad reducida debido, tanto a la baja concentración de HI, como a la disminución de su peso molecular; y, en menor grado, a la interacción de las moléculas de HI. Todo lo anterior conlleva la pérdida de la capacidad lubricante del HI y del efec-

to protector frente a los microtraumatismos mecánicos sensibilizándose además los receptores del dolor del tejido y cápsula sinovial. La viscosuplementación, que consiste en la administración intra-articular de soluciones viscoelásticas de HI o sus derivados, tiene como objetivo restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial (1,2,4,5).

Se ha generado cierta controversia en cuanto a si la acción de HI es puramente mecánica o bien, si realmente ejerce un efecto farmacológico, ya que el beneficio terapéutico excede la vida media del HI en líquido sinovial (< 24 horas). Además de su acción puramente viscoelástica, se piensa que también podría estimular la síntesis de HI endógeno y, asimismo parece ejercer algún efecto sobre el proceso de inflamación y dolor (1,6).

PRODUCTOS DISPONIBLES

Atendiendo a su composición, se distinguen 2 tipos de productos: hialuronato sódico (Pm= 500.000-1.500.000 daltons) e hilano (Pm \approx 6.500.000 daltons) (1,4). Algunos autores opinan que los pro-

ductos de mayor peso molecular (Pm) serían más eficaces, al incrementar el Pm del HI intraarticular, habitualmente disminuido en el HI endógeno de la articulación artrósica -de hecho existen estudios que demuestran que al incrementar el peso molecular de HI administrado aumentan su eficacia y la duración de acción (1)- aunque por el momento este es un aspecto sujeto a controversia ya que no ha podido demostrarse claramente esta hipótesis (5).

El HI para administración intraarticular fue comercializado por primera vez en 1987 en Japón e Italia, en 1992 en Alemania y Canadá, y posteriormente en EE.UU. y Europa (2). En 1997, una disposición legislativa europea establece que estos preparados se comercialicen como productos sanitarios (implantes clínicos, clase III), aduciendo que no se ha demostrado que ejerzan acción farmacológica, sólo mecánica; aunque previamente a esta normativa se habían registrado algunos de ellos en diversos países europeos como medicamentos (1,2,7). En España los preparados comerciales que contienen HI se encuentran registrados como "productos sanitarios", a excepción del Hyalgan®, que lo está como "especialidad farmacéutica", aunque excluido de la oferta con cargo al sistema público (8) (ver tabla 1).

EFICACIA Y SEGURIDAD

Se han realizado numerosos estudios, aunque no todos son ensayos clínicos randomizados (ECR), para evaluar la eficacia del HI (principalmente, Hyalgan® y Artzal®) o del hilano intraarticular (Synvisc®), la mayoría de ellos en artrosis de rodilla, patología con la que se tiene más experiencia (1); siendo considerablemente más escasos los ensayos en otras localizaciones, como cadera y hombro (4).

Hialuronato (HI) sódico

En general, en muchos de los estudios disponibles el número de pacientes fue limitado (36-63 individuos), con una duración de entre 3-5 semanas; el seguimiento posterior varió entre 2-12 meses (2-4). En dos ECR frente a placebo (con un total de 210 pacientes) el HI mostró mayor eficacia reduciendo el dolor asociado al movimiento, tanto al final del tratamiento como al cabo de 6 meses; sin embargo, aunque un año después no se observaron diferencias significativas, los tratados con HI presentaban menor afec-

tación funcional y una mejoría generalizada, y requirieron menos tratamientos adicionales (corticoesteroides parenterales) (3,9). Por el contrario, en otro ECR con 91 pacientes, el HI no demostró mejorar los síntomas dolorosos significativamente frente al placebo (10), datos coincidentes con otro ECR posterior con 240 pacientes. En este último estudio, al estratificar los pacientes por edades, la eficacia del HI sólo era significativa en los mayores de 60 años, mejorando el dolor y la actividad (11).

En estudios comparativos frente a corticoesteroides, el HI (3-5 inyecciones semanales) no ha mostrado ser más eficaz que metilprednisolona, triamcinolona o dexametasona, presentando inicialmente los corticoesteroides mayor eficacia clínica (2,3,12). Aunque en algunos ECR (con sólo 2 meses de seguimiento) se puso de manifiesto que la eficacia de HI aumentaba con el tiempo (2,12); un análisis según intención de tratar, al cabo de 6 meses no mostró diferencias significativas en cuanto a la escala de dolor (3). Estos datos vienen a coincidir con el seguimiento a largo plazo (12 meses) realizado por otros autores (2). Tampoco ha mostrado ser de eficacia superior al naproxeno oral, según un ECR que completaron 333 pacientes (3,13).

Hilano

Diversos estudios y ECR en pacientes con artrosis de rodilla han demostrado que el hilano mejora significativamente el dolor y el movimiento con relación al placebo, siendo la respuesta clínica máxima a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento (4,14-16), requiriendo los pacientes tratados con hilano tratamiento adicional con menor frecuencia (14). La administración de tres inyecciones semanales es de eficacia superior a la de dos (4,15); obteniéndose mejores resultados en artrosis de rodilla de leve a moderada (16) y con la repetición de otro curso de tratamiento (3 inyecciones adicionales, 2-8 meses después) (4,16).

En otro ECR realizado en 102 pacientes, 12 semanas después no hubo diferencias de eficacia entre los 3 grupos (hilano solo; AINES solos; o hilano + AINES); si bien, a las 26 semanas, la mejoría global parecía superior en los grupos tratados con hilano (3,4,17).

Con relación a las comparaciones de hilano frente a hialuronato sódico (Hyalgan®), en un reciente ECR en el que se administraron 3 inyecciones semanales a 70 pacientes, el hilano (de mayor peso molecular) mostró una mayor efi-

ficacia, que fue estadísticamente significativa a partir de la 8ª semana; siendo al cabo de 12 semanas el porcentaje de pacientes asintomáticos superior en el grupo del hilano (18). Sin embargo, la FDA de EEUU ha formulado algunas objeciones a sus resultados (19), concluyendo que, si bien el hilano mostró mejorar el dolor en mayor medida que los otros tratamientos, estas diferencias no fueron siempre significativas, y en ocasiones sólo mínimas; adicionalmente, el estudio no logró demostrar la existencia de una relación directa entre la eficacia y la viscosidad y elasticidad del preparado (20).

En cuanto a su perfil de reacciones adversas, tras su administración intraarticular puede originar dolor, hinchazón y derrame en la zona de inyección. También se han descrito algunos casos de artritis pseudogotosa, y casos esporádicos de anafilaxia y artritis séptica (1,4).

CONCLUSIONES

- Según los ECR realizados en pacientes con artrosis de rodilla, tanto el HI como el hilano han mostrado una eficacia y seguridad similar a los AINES orales, y comparable -o ligeramente superior- a la de los glucocorticoides intraarticulares.
- Hasta la fecha, no ha podido demostrarse claramente la existencia de relación entre eficacia clínica y peso molecular del preparado, principal diferencia entre ambos productos. También queda por establecer su mecanismo de acción, aclarando si ejercen una acción farmacológica o sólo mecánica.
- En relación a su papel en terapéutica, en pacientes seleccionados podrían considerarse como alternativa a los tratamientos convencionales (AINES, inyecciones locales de corticoesteroides) en caso de ineficacia o contraindicación, así como en pacientes que no puedan someterse a cirugía.
- Finalmente, son necesarios más estudios controlados a largo plazo, que demuestren su eficacia en artrosis recurrentes, que amplíen los datos sobre eficacia en otras localizaciones (cadera, hombro) y establezcan cómo modifica el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Polache Vengud J et al. Viscosuplementación: revisión de los diferentes hialuronatos en España. *Farm Hosp* 2000; 24(6): 371-6.
- 2- Poquet Jornet JE et al. Utilización del hialuronato en el tratamiento de la osteoartritis. *Farm Clin* 1997; 14(3): 181-7.
- 3- Hyaluronan or hylans for knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull* 1999; 37(9): 71-2.
- 4- Levien T et al. Hyaluronic Acid. *Hosp Pharm* 1998; 33(6): 698-713.
- 5- Aviad AD et al. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hialuronate): how significant is it?. *J Rheumatol* 1994; 21(2): 297-301.
- 6- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 Update. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1905-15.
- 7- Unión Europea. Technical Harmonisation. Medical devices [citado de 19/07/02]. Disponible en URL: <http://europa.eu.int>
- 8- Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España. Bases de Datos del

- Medicamento [citado de 20/07/2002]. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com>
- 9- Huskisson EC et al. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999; 38: 602-7.
 - 10- Henderson EB et al. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(8): 529-34.
 - 11- Lohmander LS et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(7): 424-31.
 - 12- Pietrogrande V et al. Hyaluronic acid versus methylprednisolone intra-articularly injected for treatment of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1991; 50(5): 691-701.
 - 13- Altman RD et al. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25(11): 2203-12.
 - 14- Wobig M et al. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: A 26-week controlled

- trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998; 20(3): 410-23.
- 15- Scale D et al. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with Hylan: A treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994; 55(3): 220-32.
 - 16- Lussier A et al. Viscosupplementation with Hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996; 23(9): 1579-85.
 - 17- Adams ME et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 213-26.
 - 18- Wobig M. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21(9): 1549-62.
 - 19- Allard S et al. Dear Dr. Walson [letter]. *Clin Ther* 2000; 22(6): 792-3.
 - 20- Wobig M et al. Dear Dr. Walson [letter]. *Clin Ther* 2000; 22(6): 793-5.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRODUCTOS DISPONIBLES EN NUESTRO PAÍS

Producto	Laboratorio (código) (#)	Fecha de comercialización	Obtención	Peso molecular (en kdaltons)	Composición	Indicaciones	N.º inyecciones semanales
Adant®	Tedec-Meiji Farma (245118 / 245126)	1997	Biocología (Str. zoepidémico)	600-1.200	Hialuronato sódico 1%-25 mg/2,5 ml	Artrosis de rodilla y trapecio-metacarpiana. Periartritis de hombro	5
Arthrum®	Pharmaceutical LCA	1998	Biocología	2.400	Hialuronato sódico 2% - 40 mg/2 ml	Artrosis de rodilla y otras articulaciones sinoviales	3
Fermathron®	Industrias Quirúrgicas de Levante (236380)	2000	Biocología (Str. equi)	1.000	Hialuronato sódico 1%-20 mg/2 ml	Osteoartritis de rodilla leve o moderada	5
Hyalgan®	Bioibérica (864389)	1997	Cresta de gallo	500-800	Hialuronato sódico 1% - 20 mg/2 ml	Artrosis de rodilla. Periartritis de hombro.	5
Go-on®	Rottapharm (255554)	2001	Biocología (Str. equi)	800-1.500	Hialuronato sódico 1% - 25 mg/2,5 ml	Artrosis de rodilla. Periartritis de hombro.	5
Orthoviso®	Ditassa (203005)	1998	Cresta de gallo	1.500	Hialuronato sódico 1% - 30 mg/2 ml	Artrosis de rodilla.	3
Ostenil®	Masterfarm (265348)	1999	Biocología (Str. zoepidémico)	1.200	Hialuronato sódico 1% - 20 mg/2 ml	Cambios degenerativos y traumáticos de rodilla y otras articulaciones sinoviales.	3-5
Suplasyn®	Rubió	2000	Biocología (Streptococcus spp.)	500-800	Hialuronato sódico 1%-20 mg/2 ml	Reposición de líquido sinovial tras artrocentesis	3-5
Supartz®	Smith & Nephew	2001	Cresta de gallo	600-1.200	Hialuronato sódico 1%-25 mg/2,5 ml	Artrosis de rodilla. Periartritis de hombro	5
Synvisco®	Genzyme	1998	Cresta de gallo (entrecruzamiento)	6.000-7.000	Hilano G-F 20 0.8%-16 mg/2 ml	Artrosis de rodilla. Artrosis de cadera (*)	3 1(*)

(#): el código nacional de los productos sanitarios no es obligatorio.

(*): sólo 1 administración única.

Tabla 1. Tomada y modificada de 1.

Ginkgo biloba: ¿remedio mágico o medicamento?



El *Ginkgo biloba* es un árbol que data de hace unos doscientos millones de años –uno de los más antiguos existentes– que crece principalmente en China, aunque también se cultiva en América del Norte y Europa. Se ha venido utilizando desde hace miles de años por la medicina popular china como tónico cerebral y contra el asma y los sabañones (Berdard M. *Can Pharm J* 2001), siendo en la actualidad la planta medicinal más vendida en el mundo occidental. Su composición es compleja y no totalmente conocida, aunque, el contenido estándar del extracto de *Ginkgo biloba* (Gb) es de aproximadamente un 24% de flavonoides y un 6% de terpenoides (ginkgólidos y bilobálicos), que constituyen sus principales componentes desde el punto de vista farmacológico (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70).

La actividad terapéutica del *Ginkgo biloba* parece deberse principalmente a su acción antioxidante y antiagregante plaquetaria. Los ginkgólidos –en particular el ginkgólido B– actúan como antagonistas del factor de agregación plaquetaria (FAP), factor biológico que induce la agregación plaquetaria, la degranulación y la producción de radicales de oxígeno por parte de los neutrófilos. Se han propuesto numerosos efectos farmacológicos para Gb, como son: mantener el tono venoso y arterial; disminuir la viscosidad sanguínea; proteger las membranas celulares por eliminación de radicales libres, proteger contra la isquemia –hipoxia– cerebral; favorecer la neurotransmisión neuronal; así como, un efecto antifébril. No obstante, numerosos estudios que sustentan la explicación de estos efectos han sido realizados en animales y/o “in vitro” (Chavez MI et al. *Hosp Pharm* 1998; 33: 658-72).

Se dispone de varios ensayos clínicos controlados randomizados (ECR) y

algunos meta-análisis en los que Gb ha mostrado una eficacia superior a placebo en cuanto a la mejora de la memoria en pacientes con insuficiencia cerebral y cerebrovascular (Ernst E. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53). En algunos ECR Gb ha mostrado cierta mejora de la función cognitiva en pacientes con alteraciones de la misma (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70) y fue significativamente superior al placebo en retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con demencia senil y Alzheimer (Chavez MI et al. *Hosp Pharm* 1998; 33(9): 1076-95). En pacientes con claudicación intermitente Gb fue superior a placebo en términos de distancia recorrida por los pacientes sin experimentar dolor. En pacientes con tinnitus Gb presentó un efecto moderado, pero significativo en cuanto a la intensidad del volumen percibido por los pacientes (Ernst E. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53). En algunos pacientes con retinopatía diabética tratados con Gb se observó cierta mejora de la visión en color y, presumiblemente, de la isquemia; por otra parte, algunos pacientes con disfunción sexual asociada al tratamiento antidepressivo con ISRS tratados con Gb han manifestado mejorar su situación (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70). No obstante conviene señalar que muchos de estos ECR presentan importantes deficiencias metodológicas –escaso número de pacientes, escasa duración, variabilidad de la dosis, uso de extractos no estandarizados, etc.– que en la mayoría de los casos impide una correcta evaluación (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70, Chavez MI et al. *Hosp Pharm* 1998; 33(9): 1076-95).

En cuanto a su seguridad, los efectos adversos asociados a Gb suelen ser usualmente leves, transitorios y reversibles (Ernst E. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53). En un análisis de 44 estudios,

con un total de 9772 pacientes, las reacciones adversas observadas fueron: 21 casos de alteraciones gastrointestinales, 7 de malestar y 6 de vértigo (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70). Se han notificado algunos casos de hemorragias graves, oculares y cerebrales, asociadas al tratamiento con Gb, que aunque no pudieron relacionarse causalmente, mejoraron al retirar la administración del extracto (Berdard M. *Can Pharm J* 2001; 134(1): 25-6). La asociación del tratamiento con Gb con la aparición de convulsiones parece anecdótica (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70), al haberse observado en niños que ingirieron una excesiva cantidad de las semillas de la planta (Ernst E. *Ann Intern Med* 2002; 136: 42-53).

Respecto a las interacciones, dado que Gb puede interferir el FAP, existe potencial de interacción con los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (Berdard M. *Can Pharm J* 2001; 134(1): 25-6); de hecho, algunos de los pacientes en tratamiento con Gb que presentaron hemorragias también estaban en tratamiento con antiagregantes plaquetarios (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70), por lo que se recomienda precaución en estas situaciones. Existen datos preliminares que apuntan el potencial del Gb en cuanto a aumentar el índice de aclaramiento de insulina, por lo que los pacientes con diabetes deberían vigilar más estrechamente su glucemia cuando se inicie o finalice el tratamiento con este fármaco. También existen indicios que señalan su capacidad de inhibir algunas isoenzimas del citocromo P450; si bien, no se han notificado interacciones con fármacos metabolizados a este nivel (Berdard M. *Can Pharm J* 2001; 134(1): 25-6); así mismo, también podría potenciar el efecto farmacológico de los IMAO (Mosele E et al. *Dialogo Farm* 2001; (4): 167-70).

Programa de la Consejería de Salud
dirigido por la Escuela Andaluza de
Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez
Espinola, María del Mar Láinez Sánchez,
Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto
Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano,
Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana,
Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa
Antiñolo, Pablo García López, M.^a Isabel Lucena
González, Miguel Marqués de Torres, Julio Romero
González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez
Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre,
Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.



Escuela Andaluza
de Salud Pública



Servicio Andaluz de Salud



Centro Andaluz
de Información
de Medicamentos