

Las personas con artrosis, sujetas a distintos factores que desencadenan dolor, disponen de analgésicos opiáceos y no narcóticos. Dos segmentos bien conocidos por la firma IQVIA que, en su información de mercado, detecta crecimientos negativos para los primeros y expansión para los segundos. En este análisis, se recuerdan aspectos de esta patología muy ligada a la edad, al tiempo que se vislumbran futuros comportamientos mercantiles.

omo enfermedad multifactorial, la artrosis afecta como mínimo al 30% de la población adulta. Produce dolor cuando la biomecánica de las articulaciones reduce su movilidad y aparecen las deformidades. Dichas anomalías involucran al cartílago, al hueso subcondral y a la membrana sinovial, con cambios macroscópicos muy característicos. Llamada osteoartritis por la medicina anglosajona, la artrosis también es calificada como enfermedad degenerativa articular. Aunque su origen no se conoce con precisión, sí se sabe que es la primera causa de discapacidad física en los países de rentas altas. Además de responder a factores de riesgo como la edad, la herencia, los traumas articulares, los factores biomecánicos, las enfermedades metabólicas y la creciente obesidad en la población.

Enzimas responsables

Cartílago articular y matriz extracelular hacen posible la función de soporte de carga de las articulaciones. Su desgaste, condropatía, es un proceso activo con cambios moleculares que también afectan al hueso subcondral. El cartílago artrósico tiene aspecto amarillento, rugoso y edematoso. Al microscopio muestra fisuras, roturas y pérdida de la matriz extracelular, con visión del hueso subcondral, en estados avanzados. Algo provocado por la degradación enzimática, la pérdida de proteglicanos y el deterioro de la red de colágeno. En el cartílago hay enzimas como las metaloproteasas (MMP-13) y las adamalisinas (ADAM y ADAMTs) que degradan la red de colágeno y causan la pérdida de agrecanos y proteglicanos. En paralelo a la generación de crecimientos óseos (osteofitos) y neocondrogénesis del cartílago adulto, mientras que en el hueso subcondral se produce esclerosis ósea.

La artrosis es, en esencia, una enfermedad del cartílago articular, aunque también provoca hipertrofia del hueso subcondral, que pierde resistencia y muestra áreas de necrosis ósea aséptica y paso del líquido sinovial a la médula ósea, además de esclerosis. El cartílago articular se ve sometido a estrés mecánico, efecto cizalla, estiramiento y presión hidráulica, con microtraumas y alteraciones de la matriz extracelular que llevan a la secreción de mediadores inflamatorios y producción de radicales libres causantes de daños progresivos. La inflamación produce acúmulos de cristales de hidroxiapatita y pirofosfato de calcio, que interactúan con los sinoviocitos que propician la aparición de prostaglandinas y metaloproteasas. Además de relacionarse con los macrófagos que liberan citoquinas que hacen que los condrocitos generen las enzimas que degradan el cartílago.

Aumento de Óxido Nítrico

Los condrocitos, únicos elementos celulares del cartílago, mueren por apoptosis, provocada probablemente por el Óxido Nítrico (NO) y un mal funcionamiento de sus mitocondrias, y facilitan la patogenia de la artrosis mediante condrolisis condrocítica. Además, activan la enzima MMP y degradan la matriz del cartílago. Igualmente, la membrana sinovial también es responsable de la artrosis al secretar mediadores inflamatorios. Para conocer el estado de la membrana se realizan ecografías, resonancias magnéticas nucleares e histología. Coincidiendo una mayor deterioro con mayores cotas de dolor. Al tiempo que la sinovitis

también es testigo de la progresión de la enfermedad y del daño del cartílago, con previsión de necesidad de prótesis articular a los tres años. En todo el proceso degenerativo actúan las determinadas citoquinas inflamatorias.

Músculos y nervios

Las articulaciones poseen mecanoreceptores y propioceptores que permiten su estabilidad. Edad y artrosis reducen esa capacidad de propiocepción. Al tiempo, las terminales nerviosas nociceptivas transmiten dolor, también muy relacionado con la sensitizacion de vías centrales. La carga articular produce la secreción de neuropeptidos y otros mediadores de inflamación que producen dolor. Igualmente, la falta de fuerza en el cuádriceps, junto a síntomas de artrosis y evidencia radiológica explican la presencia de dolor

Diagnosticar y tratar

La exploración médica de la artrosis conlleva posible tumefacción debido a la inflamación, derrames articulares y dolor al doblar la articulación, además de constatar ruidos y crepitaciones en el movimiento. La analítica del líquido articular deja de ser transparente y ofrece restos celulares. Mientras que las radiografías muestran tanto los osteofitos, como la reducción del espacio articular y la esclerosis del hueso subcondral. Mientras que se recurre a la ecografía y la resonancia magnética para descartar los diagnósticos de artritis o infecciones.

En lo tocante al tratamiento de la artrosis, el objetivo es reducir el dolor y mejorar la función articular, sin generar efectos secundarios. Como primera medida, la propuesta es reducir el peso corporal, no repetir movimientos contraproducentes y estudiar el calzado más adecuado. En segunda instancia, procede prescribir ejercicio moderado, siempre que sea adecuado para las articulaciones.

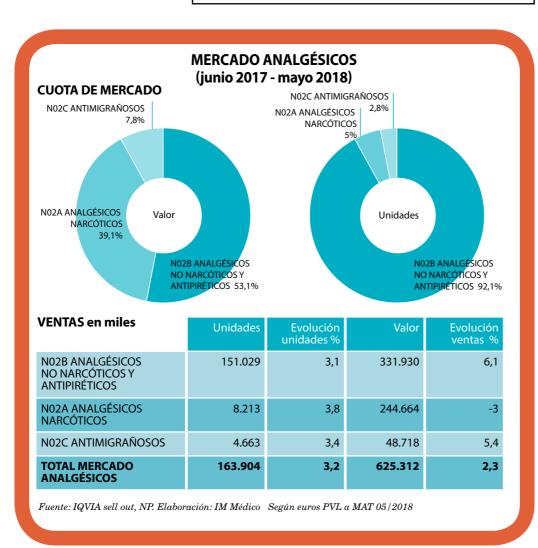
El uso de arsenal farmacológico busca frenar la degeneración del cartílago, aliviar el dolor y atajar la inflamación. Los analgésicos, entre los que el paracetamol es el más socorrido, mejoran la rigidez de la articulación, además de reducir el dolor. Los antiinflamatorios, como los no esteroideos (AINEs) tan típicos como el diclofenaco, el naproxeno, el ibuprofeno y el aceclofenaco, entre otros, actúan cuando el dolor es agudo. Mientras que se recurre a opiáceos, como el tramadol, cuando son necesarios medica-

TOP 3 PRODUCTOS NO2 ANALGÉSICOS

N02B ANALGÉSICOS
NO NARCÓTICOS
Y ANTIPIRÉTICOS
ENANTYUM
PALEXIA RETARD
NOLOTIL
ZALDIAR
TARGIN

Fuente: IQVIA, sell out, NPA

2 clases terapeuticas a nivel 3 del mercado de ANALGESIA-ARTROSIS y Top 3 productos según Euros PVL en el último MAT



La artrosis afecta ya a más del 30% de la población adulta

mentos más potentes. Finalmente, condroprotectores como la glucosamina y el condroitin sulfato son sustancias constituyentes del cartílago articular cuya eficacia frente al dolor aún está en estudio. Algo que también pasa con la diacereína.

Cuando ese repertorio terapéutico es insuficiente, se recurre a las infiltraciones, o terapia interarticular, y a la cirugía correctora mediante osteotomías y artroscopias, o sustitutoria, con prótesis con aleaciones de cobalto, cromo, titanio y plástico polietileno.

Crecimiento mercantil atenuado

A partir de los datos aportados por la firma multinacional IQVIA, se supo que el mercado de medicamentos analgésicos (N02), indicados entre otros usos para la artrosis, registró un crecimiento en valor del 2,3%, en mayo de 2018, inferior al 4% que se observó en octubre de 2017. Esto significó anotar algo más de 625,3 millones de euros, con incremento contable de 6 millones de euros, aproximadamente. En lo tocante al volumen, el crecimiento en la primavera pasada fue del 3,2%, con incremento de unidades cercano a los 4 millones, dentro de un total muy próximo a los 163,9 millones de envases.

Un mercado a seguir

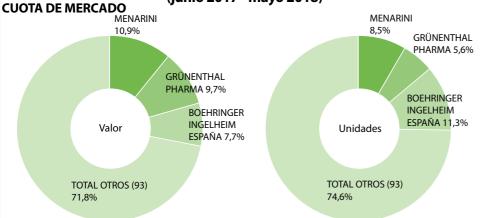
El mercado de la analgesia, orientado a las dolencias articulares, incluye los analgésicos no narcóticos y antipiréticos (N02B), los

analgésicos narcóticos (NO2A) y, en menor medida, los medicamentos para tratar las migrañas (NO2C), aunque en este análisis se deja fuera a estos últimos, por no estar indicados para la artrosis. En las siguientes líneas se recoge la evolución de las clases terapéuticas con indicación en artrosis, durante el periodo que transcurrió entre junio de 2017 y mayo de este año, denominado MAT de mayo de 2018. Así mismo, se incluyen en el Top 3 Manufacturer los resultados registrados por las tres compañías líderes de cada clase. Con desglose de los porcentajes de crecimiento (%PPG) en euros (valor) y unidades (volumen). También se explicitan las cuotas de mercado (%V). Aplicadas también al grupo de compañías denominado Total otros, que completan cada clase terapéutica con las empresas que quedaron fuera del Top 3 Manufacturer.

Imprescindible y controvertida, la terapia oral

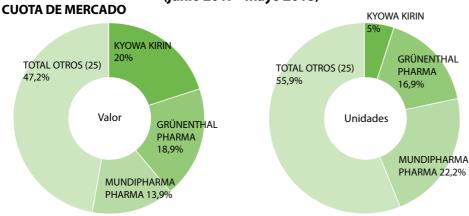
Los analgésicos e inflamatorios no esteroideos suelen mejorar la calidad de vida del paciente con artrosis. A dosis habituales, no ofrecen especiales efectos secundarios. Sin excluir en AINEs la posibilidad de gastritis, úlceras o hemorragias intestinales en pacientes mayores o tratados con corticoides y anticoagulantes. Lo que requiere usar un protector gástrico en mayores de 60 años, pacientes crónicos y cuando se requieren dosis elevadas. En

MERCADO NO2B ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS Y ANTIPIRÉTICOS (junio 2017 - mayo 2018)



VENTAS en miles	Unidades	Evolución unidades %	Valor	Evolución ventas %
MENARINI	12.872	13,4	36.218	17,4
GRÜNENTHAL PHARMA	8.403	-4,9	32.039	2,3
BOEHRINGER INGELHEIM ESPAÑA	17.129	-12,9	25.493	-10,2
TOTAL OTROS (93)	112.625	5,6	238.180	7,2
TOTAL	151.029	3,1	331.930	6,1

MERCADO NO2A ANALGÉSICOS NARCÓTICOS (junio 2017 - mayo 2018)



VENTAS en miles	Unidades	Evolución unidades %	Valor	Evolución ventas %
KYOWA KIRIN	409	0,7	48.970	-0,7
GRÜNENTHAL PHARMA	1.389	7,2	46.253	5,2
MUNDIPHARMA PHARMA	1.821	0,8	34.079	-24,7
TOTAL OTROS (25)	4.593	4,3	115.362	1,5
TOTAL	8.213	3,8	244.664	-3

 $Fuente: IQVIA, sell out, NPA. \ Elaboraci\'on: IM \ M\'edico \ Valor en euros \ PVL \ 05/2018. \ Evoluci\'on \ respecto \ al mismo periodo del a\~no pasado$

este último caso es necesario vigilar el riesgo de hipertensión y daño tanto renal como hepático.

En la clase N02B, compuesta por los analgésicos no narcóticos y antipiréticos, destinados a tratar el dolor, la inflamación y la fiebre, se registró un crecimiento del 6,1%, por valor próximo a los 322 millones de euros, lo que equivalió a una cuota de mercado del 53,1%. En volumen, el crecimiento fue del 3,1%, al superar los 151 millones de unidades vendidas en una cuota del 92,1%. Repitieron éxito como marcas más vendedoras, en valor, las habituales Enantyum (dexketoprofeno), Nolotil (metamizol magnésico) y Zaldiar (hidrocloruro de tramadol y paracetamol).

Menarini al alza

Como principal laboratorio de esta clase terapéutica (N02B), Menarini anotó un buen resultado, al crecer en valor un 17,4% en valor y un 13,4% en unidades. Lo que le sirvió para sacar al mercado cerca de 13 millones de cajas de analgésicos, correspondientes a más de 36,2 millones de euros, con una cuota de mercado en valor del 10,9% y del 8,5% en unidades. A continuación, Grünenthal Pharma, subió en valor un 2,3%, aunque retrocedió el -4,9% en volumen. Lo que se tradujo en superar los 32 millones de euros que supusieron la venta de algo más de 8,4 millones de unidades. Cerrando el Top 3 Manufacturer, Boehringer Ingelheim sufrió un desplome del -10,2% en valor y un -12,9% en volumen. Aspecto que no le impidió vender una cantidad superior a los 17,1 millones de unidades vendidas, valoradas en casi 25,5 millones de euros, equivalentes a unas cuotas de mercado del 7,7%

(valor) y el 11,3% (unidades), respectivamente. Mientras que el grupo Total otros, que poseyó el 71,8% de la cuota de mercado de esta clase terapéutica, creció el 7,2% en esta magnitud, y algo menos (5,6%) en volumen.

Ventas doloridas en opiáceos

El uso de analgésicos opiáceos no conlleva especiales problemas, si se manejan bajo control médico. Sin embargo, plantean problemas de tolerancia para algunos pacientes, tales como síntomas gastrointestinales, náuseas o estreñimiento. Aunque esta no fue la causa, probablemente, de que la clase de los analgésicos narcóticos, N02A, ofreciera malos datos en el MAT de mayo de 2018. Efectivamente, su retroceso en valor fue del -3%, con una cantidad de 244,6 millones de euros y una cuota de mercado del 39,1%. En volumen, sin embargo, creció el 3,8%, al superar los 8,2 millones de unidades, dentro de una cuota de mercado del 5%. Dentro de las turbulencias observadas en valor, también hubo cambios en el trío de marcas más vendedoras. Palexia Retard (*Tapentadol*) ocupó el primer puesto y envió Targin (*Oxicodona* + *Naloxona*) al tercer lugar. Mientras que Abstral (*Fentanilo citrato*), subió un puesto hasta ser la segunda.

Dentro del Top 3 Manufacturer, Kyowa Kirin retrocedió el -0,7% en valor, y creció el 0,7% en volumen. Fue tras colocar 409.000 unidades en el mercado, por valor de casi 49 millones de euros. Sus porciones de mercado fueron del 20% en valor y del 5% en unidades. Siguió a Kyowa Kirin Grünenthal, que remontó pasadas caídas, al crecer un 5,2% en valor y un 7,2% en volumen. Lo que le encaminó a los 1,4 millones de unidades vendidas, en una

cifra que superó los 46,2 millones de euros. En sentido opuesto, Mundipharma Pharmaceuticals comprobó como su crecimiento del 0,8% en volumen no evitaba su desplome del -24,7% en valor. Aunque esto no fue óbice para vender algo más de 1,8 millones de envases, equivalentes a una cifra levemente superior a los 34 millones de euros.

Caminos a la innovación

Así como la artrosis puede ser aminorada en su progresión y efectos, el mercado de fármacos que la combaten muestra altibajos como los que contrastan los analgésicos no narcóticos con los opiáceos. La buena marcha de los primeros deberá animar a que los segundos cambien sus caídas por crecimientos. Lo que no siempre es fácil, si se tiene en cuenta que tienen precios unitarios por tratamiento más altos y gran peso en marcas.

Por otros caminos a la innovación, mientras tanto, habrá que esperar al año 2020, en que promesas como la molécula ABT-981, desarrollada por investigadores de Europa y EEUU, confirme su eficacia. *Lukitizumab* es un anticuerpo monoclonal immunomodular con acción sobre la interleukina, implicada en la degeneración del cartílago (condropatia). No obstante, parece que su posible eficacia frente al dolor no conlleva regeneración del cartílago, tal como se vio en el Congreso Americano de Reumatología de 2017.

ABT-981, en cuya aplicabilidad trabajan científicos de Madrid y A Coruña, expresa los altos costes de investigar patologías crónicas de tan prolongado curso como la artrosis.

