



**Universidad  
Zaragoza**

***Evaluación de la evidencia  
sobre eficacia y seguridad de los  
fármacos condroprotectores.***



**Universidad Zaragoza**

Facultad de Medicina

Junio 2015

Autora: **Royo Agustín, María**

Directora: **Sáenz Galilea, María Ángeles.**

# Indice

---

1. <i>Resumen</i>	3
2. <i>Abstract</i>	4
3. <i>Introducción</i>	5
4. <i>Objetivos</i>	9
5. <i>Material y métodos</i>	10
6. <i>Resultados</i>	11
7. <i>Discusión</i>	37
8. <i>Conclusiones</i>	44
9. <i>Siglas y acrónimos</i>	45
10. <i>Bibliografía</i>	46
11. <i>Anexos</i>	51

# RESUMEN

---

Actualmente, la artrosis es una de las enfermedades más prevalentes y discapacitantes. Dada su complejidad, la mayoría de las guías abogan por un tratamiento combinado con estrategias farmacológicas y no farmacológicas. La estrategia farmacológica clásica se fundamenta en el uso de AINEs, que han demostrado un bajo perfil de seguridad. Por ello, ha surgido un especial interés en la investigación de nuevas estrategias como los SYSADOA. Entre estas sustancias destacan el condroitín sulfato, el clorhidrato de glucosamina y el sulfato de glucosamina, pues se han determinado diferentes mecanismos de acción que podrían hacerlas útiles para el alivio sintomático de la artrosis. Sin embargo, todavía no se ha llegado a una conclusión unánime en cuanto a la recomendación de su uso.

Por todo ello, en este trabajo se ha revisado la eficacia de estas sustancias en la reducción de los síntomas de la artrosis de rodilla y su potencial poder condroprotector. Asimismo, se han discutido las probables limitaciones de las publicaciones seleccionadas que justifiquen la controversia que suscitan.

Los resultados revelan que 17 de las 25 publicaciones seleccionadas muestran conclusiones favorables para considerar al condroitín sulfato, el clorhidrato de glucosamina y el sulfato de glucosamina como herramientas útiles en el alivio de los síntomas de la artrosis, con una eficacia limitada y un alto perfil de seguridad. De hecho, los resultados se optimizan con la administración conjunta de condroitín sulfato y alguna de las sales de glucosamina en pacientes con dolor de moderado a severo por artrosis en la rodilla. Asimismo, la significación estadística alcanzada con tratamientos a largo plazo y los datos objetivados con RNM y determinados biomarcadores, podrían probar su potencial condroprotector. Este hecho podría hacerles útiles en la reducción de la toma de AINEs en pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, dada la alta heterogeneidad en algunos aspectos, es necesario llevar a cabo estudios de mayor calidad, con un mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento que confirmen estos hallazgos.

**Palabras clave:** *"condroitín", "sulfato", "glucosamina", "artrosis", "rodilla".*

# ABSTRACT

---

Nowadays, osteoarthritis is one of the most prevalent and disabling diseases. Due to its complexity, most of guides advocates for a combined pharmacologic and non-pharmacologic treatment. The classic pharmacological strategy is based on NSAIDs, but they have demonstrated a low security index. Therefore, it has appeared a new interest in new instruments, like SYSADOAS. The most used of them, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and glucosamine hydrochloride, have demonstrated different mechanisms of action which may make them useful for osteoarthritis symptoms. In spite of that, there isn't any closed conclusion about their efficacy yet.

Therefore, this review examines their efficacy reducing knee osteoarthritis symptoms and their potential power as chondroprotective drugs. Moreover, likely failures of the publications selected have been discussed.

Results from 17 of the 24 publications selected show that chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and glucosamine hydrochloride may be considered as a useful tool for osteoarthritis treatment, with a limited efficacy and a high level of security. Indeed, combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride and their use in patients with moderate-to-severe knee osteoarthritis pain may optimize this efficacy. Moreover, statistical significance with a long-term treatment and objectified data from RMI and biomarkers studies may prove their potential chondroprotective power. This fact may make them useful to reduce NSAIDs in high risk patients.

Due to the limits of the studies detected, higher quality investigations, with a wider sample of patients and a longer following-up time must be developed to confirm these findings.

**Key words:** "*chondroitin*", "*sulfate*", "*glucosamine*", "*osteoarthritis*", "*knee*".

# INTRODUCCIÓN

---

## **Concepto**

La artrosis es una enfermedad articular crónica, no infecciosa y evolutiva cuya lesión básica se caracteriza por las alteraciones degenerativas del cartílago articular (1), comprometiendo a todos los tejidos de la articulación, apareciendo fenómenos degenerativos especialmente a nivel osteoarticular (osteofitos) y fenómenos inflamatorios sinoviales (sinovitis e hidroartrosis).

Se clasifica en artrosis primarias a las que no obedecen a causa conocida, y en artrosis las que sí se deben a una causa local determinante. Además, puede aparecer como una forma localizada, habitualmente secundaria a una causa determinante. Sin embargo, la forma más prevalente es la forma generalizada en la que se comprometen múltiples articulaciones como resultado de una degeneración senil sobretodo en grandes articulaciones que soportan peso como rodillas, caderas, columna, pero también pequeñas articulaciones como las interfalángicas distales de las manos la articulación trapeciometacarpiana y otras.

## **Epidemiología:**

La artrosis es la enfermedad osteoarticular más prevalente a nivel global. Según la OMS, afecta a un 9,6% de los hombres y al 18% de las mujeres por encima de los 60 años. En España se estima que entre el 10% y el 15% de la población mayor de 15 años presenta enfermedades reumáticas, siendo la más prevalente la artrosis. De hecho, y según los datos del estudio epidemiológico EPISER (2) dirigido por la Sociedad Española de Reumatología, la artrosis de rodilla tiene una prevalencia del 10,2% (siendo de un 5,7% en hombres y un 14% en las mujeres) y la de manos afecta a un 6,2% (siendo un 2,3% en hombres y 9,5% en mujeres) de la población española. Debido al aumento de la esperanza de vida y envejecimiento de la población, se espera que la artrosis sea la cuarta causa principal de discapacidad en el año 2020. Además, este mismo estudio estableció que la artrosis de rodilla es de las artropatías que más disminuye la calidad de vida y la discapacidad atribuible a la misma es equivalente a la causada por las enfermedades cardíacas y mayor que la provocada por cualquier otra patología en ancianos. Este mismo estudio determinó que la artrosis es una de las enfermedades que le supone un mayor coste directo e indirecto al sistema sanitario (3).

Esto cobra una mayor importancia si tenemos en cuenta que un 20,6% de la población española consume antiinflamatorios regularmente y un 33% consulta anualmente al médico por problemas osteomusculares en general y que están relacionadas con el 50,7% de las incapacidades laborales (2).

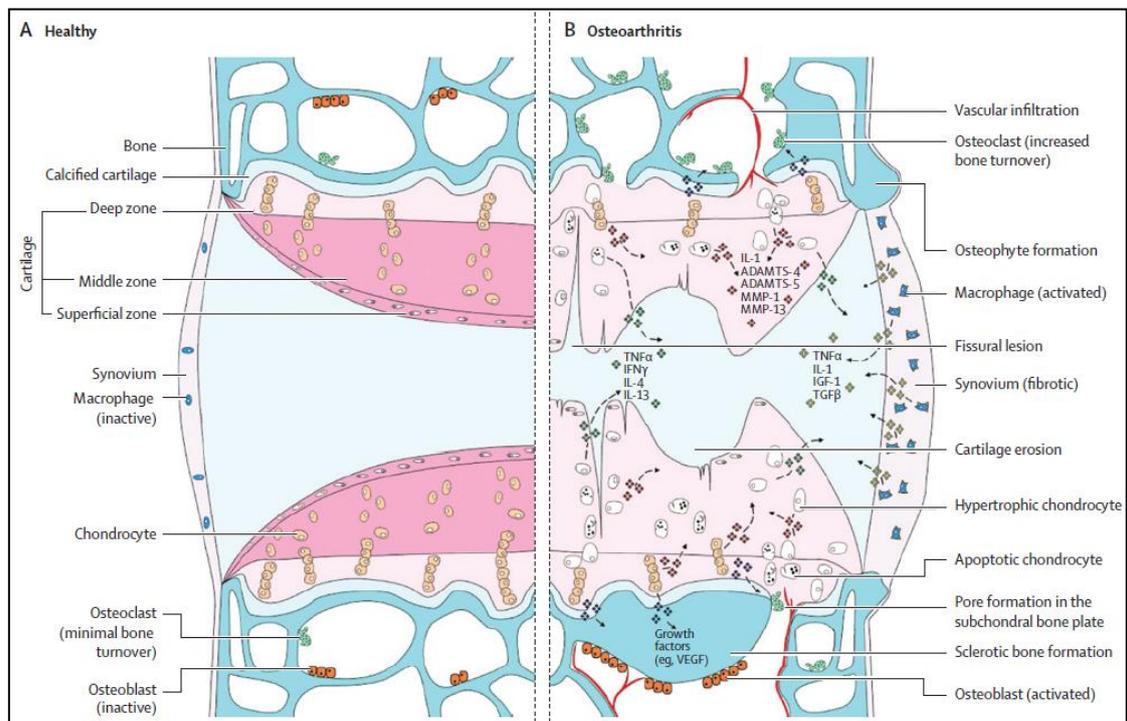
## *Fisiopatología*

El proceso fisiopatológico de esta entidad envuelve a la articulación completa, incluyendo una pérdida focal y progresiva de cartílago articular con cambios concomitantes en el hueso subyacente, como la formación de osteofitos y la esclerosis ósea, y cambios en el líquido y cápsula sinoviales. Es un proceso degenerativo cuya etiología incluye eventos biomecánicos y bioquímicos. Hay numerosas evidencias de que intervienen numerosos factores sistémicos. Dentro de ellos podemos encontrar factores genéticos, el tipo de dieta, la exposición a estrógenos y la densidad ósea. Asimismo, los procesos biomecánicos locales, como la debilidad muscular, la obesidad y la laxitud articular, podrían explicar la predisposición en la afectación de articulaciones de carga, como la rodilla (gonartrosis) o cadera (coxartrosis). Este principio también podría explicar por qué se afectan las articulaciones de gran uso con mayor propensión, como la metacarpo-falángica del primer dedo de la mano (rizartrosis). Por tanto, podemos deducir que parte de las estrategias terapéuticas de la artrosis pasarán por la modificación de todos los factores en los que sea posible. Esto influirá en la prevención del dolor y la discapacidad secundarios a la propia enfermedad (4).

Como se ha dicho, uno de los eventos fundamentales del proceso fisiopatológico de la artrosis es la degeneración cartilaginosa. En el caso de las articulaciones sinoviales, se trata de cartílago de tipo hialino, una sustancia simple y homogénea, pero no inerte, puesto que se trata de un tejido vivo complejo. Provee una superficie de fricción baja, participa en la lubricación de las articulaciones sinoviales y distribuye las fuerzas aplicadas al hueso subyacente. Se caracteriza por tener una matriz amorfa y homogénea, producida por los condrocitos, que son los componentes celulares del cartílago. Pese a que los condrocitos solo suponen del 3-5% del cartílago total, son los responsables del mantenimiento y remodelado cartilaginoso. Para ello, los condrocitos responden a las señales eléctricas, mecánicas y químicas, algunas emitidas por otros condrocitos y que son transmitidas por la propia matriz, para reponer las zonas que estén más degradadas. Los principales componentes de la matriz son tres, con funciones propias: moléculas de colágeno, proteína principal y estructural de la matriz; proteoglicanos, sustancias fundamentales; y glucoproteínas multiadhesivas, regulan la interacción entre los condrocitos y la matriz. Cabe señalar que los proteoglicanos son fundamentalmente tres: hialuronato, condroitín sulfato y queratán sulfato. Estos se organizan entre sí y con las fibrillas de colágeno. El condroitín sulfato y el queratán sulfato se unen para formar agreganos, con carga negativa y afinidad por el agua, lo que permite mantener un grado de hidratación óptima para soportar grandes cargas, a la vez que le otorga una alta elasticidad. Asimismo, las aglomeraciones de agregano-hialuronato aportan elasticidad al cartílago. Por otro lado, el atrapamiento de las aglomeraciones de proteoglicanos, con carga muy negativa, dentro de la intrincada matriz de fibrillas de colágeno configuran las propiedades biomecánicas tan singulares de este tejido. (5)

Todas estas propiedades, explican por qué el daño del cartílago es tan trascendental en esta enfermedad. Es fundamental conocer el proceso histopatológico (5) para entender cómo se produce. En primer lugar, una disminución de la cantidad de proteoglicanos causa una reducción del contenido del

agua intercelular en la matriz del cartílago. De esta manera, la composición de la matriz cambia, se altera la transducción de señales y los condrocitos alteran su capacidad de responder a estos estímulos. De esta manera, comienzan a generar sustancias proinflamatorias o de degeneración del cartílago: generan interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la producción de metaloproteinasas se estimula mientras que la síntesis de colágeno de tipo II y de proteoglicanos por dichos condrocitos se inhibe. Esto conlleva la destrucción de la capa superficial del cartílago articular en las primeras etapas de la enfermedad. Finalmente, la destrucción del cartílago se extiende hasta el tejido óseo subcondral, que se convierte en la nueva superficie articular. Esto hace que se produzcan cambios degenerativos progresivos óseos con diferentes grados de osteofitos, cambios del hueso subcondral, sinovitis... Estos cambios derivan en un aumento del ambiente proinflamatorio, retroalimentando el proceso degenerativo. De esta manera, se produce una reducción progresiva de la movilidad y un aumento del dolor con los movimientos articulares. Todo este proceso se puede sintetizar en la imagen 1.



**Imagen 1. Vías de señalización y cambios estructurales en el desarrollo de la artrosis.**

ADAMTS=disintegrina y metaloproteinasas con mecanismo trombospondina. IL=interleucina. MMP= metaloproteinasas de la matriz. TNF= factor de necrosis tumoral. IFN=interferon. IGF=factor de crecimiento de tipo insulina. TGF= factor de crecimiento transformador. VEGF= factor de crecimiento del endotelio vascular. Imagen tomada de The Lancet 2015. (6)

## Actualidad terapéutica.

Dadas las condiciones explicadas, es lógico que el manejo terapéutico de la artrosis resulte ser un proceso complejo en continua revisión. El manejo integral de esta enfermedad incluye medidas no medicamentosas y tratamiento farmacológico. Este último supone el campo más controvertido y lleno de interrogantes. Tradicionalmente, el manejo de la artrosis se basaba en la administración de

analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Estos mejoran de forma rápida los síntomas dolorosos, pero no son capaces de cambiar la evolución de la enfermedad, ya que los síntomas reaparecen tras la supresión del tratamiento (7). Además, sus problemas de seguridad son bien conocidos (gastrointestinales, cardiovasculares, hepáticos y renales) y pueden presentar problemas de interacciones con otros fármacos. Estas desventajas son todavía más importantes si consideramos la población (mayores de 60 años) en la que la enfermedad es por definición más prevalente. (8)

Todo esto ha obligado a buscar nuevas herramientas terapéuticas. En los últimos años, se ha abierto la puerta a los fármacos de acción sintomática lenta o SYSADOA (9) (acrónimo del inglés Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) que parecen presentar una eficacia global parecida a los AINE. En este grupo se incluyen fármacos como el ácido hialurónico por vía intraarticular y el condroitín sulfato y las sales de glucosamina (clorhidrato y sulfato) por vía oral. Todos ellos son compuestos que forman parte de la matriz del cartílago y presentan la ventaja de haber demostrado mayor seguridad que los AINEs, ya que se han reportado muy pocos efectos adversos.

Además, algunos estudios defienden su capacidad condroprotectora (10), ya que sugieren que son capaces de frenar el avance de la enfermedad, denominándolos S/DMOAD (por las siglas en inglés de *Structure Disease Modifying Osteoarthritis Drugs*).

Otro aspecto interesante a analizar es el aumento en su consumo, ya que éste pasó de 2,2 DDD (Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día) en 2000 hasta 11,5 DDD en 2012 (incremento del 42,3%). Dentro de este grupo destaca el consumo de condroitín sulfato, que alcanzó 7,0 DDD en 2012 (11).

Pese a las potenciales ventajas que se atribuyen a estos fármacos, no se tiene total certeza en cuanto a su eficacia y seguridad. Es más, hay numerosas guías que aseveran no tener la suficiente evidencia científica para recomendar su uso para el tratamiento de la artrosis. En esta revisión, vamos a centrarnos en los datos actualizados de la efectividad y seguridad del condroitín sulfato y las sales de la glucosamina partiendo de los datos obtenidos de una serie de revisiones previas. Asimismo, se esbozaran otros puntos a tener en cuenta, como el efecto S/DMOAD de los mismos.

## *OBJETIVOS.*

---

Revisar el estado actual sobre la eficacia y seguridad del clorhidrato y sulfato de glucosamina, así como del condroitín sulfato en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla.

Analizar los mecanismos propuestos de su acción farmacológica y su potencial como fármacos modificadores de la enfermedad.

Finalmente, valorar las limitaciones detectadas en los estudios seleccionados.

# MATERIAL Y MÉTODOS.

En primer lugar, y para contextualizar el tema, se buscó en las bases de datos *Medscape* y en la *Biblioteca Cochrane* cuál era el tratamiento actual de la artrosis de rodilla. Para ello, se utilizaron como palabras clave “treatment”, “osteoarthritis” y “knee”. Se obtuvo una memoria con las recomendaciones básicas de las guías más importantes.

Según los datos obtenidos, se han realizado búsquedas sistemáticas en PUBMED con diferentes combinaciones de las palabras clave “chondroitin”, “sulfate”, “glucosamine”, “osteoarthritis”, “knee”, obteniendo un total de 1.138 artículos. Para acotar la búsqueda, se han seleccionado revisiones bibliográficas, metanálisis o ensayos clínicos realizados en humanos publicados desde enero de 2010 hasta enero de 2015, obteniendo un total de 70 artículos. De ellos, se excluyeron los estudios que no se ajustasen al tema, que no cumpliesen criterios de calidad (puntuación en la escala JADAD<3), que fuesen financiados por la industria privada o que no utilizaran escalas o índices internacionalmente aceptados para la medición de las variables a estudio, o que fuesen poco relevantes, seleccionando un total de 18 artículos (Ver tabla 1)

También se realizaron búsquedas sistemáticas en otras bases de datos con las mismas palabras clave seleccionando finalmente tres revisiones sistemáticas de *The Cochrane Database Review Register (CDRR)* y una guía actualizada de la base de datos Google Scholar. También se han incluido las recomendaciones de cuatro guías terapéuticas de las principales asociaciones internacionales relacionadas con la artrosis, así como otros artículos para contextualizar el tema. Todo esto suma un total de 25 publicaciones revisadas.

Por otro lado, se han incluido diversos estudios tras realizar diversas búsquedas cruzadas sobre las anteriormente expuestas con el objetivo de contextualizar el tema.

**Tabla 1. Búsquedas sistemáticas realizadas en PUBMED**

BÚSQUEDAS	Palabras clave <sup>1</sup>	Criterios de inclusión <sup>2</sup>	Criterios de exclusión <sup>3</sup>
1	110	14	4
2	386	25	5
3	348	21	6
4	294	10	3
	1138	70	18

<sup>1</sup>“chondroitin”, “sulfate”, “glucosamine”, “osteoarthritis”, “knee”  
<sup>2</sup> Tipo de publicación (Revisiones bibliográficas, metanálisis o ensayos clínicos); fecha de publicación (1 de enero de 2010- 1 de enero de 2015, salvo excepciones); realización en humanos.  
<sup>3</sup> Evitar duplicidades, estudios no aleatorizados, no doble ciego (JADAD<3), poca relevancia, número pequeño de artículos revisados, número pequeño de pacientes comparados.

# RESULTADOS.

---

## **CARACTERÍSTICAS GENERALES.**

El condroitín sulfato y los derivados de la glucosamina (clorhidrato de glucosamina y sulfato de glucosamina) están incluidos dentro de los nuevos fármacos conocidos como SYSADOA. Son compuestos de cadenas repetitivas de disacáridos. Su absorción se produce en el intestino delgado con un rango de biodisponibilidad 5-45% (12) y se acumulan en el tejido articular, donde llevarían a cabo su efecto (12).

La dosis usual de glucosamina es de 1.500mg/día en una sola toma o repartida en tres tomas de 500mg a lo largo del día. En cambio, la dosis comúnmente de condroitín sulfato suele variar de los 500mg/día a los 800mg/día. En Europa, ambos compuestos son prescritos por los facultativos sanitarios. Sin embargo, en Estados Unidos, se consideran un suplemento dietético.

A continuación, se explica con detalle el mecanismo de acción *in vitro* que tanto el condroitín sulfato como los derivados de la glucosamina han demostrado en distintos estudios.

## **EFICACIA IN-VITRO.**

### ***Condroitín Sulfato.***

Como se ha explicado anteriormente, las capacidades biomecánicas del cartílago son resultado de la organización estructural del mismo, dependiente en parte de la concentración de condroitín sulfato. A continuación, vamos a analizar los resultados de diversos estudios que han demostrado funciones *in vitro* del condroitín sulfato que podría explicar su mecanismo de acción en el alivio sintomático y detención de la progresión de la artrosis.

En cuanto al mecanismo de acción, se ha demostrado que tanto el condroitín sulfato, como el ácido hialurónico son moléculas grandes que no penetran en las células (condrocitos, sinoviocitos, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos). Debido a ello, su efecto antiinflamatorio es eminentemente extracelular, resultado de unirse a receptores de membrana (CD44, TLR4, ICAM1) (10), quienes son el sitio de unión de los fragmentos proinflamatorios de la matriz extracelular. Esto produce un bloqueo de su función directa inflamatoria y también se bloquea la señal que activa la cascada intracelular para transcripción nuclear y la síntesis de nuevos factores proinflamatorios. (12)

En una revisión del 2011 (8) se resumen los cuatro mecanismos por los que actúa el condroitín sulfato: la inhibición de la síntesis de mediadores inflamatorios (prostaglandinas y óxido nítrico)

mediada por IL-1, la inhibición de la síntesis de enzimas catabólicas como las metaloproteasas de la matriz, la estimulación de la síntesis de componentes de la matriz extracelular como hialuronato y proteoglicanos, y la reducción de la apoptosis en los condrocitos tisulares. En la siguiente tabla se recogen los cambios que produce el condroitín sulfato en las concentraciones *in vitro* en las que se basaría su efecto terapéutico (Tabla 2).

<b>Tabla 2   Mecanismos que pueden estar implicados en el efecto terapéutico del condroitín sulfato para detener la progresión de la artrosis. (8)</b>	
<b>ESTRUCTURA</b>	<b>EFEECTO</b>
<b>Cartílago</b>	Estimula: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síntesis de proteoglicanos</li> <li>- Síntesis de ácido hialurónico</li> <li>- Síntesis de colágeno tipo II</li> </ul> Inhibe: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enzimas destructoras del cartílago: MMP-3, 9, 13 y 14; colagenasa, elastasa, fosfolipasa A2, NAG, catepsina B, agreganasa 1 y 2</li> <li>- Mediadores de la inflamación: TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, COX-2, PGE 2, NF<math>\kappa</math>B</li> <li>- Radicales libres</li> <li>- Apoptosis</li> <li>- Óxido nítrico (NO)</li> <li>- Interleuquina-1 (IL-1)</li> </ul>
<b>Membrana sinovial</b>	Aumento de la síntesis de ácido hialurónico endógeno.
<b>Hueso subcondral</b>	Efecto positivo sobre el desequilibrio óseo en el hueso subcondral osteoartrósico humano.
<small>MMP: metaloproteasa; NAG: N-acetilglucosaminidasa; TNF-<math>\alpha</math>: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1<math>\beta</math>: interleuquina-1beta; COX-2: ciclooxigenasa-2; PGE2: prostaglandina E2; NF<math>\kappa</math>B: factor nuclear kappa B.</small>	

Además, el condroitín sulfato ha demostrado un efecto directo en la transcripción de dos de los elementos más importantes relacionados con el proceso de remodelación ósea, resultando en un aumento del ratio OPG/RANKL (osteoprotegrin y receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B de sus siglas en inglés respectivamente) (13).

### **Glucosamina**

La glucosamina es un amino-monosacárido natural esencial en la síntesis de proteoglicanos de la matriz extracelular del cartílago como los glicosaminoglicanos (GAGS), glicolípidos y glicoproteínas en su forma acetilada. Por ello, en un primer momento, el efecto anabólico de la glucosamina se atribuía a su capacidad de proveer un sustrato para la síntesis de GAGS por parte de los condrocitos (14) De hecho, se ha observado la actividad del sulfato de glucosamina sobre la síntesis de proteoglicanos en los cartílagos articulares (15). Sin embargo, se ha demostrado que la glucosamina actúa penetrando en las células sirviéndose de los transportadores de glucosa y de esta manera, interviene en diversos mecanismos como se resume en la Tabla 3. Su primer efecto es su capacidad para unir un tipo de monosacárido (el  $\beta$ -N-acetylglucosamina o GlcNAc) a los residuos de serina y treonina mediante enlaces O-glicosídicos, proceso que se conoce como O-GlcNAciclación. Esto regula la fosforilación de proteínas y

se modula su actividad (por ejemplo, se disminuye la translocación del factor nuclear- $\kappa$ B). También puede afectar la transcripción de citocinas inflamatorias mediante mecanismos epigenéticos. (12).

<b>Tabla 3.- Principales características de los estudios <i>in vitro</i> sobre el mecanismo de acción de distintas formulaciones de glucosamina.</b>			
<b>DIANA TERAPEÚTICA</b>	<b>CONCENTRACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>REF.</b>
<b>SULFATO DE GLUCOSAMINA</b>			
• Condrocitos humanos artrósicos.	5-500 $\mu$ M	Inhibición de la PKC que inhibe la PLA <sub>2</sub> y colagenasa.	(16)
• Condrocitos humanos artrósicos estimulados con IL-1 $\beta$	10-1,000 mg/L	Inhibición de la activación de NF- $\kappa$ B. Inhibición de la expresión de COX-2 y consiguiente síntesis de PGE <sub>2</sub>	(17)
• Condrocitos humanos artrósicos estimulados con IL-1 $\beta$	10 mM	Influencia en el perfil proteómico.	(18)
• Explantes de cartílago humano artrósico	5 mM	Inhibe la expresión de genes catabólicos y anabólicos. Superioridad sobre el clorhidrato de glucosamina en las mismas condiciones.	(19)
• Osteoblastos humanos artrósicos.	200 $\mu$ g/ml	Inhibición de agentes pro-resortivos.	(13)
<b>CLORHIDRATO DE GLUCOSAMINA</b>			
• Líneas celulares transfectadas	10 mM	Inhibición de la expresión y actividad de la ADAMTS-5	(20)
• Explantes sinoviales artrósicos humanos.	0.5-5 mM	Inducción de la producción de HA	(21)
ADAMTS-5: una desintegrina y metaloproteínasa con comportamiento thrombospondin 5; COX-2: ciclooxigenasa-2; HA: ácido hialurónico; iNOS: Óxido Nítrico sintetasa inducible; MMP, metaloproteínasa de la matriz; PKC, proteína-cinasa C; PGE <sub>2</sub> , prostaglandina E <sub>2</sub> ; PLA <sub>2</sub> : fosfolipasa A <sub>2</sub> .			

En una revisión de 2011 (8) se resumen algunos de estos mecanismos de acción intracelular que han demostrado diversos estudios. Por un lado, posee una actividad antiinflamatoria independiente de la ciclooxigenasa; de ahí la buena tolerabilidad gastrointestinal y general de la glucosamina. Además ha demostrado cierto potencial anticatabólico al inhibir a actividad de algunos enzimas destructores del cartílago tales como las metaloproteinasas, colagenasas, agrecanasas, fosfolipasa A2 y enzimas lisosomales (22). Esto se ve potenciado al bloquear a su vez la formación de otras sustancias que dañan los tejidos, como radicales superóxido de los macrófagos. También se le ha adjudicado un efecto ananólico al ser capaz de inducir la producción de ácido hialurónico por los sinoviocitos (21), (23).

También se han demostrado sus efectos antiinflamatorios en los tejidos responsables de la artrosis, el cartílago la membrana sinovial y el hueso subcondral. Concretamente, el efecto fundamental reside en su capacidad de inhibir la señalización del NF- $\kappa$ B (17), (24), lo que revierte en los condrocitos articulares el efecto deletéreo de la IL-1 $\beta$ . Esto es de vital importancia porque ésta es la responsable de la acción de otras encimas proinflamatorias (25), como la forma inducible de la oxido-nítrico-sintasa y la ciclooxigenasa-2 (17). El efecto de la glucosamina fue detallado por Imagawa y sus coautores (26) que demostraron su capacidad para inhibir la desmetilación inducida por citocinas de sitios específicos CpG en el promotor de la IL-1 $\beta$ , previniendo la expresión de dicha molécula. De hecho, en ese estudio se

observó la pérdida de metilación se veía disminuida en un 43% en el caso de la glucosamina y en un 53% en el caso de los inhibidores específicos del NF-κB.

Un estudio sobre farmacoproteómica (18) también avala el efecto antiinflamatorio de la glucosamina puesto que regula la expresión de proteínas IL-1β-inducidas en los condrocitos del cartílago humano y que se relacionan con la transducción de señales, la respuesta redox y de estrés y la síntesis y degradación de otras proteínas. Se puede ver con detalle esos efectos en las Imágenes 2 y 3.

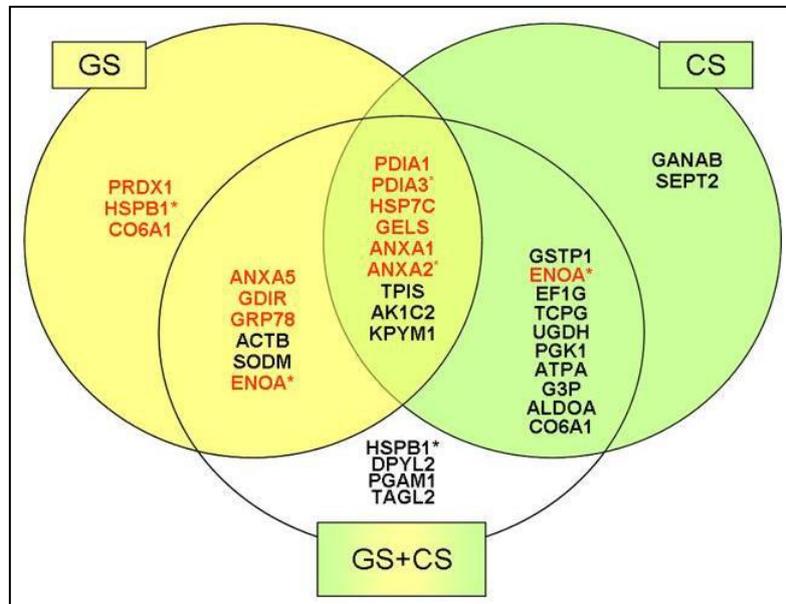


Imagen 2. Modulación, tras la inoculación de condroitín sulfato (CS) y/o sulfato de glucosamina (SG), de la expresión proteica *in vitro* de condrocitos articulares humanos que expresaban la proteína IL-1β. Las proteínas en el círculo amarillo son moduladas por el SG, las proteínas en el círculo verde son reguladas por CS y las proteínas en el círculo blanco son reguladas por la combinación SG+CS. El aumento de la expresión de las proteínas está expresado en rojo. Imagen tomada de Calamia et al *Arthritis Research & Therapy* 2010. (18)

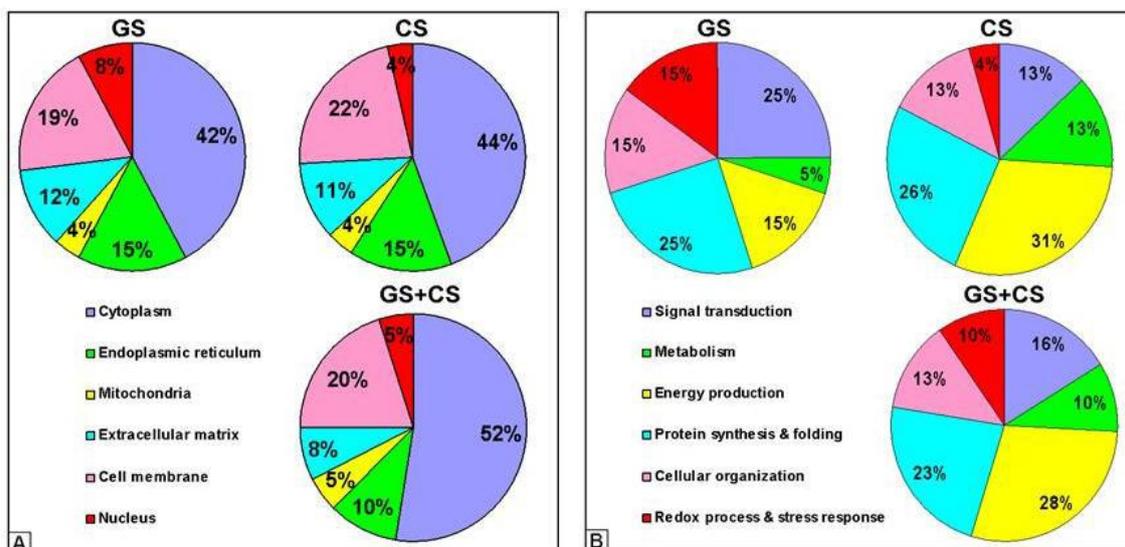


Imagen 3. Localización subcelular (A) y distribución funcional (B) de las proteínas reguladas por el tratamiento con CS y/o SG. Imagen tomada de Calamia et al *Arthritis Research & Therapy* 2010. (18)

Asimismo, se adjudica un efecto catabólico sobre los condrocitos y especialmente en las células sinoviales, al ser capaz de estimular en ellas la producción de ácido hialurónico (23) lo que algunos

autores responsabilizan del efecto condroprotector de algunos tipos de glucosamina. De hecho, se debe señalar que los estudios se realizaron con distintas formulaciones y concentraciones de glucosamina, siendo muchas veces dosis suprafisiológicas. Se puede ver un resumen de los mecanismos de acción que se han demostrado para el clorhidrato de glucosamina y para el sulfato de glucosamina en la Tabla 3.

Al igual que en el caso del condroitín sulfato, también se adjudican al sulfato de glucosamina efectos en otros tejidos articulares. El remodelado óseo está modulado por el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL), de manera que, cuando éste se une a su receptor natural (RANK) se inicia la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG (osteoprotegerina) actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL impidiendo su acción osteorresortiva (27). La glucosamina reduce la actividad resortiva modulando la actividad del OPG, de vital importancia en el remodelado óseo (13). Es decir, al tener mecanismos de acción distintos pero sinérgicos, si se combinan, se obtiene una reducción significativa de la actividad resortiva. Debido a los diferentes mecanismos de acción, se ha demostrado el efecto de ambos compuestos para producir diferentes modificaciones en la expresión de proteínas. De hecho, cuando se testan juntos, se ha comprobado que la alteración en la expresión proteica se corresponde a la de cada uno de ellos por separado, pero además se producen otras nuevas (18). Esto aboga por el efecto sinérgico de ambos compuestos al tomarlos conjuntamente

## ***EFICACIA IN-VIVO.***

A partir de ahora, pasaremos a analizar los resultados de distintos ensayos, metanálisis y revisiones bibliográficas sobre la eficacia, seguridad y capacidad de modificación de la enfermedad tanto de la glucosamina y del condroitín sulfato, tanto por separado como conjuntamente.

### ***Escalas de medición de variables.***

En primer lugar, hay que explicar que la medición de la eficacia de estos tratamientos es compleja. En primer lugar, porque aunque hay diferentes grupos de investigación trabajando en ello, de momento el diagnóstico de la artrosis es clínico. Pese a que puede haber mayor o menor correlación radiológica con el grado de clínica, esto no siempre es así. Es decir, no existe una prueba objetiva para medir la gravedad clínica de la enfermedad, y con ello, tampoco existe una prueba objetiva que pueda establecer una mejoría clara tras la aplicación de un tratamiento. Para tratar de sistematizar el grado de afectación sintomatológica que la artrosis produce en cada paciente, y con ello la respuesta a tratamiento, se han creado una serie de escalas. Se ha procedido a realizar una breve descripción las más relevantes para entender mejor los resultados de los diferentes artículos seleccionados. De hecho, uno de los criterios de selección ha sido precisamente el uso de las escalas más aceptadas internacionalmente para la medición de las variables analizadas.

En el caso de la artrosis se usan 2 tipos de cuestionarios: la escala WOMAC y el índice funcional de Lequesne. Los dos están validados, son reproducibles y sensibles al cambio. La WOMAC se aplica más en el caso de estudios de investigación y el Lequesne es más usado en la práctica clínica.

### **Escala WOMAC:**

La escala WOMAC (por sus siglas en inglés de permite una medición del estado de salud específico de la enfermedad y es autocumplimentada. Está ampliamente aceptada como un buen reflejo de la actividad de la enfermedad de la artrosis. La escala original consistía de 24 preguntas, la actual está dividida en 3 secciones. Las preguntas se deben responder en forma de "ninguno, poco, bastante, mucho, muchísimo" dando un valor numérico de 0 a ninguno, poco=1, bastante =2, mucho=3 y muchísimo =4. Se hacen preguntas para valorar el dolor, la rigidez y la funcionalidad obteniendo una puntuación para dolor de 0-20 (5 preguntas), rigidez 0-8 (2 preguntas) y funcionalidad de 0-68 (17 preguntas).

Para obtener una valoración de WOMAC global se pueden sumar los 3 valores, pudiendo obtenerse resultados desde el 0 (el mejor) hasta 96 (el peor). A partir de un WOMAC de 40 aproximadamanete correspondería a una intensidad de los síntomas de moderada a severa.

### **ÍNDICE DE LEQUESNE**

El índice funcional de Lequesne se diseñó para poder valorar la capacidad funcional y el dolor de los pacientes con artrosis de cadera y rodilla y que la herramienta fuera útil para ayudar en la toma de decisiones de tratamiento como sería la indicación de cirugía protésica. Las preguntas se formulan para saber el grado de dolor (5 preguntas) , la distancia que puede ser recorrida por el paciente ( 1 pregunta) y cómo afecta a las actividades de la vida diaria del paciente ( 4 preguntas). Cada bloque puede tener una puntuación mínima de 0 y máxima de 8 por lo que la puntuación total está dentro del rango entre 0-24. En función de la puntuación se establece una escala de gravedad: =14= extremadamente grave, 11-13= muy grave, 8-10 =grave, 5-7= moderado y de 1-4= leve. Según la experiencia de los expertos, puntuaciones a partir de 10-2 puntos apoyarían una posible opción quirúrgica como tratamiento .

### **Escala EVA:**

La escala VAS (Visual Analogue Scale por sus siglas en inglés) es comúnmente conocida en el mundo hispano-parlante como escala EVA (Escala Visual Analógica) y es el acrónimo que se utilizará en este estudio de aquí en adelante. Dicha escala puntúa usando una línea de 100mm para medir el estado de dolor desde 0 (nada de dolor) hasta 100 (dolor insoportable). El paciente es el que marca en la escala lineal no numérica la relevancia de la cantidad de dolor que está experimentando. Después se divide en 10 partes iguales y se le da un valor numérico de 1 a 10, anotando el valor que ha marcado el paciente.

Cabe añadir que se han seleccionado algunos artículos en los que se utilizan escalas basadas en las aquí comentadas, o que son subescalas de las mismas. Otras escalas de interés que se incluyen en algunos artículos son el Índice de Lequesne, la escala SF-36 y las escalas HAQ. (Ver Anexo 1).

### ***Estado del arte. Recomendación de las guías consultadas.***

Una de ellas es *La Guía para el Manejo No Quirúrgico de la Artrosis de Rodilla* emitida por la Sociedad internacional para la Investigación en la Artrosis (OARSI por sus siglas en inglés) y actualizada en el 2014 (9). En ella, la recomendación del uso del condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina para el alivio del dolor de la artrosis en la rodilla es “incierto y no apropiado” para la modificación del curso de la enfermedad. Pese a que el nivel y la calidad de la evidencia son altos (revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos controlados y randomizados), no se puede asesorar definitivamente su uso debido a la heterogeneidad y a que los ensayos realizados son pequeños y de baja calidad, con tiempo de seguimiento corto para valorar la modificación del curso de la enfermedad, entre otros factores. También aseveran que el Tamaño del Efecto (ES por sus siglas en inglés de Effect Size) estimado para el dolor es pequeño y dispar. Según los estudios incluidos, en el caso del dolor varía de 0,13 (0,00-0,27) a 0,75 (0,50-0,99) para el condroitín sulfato y de 0,17 (0,05-0,28) a 0,47 (0,23-0,72) en el caso del sulfato de glucosamina; y para el caso de la mejora de la función de 0,26 (0,14-0,38) a 0,30 (0,00-0,59) para el condroitín sulfato y siendo de solo 0,08 (-0,12-0,27) para el caso de la el sulfato de glucosamina. Tampoco les atribuye un potencial efecto S/DMOAD.

Asimismo, realiza distintos grados de recomendaciones para fármacos no SYSADOA para la artrosis. Entre ellos, los AINEs, cuyo ES para el dolor es de 0,37 (0,26-0,49). Ponderando esto con los riesgos, determinan que su recomendación es apropiada para los individuos sin comorbilidades, incierta para individuos con riesgo moderado según sus comorbilidades e inapropiada para individuos con alto riesgo. En el subtipo de los inhibidores de la COX-2, se obtiene un ES para el dolor de 0,44 (0,33-0,55) las recomendaciones son prácticamente las mismas, a excepción de realizar una recomendación apropiada para los individuos con riesgo moderado, si la artrosis afecta a múltiples articulaciones, y dejarla en grado de incierta si solo afecta a la rodilla.

Otras guías consultadas son la AAOSG (28) (por las siglas en inglés de *American Association of Orthopaedics Surgeons Guidelines*) que no recomienda su uso, la ACRG (29) (por las siglas en inglés de *American College of Rheumatology Guidelines*) que tampoco lo recomienda, y la AHRQ (30) (por las siglas en inglés de *Agency for Healthcare Research and Quality*). Esta última que demostró que la glucosamina mostraba un alto nivel de evidencia (alta consistencia apoyada por múltiples ensayos) en cuanto a su eficacia en el alivio sintomático de la artrosis al compararlo con placebo. En cambio, para el condroitín sulfato, la evidencia era baja (solo un ensayo). Por otro lado, la evidencia era de nuevo alta al comparar glucosamina o condroitín con placebo (evidencia con alta consistencia de ensayos recientes y de alta calidad). Asimismo, determinan que todos los AINEs tienen una eficacia similar en el tratamiento de la artrosis. Por tanto, la elección se realiza según los eventos adversos y el perfil del paciente. En relación con los efectos gastrointestinales, son mejores los inhibidores de la COX-2 y de entre los no selectivos, el naproxeno es mejor que el ibuprofeno. Es remarcable que todos aumentan el riesgo de evento isquémico cardíaco y de eventos cardiovasculares en general (Ibuprofeno, diclofenaco, celecoxib en mayor medida que el naproxeno). Determinan que no hay diferencias entre ellos en cuanto al aumento de la tensión arterial, aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca y de insuficiencia renal (30).

Por otra parte, los opioides menores son el siguiente escalón en el tratamiento analgésico de la artrosis. En una revisión de *Cochrane Database Systematic Review (CDSR)* (31) una investigación sobre el efecto del tramadol en la artrosis se comprobó que hay un buen nivel de evidencia para determinar que tomar tramadol durante tres meses disminuye el dolor (8,5%), mejora la rigidez y la función física (3,2%) y en el bienestar general (19% mejor que el placebo). Sin embargo, el tramadol puede causar efectos secundarios como náuseas, vómitos, sudoración, diarrea, cansancio y dolor de cabeza. De hecho, en esta revisión se mostró que el número de eventos adversos menores era 21 puntos superior en el grupo del tramadol respecto placebo, y de 13 puntos en el caso de eventos adversos mayores. Hay que tener en cuenta que el tramadol, así como el paracetamol, no actúan más allá del manejo del dolor. Es decir, no disminuye la inflamación ni afecta al cartílago ni a la resorción ósea. Por ello, se justifica su disminución de potencia a lo largo del tiempo. Por todo esto, podemos concluir que los beneficios del tramadol son pequeños y los efectos secundarios pueden dificultar la adherencia al tratamiento, por lo que el margen de beneficio todavía disminuiría más.

### **Condroitín sulfato**

En un estudio del 2010 (32) se investigó la eficacia del condroitín sulfato en el dolor en la gonartrosis, pero en pacientes con psoriasis concomitante. Se trató de un ensayo con 129 pacientes, randomizado, de doble ciego, y con un grupo control con placebo. Los pacientes se dividieron en 2 grupos, recibiendo o bien 800mg diarios de condroitín sulfato (n=64) o bien placebo (n=65) durante tres meses. Las variables primarias para evaluar la eficacia fueron la escala EVA para la gonartrosis y la PASI (Psoriasis Area and Severity Index) para la psoriasis. También se tuvieron en cuenta variables secundarias para evaluar la eficacia. Los resultados demostraron que después de 3 meses de tratamiento, el condroitín sulfato era más eficaz que el placebo disminuyendo el dolor (CS -26,90 +/- 24,80 vs placebo -14,23+/-20,80 mm, P<0,01). De hecho, se puede observar como el efecto del condroitín sulfato se incrementa progresivamente a partir del primer mes consiguiendo su máximo en el tercer mes, cuando se detuvo el estudio. Igualmente, disminuyó el índice de Lequesne de forma significativa (CS -4,8+/-3,4 vs placebo -3,3+/-3,5, P<0,05). En cuanto al consumo de paracetamol como medicación de rescate, no se observó una disminución estadísticamente significativa entre ambos grupos al cabo de los tres meses. Sin embargo, esto sí que se apreció en la visita final, en la que los pacientes que necesitaron paracetamol como medicación de rescate fue de un 43% en el grupo condroitín sulfato y de 64% en el grupo control (p<0,05). Dentro de los parámetros mejorados al final del estudio, se incluyó la valoración global por parte de los pacientes y de los facultativos. En cuanto a la calidad de vida, se observaron diferencias entre ambos grupos según la escala de función física SF-36, mostrando una mejoría significativa de la misma en el grupo tratado con condroitín sulfato frente al tratado con placebo (puntuación media condroitín sulfato 85,6+/-2,19 vs placebo 78,3+/-2,19, p<0,05).

Por otro lado, se observó una disminución estadísticamente significativa en las diferentes variables utilizadas para medir la eficacia en la psoriasis plantar. Este evento es particularmente

interesante debido a que este tipo de psoriasis está relacionado con una activación del NF-kB, que parece desempeñar un papel importante en distintos procesos inflamatorios de la piel como el que aquí se estudia. De hecho, es capaz de activar citocinas proinflamatorias como la IL-1Beta y el TNF-alfa. Estos se han visto relacionados, no sólo con la progresión de la artrosis y de la artritis psoriásica, sino también con la artrosis como hemos explicado anteriormente.

Además, se evaluó también la seguridad y tolerancia. Se apreció que los eventos adversos eran infrecuentes y estaban distribuidos homogéneamente en ambos grupos. Eventos adversos de leves a moderados se dieron en 31 pacientes tanto en el grupo tratado con condroitín sulfato como el que recibió placebo. En concreto, hubo 6 y 7 casos de catarro común respectivamente; dolor de espalda con una frecuencia de 1 y 5; prurito con 2 casos en cada grupo; y dolor dental con una frecuencia de 1 y 3. La tolerancia de ambos tratamientos fue excelente en ambos grupos, siendo considerados como “muy bueno” por cerca del 90% de los pacientes y por el 80% de los pacientes. No se observaron anomalías clínicamente significativas o cambios en los signos vitales monitorizados durante el tratamiento con condroitín sulfato. Es decir, se confirmó la eficacia y la seguridad del condroitín sulfato como un SYSADOA, mejorando a su vez la psoriasis plantar. Esto es de especial importancia teniendo en cuenta que los AINEs han demostrado tener una capacidad inductora o exacerbadora de la psoriasis.

En una revisión sistemática de la *CDSR* publicada en 2013 (33) se evaluaban los beneficios y riesgos del condroitín sulfato para el tratamiento de la artrosis comparado con placebo o con un control positivo, incluyendo AINEs, analgésicos, opioides y glucosamina, así como otras medicaciones propias de la medicina alternativa. Se revisaron 43 ensayos de calidad baja en algunos casos, pero siempre aleatorizados, que incluyeron 4.962 pacientes tratados con condroitín, y 4.148 participantes tratados con alguno de los otros controles comentados. La mayoría de ellos, sobre artrosis de rodilla, aunque también incluían artrosis de mano y cadera. La duración de los estudios variaba del mes a los tres años. En la revisión se llegó a la conclusión de que el condroitín sulfato, solo o en combinación con la glucosamina, era mejor que placebo en mejorar el dolor en los estudios a corto plazo. El condroitín sulfato mejora el dolor ligeramente a corto plazo y probablemente mejora la calidad de vida ligeramente según el Índice de Lequesne que combina la medición del dolor, función y discapacidad. Además, tiene un riesgo ligeramente mayor o incluso inexistente de provocar eventos adversos al compararlo con otros agentes, siendo la mayoría de esos eventos leves o moderados. Finalmente, el condroitín sulfato muestra una capacidad de ralentizar el estrechamiento del espacio articular, medido con radiología simple, de la articulación afectada.

Se debe comentar que los efectos beneficiosos del condroitín sulfato tanto en el dolor como en el Índice de Lequesne, persistían cuando la evidencia se limitaba a los estudios con un adecuado enmascaramiento o a aquéllos que utilizaban un adecuado análisis por intención de tratar. Sin embargo, estos beneficios eran inciertos cuando los datos analizados se limitaban a estudios con una muestra de estudio mayor ( $n > 200$ ) o a estudios sin financiación farmacéutica. Por todo ello, se determinó que son necesarios estudios de mayor calidad para determinar el papel del condroitín sulfato en el tratamiento

de la artrosis (33). Para comprender mejor estas conclusiones, se pueden consultar los resultados en el Anexo 2 , tablas 1 y 2.

### **Glucosamina:**

Como hemos visto anteriormente, muchos estudios sobre la eficacia *in vitro* de la glucosamina se han realizado tanto sobre el clorhidrato de glucosamina como sobre el sulfato de glucosamina. Se ha adjuntado una revisión de *la CDSR* (34), que pese a ser antigua, puede aclarar este punto concreto. El objetivo de la misma era testar la eficacia y seguridad de la glucosamina en el tratamiento de la artrosis. En ella se incluyeron 25 estudios que englobaban a 4.963 pacientes. Los análisis se restringieron a aquellos estudios con un adecuado diseño. Los resultados en cuanto al dolor mostraron que los estudios de alta calidad demostraban una mejoría igual al placebo. Sin embargo, si se consideraban también los estudios de menor calidad, la glucosamina sí que muestra una mejoría significativa respecto al placebo. En cuanto a la funcionalidad, la glucosamina demuestra ser superior al placebo cuando se utiliza el Índice Lequesne. Sin embargo, no hay significación estadística al utilizar las subescalas WOMAC dolor/rigidez/función. En cambio, al analizar los estudios que utilizaban únicamente el sulfato de glucosamina (concretamente la preparación del laboratorio Rottafarm, que contiene 1500mg de cristales de sulfato de glucosamina para tomar una sola vez al día), se demuestra que el sulfato de glucosamina mejora el dolor por encima del placebo, tanto si se incluyen los estudios de baja calidad como si no. En cuanto a la función, también es superior al placebo en todos los índices utilizados. No hubo diferencia en cuanto a los eventos adversos, siendo la mayoría de ellos de tipo leve o moderado, como molestias gástricas.

A la vista de los resultados detallados en la Tabla 4, concluyeron que la glucosamina, concretamente el sulfato de glucosamina, puede reducir el dolor y mejorar la función física, probablemente sin causar ningún efecto secundario. Sin embargo, el clorhidrato de glucosamina no es efectivo en el tratamiento sintomático ni remodelador de la artrosis de rodilla. Esta reflexión fue corroborada por Wu et al. en un metanálisis que publicaron en 2013 (35). En él se incluyeron 19 ensayos (3159 pacientes), revelando un amplio grado de inconsistencia entre todos ellos en cuanto a los hallazgos sobre la reducción en el dolor. El Tamaño del Efecto (ES por sus siglas en inglés *Effect Size*) combinado en los ensayos del sulfato de glucosamina fue -0.22 (con un 95% CI -0.48, 0.04), con un alto grado de heterogeneidad. El valor medio del ES -0.09 (95% CI -0.21, 0.03) de la sulfato de glucosamina comparado con placebo hasta las 24 semanas de tratamiento no fue significativo, también sin heterogeneidad. El ES combinado para los ensayos sobre el clorhidrato de glucosamina fue -0.03 (95% CI -0.14, 0.08), con ausencia de heterogeneidad. En relación a los efectos en la función, la el sulfato de glucosamina no mostró un efecto significativo en el índice de Lequesne respecto del placebo en ninguno de los ensayos hasta las 24 semanas de duración (ES -0.55 (95% CI -1.22, 0.11)) con un alto grado de heterogeneidad. Sin embargo, en los estudios con una duración mayor de 24 semanas, la combinación de los datos sí mostraba un ES significativo de -0.36 (95% CI: -0.56, -0.17), con ausencia de

heterogeneidad. El estudio llega a la conclusión de que el clorhidrato de glucosamina es inefectivo para la reducción del dolor en pacientes con artrosis de rodilla. Por otro lado, el sulfato de glucosamina podría tener un efecto de modificación de la función cuando el tratamiento dura más de 6 meses. No llegan a ninguna conclusión en cuanto a la función del sulfato de glucosamina en la disminución del dolor.

**Tabla 4. Resultados de la eficacia de la glucosamina vs placebo en el tratamiento de la artrosis según una revisión publicada en la Biblioteca Cochrane (34),.**

		<b>Glucosamina</b>	<b>Glucosamin-sulfato (Rotta)</b>
<b>Índice de Lequesne</b>	Disminución del dolor comparado con placebo	-0,54 ( -0,12 a - 0,96) <sup>a</sup>	-1.11; (-0,57 a -1.66) <sup>a</sup>
	Disminución del dolor comparado con el punto de inicio.	22% [-0.47; (-0,23 a -0.72)] <sup>a</sup>	-0.47; (-0.12 a -0.82) <sup>a</sup>
	Mejoría de la función comparada con inicio	11% [(-0.47; (-0.12 a -0,82)] <sup>a</sup>	No relevante
<b>WOMAC</b>	Dolor comparado con placebo	No significación estadística	-0.05; (0.05 a -0.15) <sup>a</sup> .
	Función comparado con placebo	No significación estadística	-0.01; (0.10 a -0.13) <sup>a</sup> .
<b>Radiología simple</b>	Diferencia en el espacio articular comparado con placebo (3a)	No significación estadística	0.32; (0.05 a 0.58) <sup>a</sup> .

<sup>a</sup> Límite inferior y superior para un Intervalo de confianza del 95% y un valor de p<0,05.

A raíz de estas conclusiones, se han llevado diversos estudios sobre la eficacia del sulfato de glucosamina. Uno de ellos se publicó en 2012 (36). Este estudio incluyó hombres y mujeres mayores de 20 años, excluyendo pacientes con artritis reumatoide, prótesis de rodilla, mujeres embarazadas y lactantes, así como aquéllos con antecedentes de infección crónica. Finalmente, 100 pacientes fueron seleccionados y de ellos 82 completaron el estudio. Estos se dividieron en dos grupos tras un proceso de aleatorización. El grupo A, constituido por 43 pacientes, fue tratado con 500 mg de sulfato de glucosamina al día. El grupo B, constituido por 39 pacientes, fue tratado con 500 mg de sulfato de glucosamina al día añadiendo alguno de los AINEs convencionales (Ibuprofeno o Piroxicam en este caso). Todos ellos fueron revisados cada 30 días durante 3 meses. Finalmente, se demostró la eficacia de la sulfato de glucosamina comparada con la combinación de sulfato de glucosamina con AINEs en el manejo de la artrosis de rodilla de moderada a grave. Para ello, se consideraron los resultados de la escala WOMAC para el dolor, rigidez, función física como Variables de Eficacia Primarias. También se valoraron resultados de la escala EVA para el dolor como Variable de Eficacia Secundaria. Los resultados de la primera revisión (a las 4 semanas de iniciar el tratamiento) sí que demostraron que el grupo que se trató con la combinación de fármacos tenían una mayor mejoría en dolor, rigidez y función física. Sin embargo, y después de la revisión final, los resultados revelaron que en el grupo A también había una mejoría significativa mayor en cuanto a dolor, rigidez y función física, pero el resultado global seguía siendo menor que en el grupo del tratamiento combinado. Por todo ello, los autores concluyeron que el sulfato de glucosamina sí que debía de tener algún efecto modificador de la enfermedad a largo plazo y

que su uso complementario a los AINEs podría reducir la dependencia a los mismos. Ver Anexo 2, tabla 3 a 6 para consultar los detalles de los resultados del estudio.

### ***Tratamiento concomitante: condroitín sulfato y sales de glucosamina.***

Debido a la evidencia observada *in vitro* y a los resultados de algunos ensayos, se han publicado numerosos estudios acerca del efecto sinérgico de ambas sustancias. Vamos a resumir a continuación algunos de ellos que por su relevancia y otras consideraciones se han incluido en esta revisión.

Es indispensable comentar el estudio GAIT (acrónimo del título en inglés *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial*) (37) el más extenso realizado para estos fármacos hasta la fecha. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego realizado por el *National Institute of Health* (NIH) de Estados Unidos desarrollado para testar los efectos de los suplementos dietéticos del clorhidrato de glucosamina (CHG) y el condroitín sulfato (CS) para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Se trató de un estudio doble ciego de 24 semanas de duración, en el que participaron 1583 pacientes, de los cuales 1.229 (78%) tenían dolor moderado y 354 (22%) mostraban dolor de moderado a severo. Todos ellos tenían más de 40 años y estaban diagnosticados de artrosis, lo que fue documentado con radiografías simples en cada uno de los casos. Además, fueron asignados aleatoriamente a uno de 5 grupos en función del tratamiento recibido: (1) CHG sola (1500 mg diarios repartidos en tres tomas de 500mg), (2) CS solo (1.200mg diarios repartidos en 3 tomas de 400mg al día), (3) CHG y CS combinados (las mismas dosis que en los dos grupos anteriores para cada uno de ellos), (4) celecoxib (200mg diarios) o (5) un placebo. Se comparó la eficacia en la reducción del dolor de los cuatro primeros grupos frente a placebo. De hecho, la validez del diseño del estudio fue testada al comparar celecoxib con placebo. Se evaluó el estado de los pacientes al inicio del tratamiento y en las semanas 4, 8, 16 y 24, monitorizando muy estrechamente tanto la mejoría de los síntomas como cualquier evento adverso relacionado con la intervención. Se definió como respuesta positiva del tratamiento si se producía una reducción del dolor del 20% o más a las 24 semanas comparado con el inicio del estudio. Todos los pacientes tenían la opción de usar hasta 4000mg de paracetamol a demanda para controlar el dolor, excepto las 24h previas a la valoración. La media de uso del paracetamol se consideró como baja, en concreto de 1000mg al día.

Los investigadores observaron que la mayoría de participantes (alrededor del 70%) del grupo control positivo, el del celecoxib, experimentaron una disminución estadísticamente significativa del dolor (20% o mayor) comparado con placebo (alrededor del 60%). En términos generales y en el subgrupo de dolor leve, no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento y el grupo tratado con placebo. En concreto, los resultados mostraron que el clorhidrato de glucosamina (64.0%), el condroitín sulfato (65,4%) o la combinación de ambos (66,6%) no produjeron una reducción significativa respecto a placebo (60%). Tampoco produjeron una reducción del 20% o mayor en la valoración de la escala de WOMAC respecto al punto de inicio. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes con dolor de moderado a severo, la combinación clorhidrato de glucosamina con condroitín

sulfato (el 79% de los integrantes del grupo reflejaron una mejoría del 20% o mayor del dolor) sí que demostró una mejoría significativa comparado con placebo (54%). Hay diversos aspectos para explicar estos resultados. En primer lugar, la respuesta al placebo fue de un 60%, mucho mayor del 35% esperado. Esto se debió, seguramente, a que la mayoría de los pacientes presentaba dolor leve, es decir, con poca capacidad para discernir mejoría o no del dolor. Sin embargo, si se aísla al grupo de pacientes con dolor moderado a grave, la combinación condroitín sulfato y clorhidrato de glucosamina (CS+CHG), disminuía significativamente el dolor en pacientes con artrosis de rodilla respecto al placebo (79,2% vs 54,3% p=0,002). Además, esta respuesta fue superior a la del celecoxib en (10 puntos por encima de placebo en el grupo total de pacientes). Sin embargo, y según los investigadores, el reducido tamaño de este grupo obliga a considerar los hallazgos tan solo como preliminares. Por ello, sería necesario realizar nuevos estudios para confirmarlos. Se detallan los resultados en la Tabla 5.

<b>Tabla 5. Resultados para la escala WOMAC para el dolor en el estudio GAIT al comparar con placebo tras 24 semanas de tratamiento.</b>			
<b>Pacientes</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Respuesta</b>	<b>P</b>
<b>Total (n=1583)</b>	CHG 1500mg/día	3,9%	0,30
	CS 1200mg/día	5,3%	0,17
	CHG 1500mg/día + CS 1200mg/día	6,5%	0,09
	Celecoxib 200mg/día	10,0%	0,008*
<b>Subgrupo dolor moderado-grave (n=354)</b>	CHG 1500mg/día + CS 1200mg/día	24,9%	0,002*
*Estadísticamente significativo (p<0,05)			

Aún así, es necesario comentar las puntualizaciones que encontramos en la literatura científica a propósito de la dualidad de los mismos. En concreto, un editor de otro estudio (38) señala que es cierto que este ensayo no demostraba un efecto beneficioso global comparado con el placebo del clorhidrato de glucosamina combinada con el condroitín sulfato. Sin embargo, destaca su insistencia en que sí hay diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de artrosis moderada a severa, compuesto por el 22% del total de los pacientes del estudio. Este estudio se llevó a cabo utilizando los resultados de dos sistemas de medición: *the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* y la *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and OARSI (OMERACT-OARSI)*. Ambas son medidas clínicas bien aceptadas, y las diferencias obtenidas tuvieron significación estadística en cada caso. Finalmente, el autor, recomienda nuevos ensayos combinando condroitín sulfato y sulfato de glucosamina en pacientes que tengan artrosis moderada o severa de la rodilla.

En cuanto a la seguridad, se reportaron 77 eventos adversos serios durante el estudio, de los cuales solo 3 se relacionaron realmente con la intervención. La mayoría fueron leves, como molestias gástricas, y estaban homogéneamente distribuidos en todos los grupos. Por otro lado, el estudio no se diseñó para evaluar los riesgos de los tratamientos.

A continuación, se han incluido los resultados de un metanálisis (39) que evalúa la eficacia y seguridad de ambos compuestos y que fue publicado en el año 2010. Se analizaron 10 ensayos con un total de 3803 pacientes. Midiendo el efecto según la escala EVA, la diferencia global en cuanto al dolor comparado con placebo fue de -0.4 cm (95% IC -0.7 a -0.1cm) para la glucosamina, -0.3cm (-0.7 a 0.0 cm) para el condroitín sulfato, y -0.5 cm (-0.9 a 0.0 cm) para la combinación de ambos. En ningún caso, los intervalos de confianza estimados conseguían alcanzar el límite como para ser considerados relevantes desde un punto de vista clínico. También señalan que los ensayos independientes mostraban un tamaño de efecto menor que en los ensayos promocionados por la Industria privada. Las diferencias en los cambios respecto al espacio articular también son mínimos, con IC del 95% que llegando a englobar el 0, por lo que no eran estadísticamente significativos. Los autores no apoyan que las autoridades sanitarias financien el coste de estas preparaciones, ni la realización de nuevas prescripciones a pacientes que nunca hayan recibido el tratamiento, e incluso animan al abandono del tratamiento por parte de los que sí los toman.

Sin embargo, este metanálisis ha sido ampliamente criticado por el tipo de metodología: selección de los ensayos, grado de heterogeneidad de los pacientes, formulaciones galénicas, pautas de tratamiento y análisis estadístico. Incluso ha habido notificaciones por parte de *The British Medical Journal* y *The ACP Journal Club* (40) cuestionando algunas de las afirmaciones del artículo, e incluso se citan conflictos de interés. Por ello, sus conclusiones no pueden considerarse totalmente válidas.

A partir de ahora, se van a comentar una serie de ensayos que se han incluido por diversos motivos que iremos detallando. Es importante comprender que pese a que alguno de ellos pueda mostrar una calidad cuestionable o no ajustarse completamente al objeto del estudio, ha sido difícil encontrar estudios recientes sobre los efectos de la combinación de la glucosamina (sulfato de glucosamina o clorhidrato de glucosamina) y el condroitín sulfato. Por ello, se han seleccionado algunos artículos con un tamaño muestral puede resultar demasiado pequeño como para considerar categóricamente los resultados de los mismos, o que incluyen otros compuestos en el estudio.

El ensayo MOVES (por sus siglas en inglés de *Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA*) (41) es un ensayo clínico de no inferioridad, multicéntrico, paralelo, randomizado y doble ciego (se describe el método de enmascaramiento). En él participaron 606 de pacientes seleccionados de 42 centros de España, Alemania, Francia y Polonia. Todos tenían  $\geq 40$  años y artrosis de rodilla de grado 2-3 en la **escala de Kellgren-Lawrence** y el 65% de la muestra (n=327) sufría dolor moderado (**WOMAC**  $\geq 301/0-500$ ). Fueron aleatoriamente asignados (se describe el método de aleatorización) a un grupo (n=302) que fue tratado con la asociación condroitín sulfato (400mg/día) más clorhidrato de glucosamina (500 mg) 3 veces al día, o a otro (n=299) tratado con celecoxib (200 mg/día) durante 6 meses. Se excluyeron los pacientes de alto riesgo cardiovascular o gastrointestinal. La variable de resultado principal fue la disminución media del dolor, medida con el índice WOMAC, desde los valores basales hasta los 6 meses. Se realizó un análisis principal de los resultados por protocolo y adicionalmente, se efectuó un análisis por intención de tratar.

Los resultados (ver Tabla 6) muestran que el cambio medio ajustado en la escala WOMAC fue de -185,7 (IC95% -200,3 a -171,1; disminución del 50,1%) con la asociación condroitín sulfato/glucosamina y -186,8 (IC95% -201,7 a -171,9; disminución del 50,2%) con celecoxib (resultados completos en tabla 2). Los efectos adversos registrados fueron pocos y se distribuyeron de forma similar entre ambos grupos de tratamiento.

**Tabla 6. Detalle sobre el porcentaje de respuesta para el tratamiento del condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina vs celecoxib para la artrosis de rodilla según los resultados del ensayo clínico randomizado publicado en 2015 por Hochberg et al. (41)**

	<b>WOMAC Dolor</b>	<b>WOMAC rigidez</b>	<b>WOMAC función</b>	<b>EVA</b>	<b>Inflamación</b>	<b>Derrame</b>
<b>CS/CHG</b>	50,1%	46,9%	45,6%	48,0%	12,5% a 5,9%	6,8% a 3,0%
<b>Celecoxib</b>	50,2%	49,2%	46,4%	48,8%	14,0% a 4,5%	7,8% a 4,1%
<b>No inferioridad (-40unid)</b>	-1,1 (-22.0 a 19,8; p=0,92)	p= 0,43	p=0,53	p=0,92	P= 0,54	P= 0,61
<b>Resultados después de 6m de tratamiento. CI 95%. El valor de p es para test de superioridad.</b>						

Asimismo, se analizaron otras variables secundarias. El 70% de los pacientes satisfizo los criterios OMERACT-OARSI en ambos tratamientos pasados los 120 días (p=0,16). Hay que determinar que estos criterios se crearon específicamente para indentificar a aquéllos pacientes que respondían a una determinada intervención real terapéutica para el alivio de la artrosis. Buscan esta evaluación basándose principalmente en tres dominios esenciales para el paciente: dolor, función física y valoración global del paciente (42). A los 6 meses, ambos grupos tratados mostraron los siguientes resultados comunes: ambos llegaron al 79% de respuesta (p=0,91), mostraron una reducción de más del 50% en la inflamación de la articulación y una reducción similar del derrame Asimismo, el consumo de mediación de rescate a lo largo del estudio fue menor y similar para los dos tratamientos, excepto en el caso del primer mes para el tratamiento combinado, en el que fue mayor sin llegar a ser estadísticamente significativo. En cualquier caso, esto apoya el mecanismo de acción S/DMOAD de estos fármacos. Sin embargo, no se vieron diferencias significativas. En relación a la calidad de vida, y sin entrar en detalle, todos los parámetros de la escala EuroQoL-5D mostraron una mejoría. En concreto, a los seis meses no había diferencia aparente entre ambos grupos en términos de movilidad (p=0,16), autocuidado (p=0,94), actividades usuales (p=0,73), dolor/discomfort (p=0,60), ansiedad/depresión (p=0,21) o estado general de salud medida con la EVA (p=0,54). En cuanto a la seguridad, un total de 44 de 603 pacientes abandonó el tratamiento debido a una reacción adversa medicamentosa, 22 de cada grupo. Los parámetros analíticos determinados en sangre y orina, así como las constantes vitales y la exploración física fueron similares en ambos grupos. En el Anexo 2 tabla 7 se detallan las reacciones adversas que hubo.

La conclusión de los autores es que en pacientes con una artrosis de rodilla dolorosa y buen estado de salud general, la combinación de condroitín sulfato y glucosamina tiene una eficacia

comparable a celecoxib en la reducción del dolor, rigidez, limitación funcional y la tumefacción/derrame de la articulación tras 6 meses de tratamiento.

Sin embargo, este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, la respuesta mucho menor de la esperada al celecoxib (control positivo). En segundo lugar, los pacientes están muy seleccionados. Por último, la promoción del estudio fue realizada por una empresa primada, la farmacéutica Bioibérica. Pese a todos estos aspectos negativos, hay que tener en cuenta que en el estudio participaron un equipo multidisciplinar de investigadores que incluía reumatólogos, traumatólogos y médicos de Atención Primaria. Además, advierten de que se ha diseñado según las normas de Buena Práctica Clínica, la legislación actual y las normativas para la investigación de fármacos en artrosis. Contó, además, con un Comité Científico formado por especialistas, nacionales e internacionales, de reconocido prestigio para su supervisión.

En definitiva, en este estudio se pretendía determinar si la combinación del condroitín sulfato con sulfato de glucosamina durante 6 meses tenía una eficacia comparable a la del celecoxib reduciendo el dolor en pacientes con artrosis de rodilla de moderada a severa. Se constató que el celecoxib presentaba mejores resultados que el tratamiento combinado durante los 4 primeros meses. Sin embargo, pasados los 6 meses no hay diferencias significativas al estudiar los datos obtenidos. Por otro lado, ambos tratamientos muestran un buen perfil en cuanto a seguridad y tolerabilidad en esta muestra poblacional. Sin embargo, hemos de tener en cuenta que se excluyeron pacientes con un alto riesgo tanto cardiovascular como gastrointestinal. Recordemos que el celecoxib ha demostrado aumentar el riesgo cardiovascular de eventos trombóticos, fallo cardíaco congestivo y eventos gastrointestinales graves respecto del placebo. (43)

El siguiente ensayo analizado fue desarrollado en Japón entre 2009 hasta el 2011 (44). Se trató de un estudio aleatorizado y doble ciego en el que se incluyeron 32 pacientes con artrosis sintomática, que se dividieron en dos grupos iguales de 16 pacientes. El grupo control se trató con 7 comprimidos de placebo. El grupo estudio se trató también con 7 comprimidos de un suplemento dietético compuesto por sulfato de glucosamina (1200 mg /día), condroitín sulfato (60mg) y tres micronutrientes antioxidantes, entre los que se incluía la vitamina D.

Se utilizó la escala JKOM (Japanese Knee Osteoarthritis Measure por sus siglas en inglés) para los síntomas y también un estudio diario de los síntomas basado en la escala EVA para el dolor. Se recogieron datos al inicio del estudio y en las semanas 4, 8, 12 y 16. En cuanto a la escala JKOM, fu desarrollada por la *Japanese Orthopaedic Association* (JOA) según las premisas de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación Internacional de la Funcionalidad, Discapacidad y Salud del 2001 adaptada al estilo de vida de la población en la que se realiza el estudio. La escala JKOM es una adaptación de las subescalas WOMAC. Es decir, consiste en evaluar distintas variables siguiendo el mismo principio que en el caso de la escala EVA para el dolor. Es decir, consiste en puntuar en una escala de 100mm una serie de preguntas relacionadas con las cuatro dimensiones afectadas por la enfermedad: "dolor/rigidez", "afectación de la vida diaria", "estado general" y "estado de salud". A

cada una de estas dimensiones le correspondían 8, 10, 5 y 2 preguntas respectivamente del cuestionario que se ha mencionado. Las cuatro subescalas pueden ser evaluadas por separado o combinadas para representar el agregado de todos los síntomas de la enfermedad. Se demostró previamente por la JOA que la JKOM es una escala válida y reproducible para los estudios relacionados con hallazgos clínicos en pacientes japoneses con artrosis. Es por este hecho, por el que fue elegida en este estudio en concreto y en otro que veremos a continuación. Por otro lado, el dolor en la rodilla a estudio fue medido usando tres subescalas de la escala EVA para el dolor: “dolor en reposo”, “dolor caminando” y “dolor subiendo/bajando escaleras”. Los resultados para estas subescalas fueron recogidos todos los días, con intervenciones periódicas y fueron usadas separadamente.

Los resultados en cuanto a la eficacia demostraron que los índices para las subescalas del dolor disminuían de manera tiempo-dependiente, alcanzando significancia en las semanas 8, 12 y 16 comparados con el punto de inicio ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa en el grupo placebo comparado con el punto de inicio. Sin embargo, al comparar el ratio de mejoría respecto al inicio entre ambos grupos, solo se alcanzó diferencia significativa para la subescala de “dolor al caminar” en la semana 8 ( $-31.6 \pm 22.4$  vs.  $-13.4 \pm 30.5$ ) y en la semana 16, ( $-41.3 \pm 20.5$  vs.  $-21.4 \pm 30.5$ ), ( $P < 0.05$  en cada caso). En relación con la escala JKOM, la evaluación de las 3 primeras dimensiones antes descritas, así como la medición de los resultados agrupados y analizados como una única escala en global (datos agregados), mostraron una descenso significativo de los síntomas en las semanas 8, 12 y 16 respecto con el punto de origen. Sin embargo, para la dimensión de “estado de salud”, hubo que esperar hasta la semana 16 para ver mejoría significativa ( $P < 0,05$  en cada caso). Al final, se consiguió una mejoría significativa intragrupo en todos los aspectos de la escala respecto del punto de origen. Pese a ello, solo se observó una mejoría significativa respecto a la mejoría del placebo para la subescala “actividades generales” y para los datos agregados en la semana 8. Los autores justifican esta discrepancia de resultados con la alta respuesta al placebo que se produjo en este estudio. Este fenómeno se suele dar en los estudios de intervención de corta duración relacionados con la respuesta al tratamiento de la artrosis, como se ha descrito previamente por ejemplo, en el estudio GAIT. Los autores, también sugieren que pese a las limitaciones del estudio y de estos resultados discordantes, los valores obtenidos en las diferentes subescalas se inclinan en una misma dirección que es la de sugerir con suficiente fuerza que el tratamiento es potencialmente efectivo en la mejoría del dolor y otros síntomas asociados a la artrosis.

Además de esto, y lo que resulta más interesante del estudio, pese a no tratarse de una muestra muy amplia, es que se midieron diferentes biomarcadores relacionados con la enfermedad. De esta manera, se aporta información extra del mecanismo de acción *in vivo* de estas sustancias. Esto va más allá de lo visto hasta ahora en los diferentes artículos que hemos incluido, en los que se ha recogido la eficacia sintomática, pero no signos objetivos de la misma. Dichos biomarcadores eran o productos de la degradación del cartílago, como el colágeno tipo 2 (C2C) o de la propia sinovitis, como el ácido hialurónico (HA). En el estudio se observa como los niveles de ambas sustancias disminuyen sustancialmente en las semanas 8,12 y 16 en el grupo tratado, aunque los cambios no alcanzan valores

significativos si esos cambios se comparan con el punto de origen intragrupo. En el grupo placebo, en cambio, los niveles de C2C llegan incluso a aumentar y los de HA no cambian apenas durante la intervención. Es notable que la reducción de los niveles respecto al punto de origen comparando ambos grupos sí que alcanzan un nivel estadísticamente significativo ( $P < 0,05$ ). En el caso del C2C la significancia estadística se alcanza en la semana 12 ( $-13.8 \pm 30.6$  vs.  $11.6 \pm 35.4$  ng/ml) y en el caso del HA en la semana 8 ( $-10.1 \pm 20.6$  vs.  $2.4 \pm 11.7$  ng/ml). Todo esto sugiere que el tratamiento podría suprimir la degradación del cartílago y la inflamación sinovial que acontecen en la artrosis, dando lugar a una reducción de la respuesta inflamatoria y de la pérdida de cartílago.

En relación con la seguridad, 8 sujetos (50%) del grupo tratado y 6 del grupo control (38%) sufrieron al menos un evento adverso que relacionaron con la intervención, ninguno de los cuáles obligó al abandono del estudio. Los más frecuentes fueron síntomas respiratorios (asma, dolor de garganta, tos, rinorrea, malestar y/o fiebre) y dolor (cadera, dientes o cabeza). Todos los eventos adversos, fueron de leve intensidad y los investigadores no lo relacionaron con la intervención. Los test de rutina de laboratorio y parámetros fisiológicos (peso corporal, Índice de Masa Corporal, presión arterial frecuencia cardíaca) medidos en cada grupo no mostraron ninguna anomalía significativa durante el estudio.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Primero, el número de sujetos en cada uno de los grupos era demasiado reducido. Esto podría explicar las limitaciones para poder detectar diferencias significativas entre los dos grupos. En segundo lugar, el tratamiento, considerado como un “suplemento dietético”, está compuesto no solo por sulfato de glucosamina y condroitín sulfato, sino por otros componentes antioxidantes a los que podría achacarse parte del efecto global del suplemento. Sin embargo, como los autores comentan, dicho efecto se podría ver empañado porque no se sabe si los pacientes pudieron consumir antioxidantes naturales, al no tener ninguna restricción dietética. La conclusión final es que es necesaria la realización de nuevos estudios, de mayor duración y con mayor número de pacientes incluidos para llegar a conclusiones más tangibles.

Otro de los artículos seleccionados también se publicó en Japón, en el año 2012 (45). Se trató de un estudio cuyo objetivo era comprobar la eficacia de un suplemento dietético (GCQ) compuesto por 1200 mg de clorhidrato de glucosamina, 60mg de condroitín sulfato y 45mg de glucósido de quercetina, un flavonoide que ha demostrado poder ser útil para el alivio sintomático de la artrosis. Era un estudio prospectivo, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo. Para la medición de las variables a estudio se utilizaron las 4 subescalas básicas de la JOA, de las cuáles se ha hablado anteriormente, así como las 3 subescalas EVA para el dolor que también se han comentado en el anterior artículo citado. Para ver con detalle los resultados y las variables que se han tenido en cuenta ver tablas 8-10 del Anexo 2.

Este estudio se ha incluido porque es muy similar al anterior en cuanto a diseño, las escalas utilizadas para la medición de la eficacia e incluso en la duración del estudio, 16 semanas, y los momentos de recogida de datos (línea de base, 4, 8, 12 y 16 semanas). Lo ventajoso, es que la muestra de pacientes es algo mayor que en el caso anterior, concretamente 20 en el caso del grupo tratamiento

y 19 en el grupo control. Es decir, ambos estudios son equiparables excepto en el hecho del tercer componente de cada uno de los suplementos. En ambos casos, los autores se inclinan a opinar que cierta parte de la eficacia de los dos compuestos podría deberse a este tercer componente. Sin embargo, en esta revisión no se ha tenido en cuenta este aspecto, pues lo relevante es que los resultados son similares pese a tener ciertos aspectos diferentes en su diseño.

Como se ha dicho, los resultados obtenidos van en la misma dirección que en el caso anterior. Todas las subescalas JOA muestran mejoría respecto de la línea de base. De hecho, se puede observar como “dolor y habilidad al caminar”, “dolor y habilidad para subir y bajar escaleras” y la agregación de los resultados muestran una mejoría significativa respecto a la línea de base, indicando mejoría clínica, en las semanas 4 y 8 ( $P < 0,05$  o incluso  $P < 0,01$ ), constatando una mejoría del 21,5%, 20,4% y 10,4% respectivamente al final del estudio. Sí que es cierto que también se ve una mejoría significativa para estas variables en el grupo placebo en las semanas 8 y 12. Sin embargo, el grado de cambio es casi la mitad que en el caso del grupo GCQ en cualquiera de los puntos de seguimiento. Por otro lado, los valores para “ratio de movimiento” e “inflamación articular” apenas cambian en ninguno de los dos grupos respecto al punto inicial. En cuanto a la eficacia según las subescalas JKOM, en ambos grupos se ve disminución de las puntuaciones, indicando alivio del dolor. Sin embargo, este alivio aumenta con el tiempo en el grupo tratamiento y es significativo desde la semana 4 hasta la 16 ( $p < 0,05$  o incluso  $p < 0,01$ ). Además, en todos los puntos de medición, la mejoría del dolor es mayor en el grupo GQC que en el grupo placebo. La mayor diferencia se alcanza para la variable “dolor al caminar” en la semana 16, alcanzando la significancia estadística ( $p < 0,05$ ).

Asimismo, en este estudio se evaluaron las concentraciones de distintos productos de degradación relacionados con la artrosis y que también se han establecido como posibles biomarcadores de la enfermedad. Pese a que se ve una reducción de todos ellos, en ningún caso es estadísticamente significativo.

En cuanto a la seguridad, no hubo eventos adversos graves y todos fueron transitorios. Además, en ambos grupos el número de ellos fue similar y las características de los mismos fueron similares (mialgia, rigidez muscular, artralgia, molestias gástricas y diarrea). También se incluyeron análisis de laboratorio rutinarios para el metabolismo de la glucosa, sin mostrar anomalías en este aspecto en ninguno de los dos grupos.

### ***Potencial efecto modificador estructural en estudios in vivo.***

El efecto S/DMOAD es la capacidad de algunas sustancias para alterar el curso de la enfermedad, lo que se traduce en cambios estructurales objetivables bien por imagen o con biomarcadores. Se puede encontrar un resumen de cuáles de esas sustancias son las importantes según una revisión publicada en *The Lancet* (6), en la que no se atribuye dicho efecto ni para el condroitín sulfato, ni para la glucosamina. Se pueden consultar los hallazgos con detalle en el Anexo 3 Tabla 1.

Sin embargo, hemos visto como diversos hallazgos *in vitro* y clínicos defienden la idea de que sí tienen un potencial efecto S/DMOAD. Por este motivo, se han llevado a cabo distintos ensayos en los que se ha medido la posible disminución o estabilización del estrechamiento del espacio articular. De esta manera, numerosos estudios antiguos han objetivado tal hecho mediante radiografías simples de rodilla. Sin embargo, este tipo de imagen radiológica solo da una prueba indirecta del estado de los tejidos blandos, lo que la hace incapaz de detectar cambios a medio plazo en dichos tejidos. Esto supone una nueva limitación del estudio *in vivo* de la eficacia de estas sustancias. Si reflexionamos sobre ello, en ellas no vemos una imagen directa de los tejidos blandos involucrados en la enfermedad, lo que la hace incapaz de detectar los cambios incipientes o mínimos. Sólo cuando el daño ya es grave y/o el tamaño del efecto considerable, la radiología simple es capaz de objetivarlo.

Aparece la necesidad de buscar técnicas más potentes, como la Resonancia Magnética (RNM). Recientemente, se ha demostrado su capacidad para detectar cambios en los elementos articulares relacionados con la artrosis en un periodo de tiempo corto (6 meses) (46). De este modo, la RNM pasa a convertirse en el único medio no invasivo para ver los cambios en los tejidos blandos que predicen el desarrollo de la enfermedad y que nos muestran el estado evolutivo de la misma de una manera más detallada. De hecho, se han sistematizado los hallazgos radiológicos a estudiar a la hora de determinar tanto el diagnóstico como el seguimiento.

A continuación, analizaremos el primer estudio (47) en el que se evalúa el potencial efecto S/DMOAD del condroitín sulfato en la artrosis utilizando cuantitativamente la RNM. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado y que comparaba condroitín sulfato (800mg al día) con placebo en pacientes con artrosis primaria de rodilla, con una duración de 6 meses y que fue publicado en el año 2011. En él participaron 69 pacientes y se buscaba establecer si existía diferencia en los principales cambios estructurales observados en la membrana sinovial (objetivo principal), cartílago y hueso, así como en los niveles de dolor (objetivos secundarios).

Se determinó que el grupo tratado con condroitín sulfato mostraba una pérdida de volumen de cartílago significativamente menor que el grupo placebo tras 6 meses. Concretamente, se vio una estabilización en la progresión para el total de la rodilla ( $p=0,030$ ), para el compartimento lateral ( $p=0,015$ ) y para la meseta tibial ( $p=0,002$ ), pero sin mejoría en la tróclea. Estos efectos tuvieron una persistencia significativa a los 12 meses. Sin embargo, a los 6 meses no hubo diferencia entre los dos grupos en cuanto a las lesiones óseas, medidas con el BML-score (por sus siglas en inglés, Bone Marrow Lesion). Esto cambió a los 12 meses, tendiendo a mejorar en el grupo tratado con el condroitín sulfato tanto en el total de la rodilla ( $p=0,062$ ), como en el compartimento lateral ( $p=0,035$ ) y para la meseta tibial ( $p=0,044$ ), pero sin mejoría en la tróclea.

Por otro lado, se encontró una mejoría significativa en cuanto al espesor de la membrana sinovial (ambos disminuyeron en torno a  $-0,1\text{mm}$ ) en la primera fase del estudio (fase doble ciego que duró 6 meses). Tampoco se observaron cambios significativos entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes con inflamación articular (CS 20% y placebo 23,5%,  $p=0,767$ ). Llama la atención que los

pacientes con tratamiento concomitante con condroitín sulfato y AINEs (n=8) sí mostraron una disminución significativa del espesor de la membrana sinovial, así como una mejoría significativa del dolor comparándolos con el grupo placebo. En cuanto a los síntomas, no hubo diferencia significativa en los resultados obtenidos en la escala EVA y en el cuestionario WOMAC (total, para el dolor, rigidez y función). Tampoco en la calidad de vida (SF-36) en ningún punto del estudio. Además, todos los eventos adversos que hubo fueron leves y estaban distribuidos homogéneamente. Los autores concluyen, que los resultados van en la misma línea que otros estudios previos, y que sí sugieren un componente S/DMOAD del condroitín sulfato.

En cuanto a la glucosamina, en 2014 se publica un estudio (48) de 24 semanas de duración para testar la eficacia del clorhidrato de glucosamina. Se trata de un estudio doble ciego que incluía a 201 participantes con dolor de leve a moderado en ambas rodillas según la subescala WOMAC para el dolor. Los resultados no mostraron beneficios estructurales en la artrosis de rodilla para el clorhidrato de glucosamina (1500mg/día) al comparar el grupo de estudio con el grupo placebo. Esto se debió, por un lado, a que no disminuía la excreción urinaria de CTX-CII (un metabolito del anabolismo del cartílago articular), y por otro, que no había un menor estrechamiento del espacio articular ni una mejoría de otros aspectos relacionados con la degeneración articular en la artrosis objetivados con imagen por resonancia magnética. Pese a que estos resultados no son favorables, van en la misma línea que las publicaciones analizadas hasta el momento, en las que no se apoya la eficacia del clorhidrato de glucosamina.

Sin embargo, esto varía en el caso del sulfato de glucosamina, como se puede apreciar en un metanálisis publicado en 2010 (49). El propósito del estudio era medir la eficacia en cuanto a su potencial condroprotector en el tratamiento diario con sulfato de glucosamina y condroitín sulfato en pacientes con artrosis de rodilla. Para ello, se escogieron 6 estudios que incluían 1.502 casos, 2 de ellos basados en el estudio del sulfato de glucosamina y otros 4 en el del efecto del condroitín sulfato en el enlentecimiento del estrechamiento del espacio articular. Se utilizaron modelos para comprobar la homogeneidad entre los estudios. Las bases de datos incluían *The MEDLINE database* y *The Cochrane Controlled Trials Register*. Al cabo de un año, el sulfato de glucosamina no mostraba un efecto beneficioso significativo (SMD 0.078, 95% CI -0.116 to -0.273, P = 0.429). Sin embargo, tras tres años, sí mostraba un efecto entre pequeño y moderado para disminuir el estrechamiento del espacio articular (SMD 0.432, 95% CI 0.235-0.628, P < 0.001). El mismo fenómeno fue observado para el condroitín sulfato, con un efecto protector pequeño pero significativo tras 2 años de tratamiento (SMD 0.261, 95% CI 0.131-0.392, P < 0.001). En este metanálisis se concluye que los datos analizados de los ensayos seleccionados muestran que tanto el sulfato de glucosamina (1200mg/día/3años) como el condroitín sulfato (800mg/día/2años) podrían disminuir la progresión radiológica de la artrosis de la rodilla.

Todos estos hallazgos se corroboran en una revisión del 2015 (50) En ella se comparó el potencial efecto condroprotector, traducido en preservar el cartílago de la rodilla y retrasar la progresión de la artrosis, de 12 tratamientos: glucosamina oral, condroitín, AINEs, ácidos grasos

poliinsaturados, S-adenosylmetionina, fracciones no saponificables de aguacate y soja, metilsulfonylmetano; vitaminas C, D y E; inyecciones de ácido hialurónico intraarticular y plasma rico en plaquetas (PRP). Los hallazgos tenían un nivel de evidencia 2. Tras analizar los 13 estudios seleccionados, se llegó a la conclusión de que el condroitín sulfato mostraba una reducción de la pérdida del cartílago menor que placebo en 3 de 4 estudios. En cambio, 2 de 3 de los ensayos identificados para la glucosamina, mostraban una menor pérdida de cartílago. El mismo resultado se vio solo en 1 de 3 estudios sobre el ácido hialurónico comparado con placebo. Ninguno de los estudios sobre el resto de sustancias, entre las que se incluían los AINEs, mostraba una mejoría en cuanto a la pérdida de cartílago comparado con placebo. Por todo ello, los autores concluyen que para los pacientes con riesgo de desarrollar artrosis, el uso de glucosamina y condroitín sulfato puede proteger el cartílago articular y ralentizar la progresión de la enfermedad.

Otro punto de vista para analizar el efecto S/DMOAD de estos agentes es el cambio en los niveles de alguna de las sustancias relacionadas con la patogénesis de la artrosis. En primer lugar, se ha estudiado su potencial efecto antiinflamatorio al ser capaz de disminuir los niveles de Proteína C-Reactiva de manera significativa (51). Esto se ha demostrado en un estudio retrospectivo con una muestra de 9.947 pacientes que tomaban distintos tipos de suplementos dietéticos, entre los que se encontraban el condroitín sulfato y las sales de glucosamina. Los resultados mostraron una reducción significativa de la Proteína C Reactiva (PCR) en aquéllos que tomaban regularmente condroitín sulfato (22%, 95% intervalo de confianza: 8, 33), o glucosamina (17%, 95% intervalo de confianza: 7, 26) (51). Los hallazgos se han confirmado en un ensayo de 2015 (52) randomizado, doble ciego, con dos grupos de pacientes. El primero (n=18) recibió 1200mg/día de condroitín sulfato más 1500mg/día de clorhidrato de glucosamina durante 28 días y el segundo (n=18) placebo. Los resultados muestran una concentración de la PCR un 23% menor en el grupo que recibió el tratamiento combinado comparada con placebo. Los autores concluyen que la glucosamina y el condroitín pueden disminuir la inflamación sistémica. Estos hallazgos van en la misma dirección que algunos estudios previos que incluso sugieren un potencial papel preventivo de cancer colorrectal (53) y pulmonar (54) si se usan de manera combinada. En cualquier caso, en todos estos estudios se insta a la realización de nuevos estudios para confirmar estos resultados.

Además, se ha estudiado su efecto en los índices de leptina, que parece jugar un papel importante en la patofisiología de la artrosis. En un estudio realizado en 2013 (55) de 12 semanas de duración, los pacientes se dividieron en dos grupos, siendo el grupo 1 (n=19) tratado con un programa de ejercicios, mientras que el grupo 2 (n=18) recibió sulfato de glucosamina (1.500mg/día). Al final del estudio, ambos grupos mostraban una mejoría significativa en los niveles de leptina en las rodillas afectas de gonartrosis, dolor, discapacidad, fuerza muscular y capacidad funcional, sin manifestar una diferencia significativa entre ambos grupos. Es menester añadir que en el momento de inicio, los niveles de leptina solo se correlacionaban con dos variables: el Índice de Masa Corporal, lo que apunta que el IMC es un factor de riesgo para el desarrollo de artrosis, y el tiempo de duración de la enfermedad. Los

resultados de este estudio preliminar revelaron que tanto la glucosamina como el ejercicio por sí mismo son adecuados para prevenir los cambios estructurales y aliviar los síntomas de la artrosis. Además, se establece una posible diana terapéutica, la disminución de los niveles de leptina, que se asocian claramente con el desarrollo de la enfermedad. Esta mejoría en cuanto a la combinación de estrategias terapéuticas también se vio en un estudio de 2011 (56), cuyos resultados demostraron que el ejercicio y la pérdida de peso mejoran la capacidad funcional de las mujeres con artrosis de rodilla. Asimismo, el tipo de dieta y un suplemento dietético, compuesto por 1.500 mg de clorhidrato de glucosamina y 1.200mg de condroitín sulfato, proporcionan un beneficio sobreañadido.

Otro de los estudios que aborda el tema desde el mismo punto de vista, fue el publicado en 2013 por Mattiello-Svertzut et al (57). Se trató de un estudio doble ciego y randomizado en el que se vio una reducción del colágeno tipo I en los pacientes tratados con glucosamina, vs placebo e ibuprofeno (con 5, 6 y 7 pacientes en cada grupo). Asimismo, se determinó que la glucosamina en combinación con el ejercicio físico, previene la acumulación de AGE/RAGE (7 pacientes en cada uno de los grupos) en el musculo de pacientes con artrosis que realizan ejercicio. Los AGEs (Advanced Glycation End products por sus siglas en inglés) son productos de degradación cuyo depósito aumenta con la edad, aumentando la rigidez del tejido conectivo perimuscular. De hecho, se asocian con numerosas patologías relacionadas con el envejecimiento, como la aterosclerosis. Por ello, los hallazgos comentados sugieren que sí se produce una remodelación de la articulación al fortalecer la matriz extracelular alrededor de las fibras musculares tras 12 semanas de tratamiento. No se vio este efecto para los otros dos grupos de tratamiento.

En las Tablas 7-10 se puede ver una relación de los hallazgos y limitaciones de las principales publicaciones incluídas en esta revisión.

**Tabla 7. Resumen de los resultados de las revisiones sistemáticas seleccionadas sobre la eficacia en el tratamiento de la artrosis de rodilla de la glucosamina y/o el condroitín sulfato comparados con placebo y/o con control positivo.**

Revisiones	N	Tratamiento	Efecto principal analizado	Hallazgos	Comentarios/Limitaciones	Efectos adversos.
<b>Cochrane Review 2013 Sing et al (33)</b>	43	CS (n=4.962) Control (n=4.148)	Eficacia clínica en el tratamiento sintomático de la artrosis.	El CS +/- GS muestran un pequeño beneficio sintomático en el tratamiento de la artrosis, incluso en los estudios de alta calidad. El CS mejora la calidad de vida según el índice de Lequesne (dolor, función y discapacidad). La evidencia persiste en los estudios por Intención de Tratar (ITT).	No significación estadística si n>200 o si no tienen financiación privada. Heterogeneidad en la calidad de los estudios (en muchos casos muy baja, por ello recomiendan mejorar la calidad de los estudios).	Leves
<b>Cochrane Review 2005 Towheed et al. (34)</b>	25	SG o CHG Dosis usual: 500-1.500mg/d N=	Eficacia clínica en el tratamiento sintomático de la artrosis.	El SG (concretamente la preparación de Rottafarm) es mejor que placebo en la mejoría del dolor y función, tanto en los estudios de alta calidad como en los de baja. En cambio, los resultados sobre los estudios de buena calidad que utilizan la preparación que no fuese la de Rottafarm no muestran mejoría en la escala WOMAC. No superioridad para la glucosamina en general, tanto en los estudios de alta como en los de baja calidad.	Alta heterogeneidad en estos casos. Superioridad de una preparación de una farmacéutica privada, lo que puede hacer pensar en un sesgo en este aspecto.	Sin efectos secundarios.
<b>Gallagher et al 2015 (50)</b>	13		Potencial efecto S/DMOAD en el tratamiento de la artrosis.	2/3 estudios muestran una menor pérdida de cartílago para la glucosamina. 3/4 estudios muestran lo mismo para el CS.	Ninguna de las otras sustancias analizadas muestra potencial DMOAD. Pocos estudios analizados para CS y glucosamina.	No reportan

**Tabla 8. Resumen de los resultados de los metanálisis seleccionados sobre la eficacia en el tratamiento de la artrosis de rodilla de la glucosamina y/o el condroitín sulfato comparados con placebo y/o con control positivo.**

Metanálisis	Número de ensayos analizado	VARIABLES analizadas	Hallazgos	Comentarios /limitaciones	Efectos adversos
<b>Wu et al 2013 (35)</b>	19 3.159 ptes	Eficacia clínica (Índice de Lequesne) <sup>a</sup>	CHG: inefectivo SG: posible efecto DMOAD a partir de 6m de tratamiento. Inconcluyente en cuanto a su papel para la disminución del dolor.	Alta heterogeneidad para algunos de los hallazgos. Tamaño del efecto pequeño.	Leves.
<b>Wandel et al 2010 (39)</b>	10 3803 ptes	Eficacia clínica (EVA) <sup>a</sup>	No se debe financiar ni recomendar el uso de CS ni glucosamina para el tratamiento de la artrosis.	Grandes críticas en cuanto a su diseño . No se aceptan las conclusiones.	Leves.
<b>Lee et al 2010 (49)</b>	6 1.502 ptes	Potencial efecto S/DMOAD (RNM) <sup>a</sup>	Tanto GS como CS podrían disminuir la progresión radiológica de la artrosis.	Homogeneidad de los estudios. Pocos estudios seleccionados. Hallazgos significativos tras largo tiempo de seguimiento (3 años).	No refiere.
<sup>a</sup> Variables primarias en el estudio correspondiente					

**Tabla 9. Resumen de los resultados de los ensayos clínicos seleccionados sobre la eficacia para el alivio sintomático del dolor por gonartrosis de la glucosamina y/o el condroitín sulfato comparados con placebo y/o con control positivo.**

	N	JADAD	TIEMPO Seguimiento	TRATAMIENTO	ESCALAS UTILIZADAS.			HALLAZGOS	COMENTARIOS	EFECTOS ADVERSOS
					EVA	WOMAC	OTRAS			
<b>Möller et al 2010 (32)</b>	129	4	3 meses	- CS 800mg/día (n=64) - Placebo (n=65)	1ia <sup>a</sup>	-	Lequesne PASI SF-36	El CS demuestra ser superior a placebo para el tratamiento del dolor de la gonartrosis. Mejoría en la función física y en la calidad de vida. Uso de rescate (paracetamol) similar en ambos grupos.	Correlación con los hallazgos <i>in vitro</i> al mejorar la psoriasis (NF-kB dependiente). Útil en la artrosis si hay patologías que se exacerban con los AINEs.	31 por grupo. Todos leves
<b>Selvan et al 2012 (36)</b>	82	5	3 meses Rev: cada 30d	- GS 500mg/d (n=43) - GS 500mg/d + AINE (n=39)	2ia	Dolor <sup>a</sup> Rigidez Función Global	-	El GS es útil para la mejoría del dolor, la rigidez y la función física, pero con un mayor tiempo de tratamiento. Dado su perfil de respuesta, posee un efecto DMOAD.	Podría ser útil para disminuir las necesidades de AINEs a largo plazo. Al principio, actúan los AINEs, después se potencia su efecto con la GS.	Escasos y leves.
<b>GAIT (37) Daniel et al 2006</b>	1583	5	24 semanas Rev: 4, 8, 16 y 24 semanas.	- CHG 1500 mg/d - CS 1.200mg/d - CHG + CS - Celecoxib 200mg/d - Placebo	Si ↓10%	Global <sup>a</sup> ↓20%	Lequesne SF-36 OMERACT- OARSI	La combinación de glucosamina y condroitín sulfato puede tener alguna eficacia en pacientes con síntomas de moderados a severos. Se demuestra la eficacia, mucho más rápida, para el celecoxib.	Índice de respuesta a placebo muy alto para el grupo general. Los resultados deben ser confirmados en otros ensayos.	3 casos relacionados Todos leves.
<b>MOVES Hochberg et al 2015 (41)</b>	606	5	24 semanas Rev: 4, 8, 16 y 24 semanas	- CS 400mg/d + CHG 500mg/d (n=306) - Celecoxib 200mg/d (n=299)	Sí	Dolor <sup>a</sup> Rigidez Función Global	Lequesne EuroQoL-50 OMERACT- OARSI	CS+GS es no inferior al celecoxib tras 6 meses de tratamiento en cuanto al dolor, la rigidez, la función, la inflamación y el derrame en aquellos pacientes con dolor de moderado a severo por artrosis en la rodilla. Se recomienda su uso en el tratamiento de la artrosis. Poseen cierto efecto DMOAD.	Dosis pequeña de celecoxib (200mg) que puede haber limitado su eficacia y eventos adversos. Promoción por empresa privada. Potencia pequeña por ser un estudio de no inferioridad analizado con un test de superioridad.	Escasos y leves.
<b>Nakasone et al 2011 (44)</b>	32	4	16 semanas Rev: 4, 8, 12 y 16 semanas	- GS 1.200mg/d + CS 60mg/d + suplemento dietético (n=16) - Placebo (n=16)	-	JKOM <sup>a,b</sup>	Biomarcadores (C2C y HA)	GS+CS es potencialmente efectivo en el alivio sintomático. La mejoría del perfil de ciertos marcadores abogan por su efecto DMOAD.	Muestra pequeña. Es necesario realizar más estudios de duración y muestra más grandes.	Leves: 8 vs 6 en placebo.
<b>Kanzaki et al 2012 (45)</b>	39	3	16 semanas Rev: 4, 8, 12 y 16 semanas	- GS 1.200mg/d + CS 60mg/d + suplemento dietético (n=20) - Placebo (n=19)	-	JKOM <sup>a,b</sup>	Biomarcadores (C2C y HA)	GH+CS es superior a placebo en el alivio sintomático de la artrosis.	Disminución de biomarcadores, pero no estadísticamente significativo. No mejoría de la inflamación, no se le adjudica efecto DMOAD.	Leves y escasos. Iguales en cada grupo

<sup>a</sup> Variables primarias en el estudio correspondiente

<sup>b</sup> Escala JKOM: adaptación japonesa para las subescalas WOMAC: Dolor, Rigidez, Función, Global

**Tabla 10. Resumen de los resultados de los ensayos clínicos seleccionados sobre la eficacia para el potencial efecto S/DMOAD en la artrosis de rodilla de la glucosamina y/o el condroitín sulfato comparados con placebo y/o con control positivo.**

	N	JADAD	TIEMPO Seguimiento	TRATAMIENTO	PRUEBAS OBJETIVAS.	HALLAZGOS	COMENTARIOS	EFFECTOS ADVERSOS
<b>Wildi et al 2011 (47)</b>	69	5	12 meses Rev: 6m y 12 m.	- CS 800mg al día durante 12m (n=35) - Placebo durante 6m + CS 800mg/d durante otros 6m 8n=34)	RNM <sup>a</sup> EVA WOMAC SF-36	Se sugiere un efecto DMOAD para el CS al objetivar con RMI una mejoría en el volumen del cartilago a los 6 meses de tratamiento y mantenido a los 6 meses . Se vio una potente efecto antiinflamatorio al combinar CS+AINES (n=8).	Limitaciones en el análisis multivariable, difícil extrapolar un efecto global significativo.	Escasos y leves.
<b>Kent et al 2014 (48)</b>	201	4	24 semanas	- CHG 1.200mg/d (n=98) - Placebo (n=103)	RNM <sup>a</sup> CTX-II <sup>a</sup> WOMAC	No se observan cambios positivos estructurales. No hay mejoría del deterioro del cartilago ni de las lesiones óseas. No hay disminución del CTX-II urinario. No se adjudica un efecto DMOAD para la GH.	Los autores dan amplia validez a los resultados por ser una muestra representativa y por el alto cumplimiento.	-
<b>Durmus et al 2012 (55)</b>	37	3		- Programa de ejercicios (n=19) - SG 1.500mg/día (n=18)	Leptina en rodilla <sup>a</sup> (ELISA)	Glucosamina y ejercicio juntos o por separado alivian los síntomas y tienen un potencial DMOAD en la artrosis.	Se establece leptina como potencial diana terapéutica. Tamaño muestral reducido.	No reportan
<b>Matiello et al 2013 (56)</b>		3		- Glucosamina (n=21) - Ibuprofeno (n= 23) - Placebo (n=21)	RAGE <sup>a</sup> Colageno Capilaridad	Glucosamina sí tiene un potencial efecto DMOAD al actuar en la matriz extracelular del músculo disminuyendo el nivel AGE/RAGE.	Todos los grupos realizaron un programa específico de ejercicios.	Escasos leves.

<sup>a</sup> Variables primarias en el estudio correspondiente

# DISCUSIÓN

---

La artrosis es uno de los problemas artríticos más discapacitantes y prevalentes en la población mayor de 60 años (2). Debido a esto y a la complejidad de su patogénesis y de su manejo, la artrosis se ha convertido en una importante materia de estudio y polémica en el mundo científico. Actualmente, está claramente definida como una enfermedad de la articulación sinovial completa puesto que afecta al cartílago, al hueso subcondral y a la membrana sinovial, produciendo alteraciones metabólicas y estructurales propias conforme la enfermedad se desarrolla. Dichas alteraciones pueden ser sistémicas o locales, y desarrollarse con mayor agresividad o predisposición en alguna articulación en función de una serie de factores de riesgo (obesidad, sedentarismo, sobreuso de la articulación...) (1).

Todo esto hace del manejo de la artrosis algo complejo. Por un lado, se trata de una enfermedad muy limitante que afecta mayoritariamente a una población anciana (1), muy susceptible a los efectos secundarios de los fármacos. Por otro lado, las características de la enfermedad sostienen la idea de que existen numerosas estrategias terapéuticas para abordarla. De hecho, la mayoría de las guías abogan por una combinación de métodos no farmacológicos, que se centrarían en muchos casos en el cambio de los factores de riesgo, con el uso de fármacos para el control de síntomas. En este aspecto, clásicamente se ha recomendado el paracetamol y los AINEs. Sin embargo, ninguno de ellos modifica el curso de la enfermedad, y es bien conocida la iatrogenia de los AINEs, sobre todo en la población anciana, la más afectada por la enfermedad (9).

Por tanto, es imperativo establecer nuevas herramientas terapéuticas que sí puedan mejorar el curso de la enfermedad, que tengan un mejor perfil de seguridad y a la vez, una eficacia similar a los métodos que han demostrado ser útiles. Dentro de dichas opciones, están los glucosaminglucanos como el condroitín sulfato y la glucosamina. Ambos son componentes naturales del cartílago y están considerados como *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis* (SYSADOA, el acrónimo del nombre en inglés) (9). Además, también se ha propuesto su potencial como modificadores de la enfermedad (S/DMOAD por sus siglas en inglés *Disease-Modifying Osteoarthritis Action Drugs*) (6) o efecto condroprotector. Esto se sostendría en dos hechos fundamentales: el perfil de respuesta clínica (41) y su capacidad para alterar las lesiones propias en la articulación (50).

La importancia de este último hecho es que el efecto S/DMOAD supondría una optimización de la eficacia del tratamiento analgésico, sin tener que aumentar dosis del mismo a largo plazo para mantener el alivio de los síntomas (36). Es decir, muchas veces no se consigue controlar la enfermedad con la analgesia básica, como el paracetamol. En ese caso, es conveniente recurrir a los AINEs, que sí que influyen directamente en el mecanismo de la enfermedad al aliviar la inflamación, pero esto no es suficiente para alterar su curso, como se ha visto en una de las revisiones comentadas (50). Igualmente, poseen un perfil de seguridad muy comprometido y todavía más en el caso de la población anciana, la más afectada por la enfermedad. El siguiente escalón serían los opiáceos como el tramadol (9). Sin embargo, según la revisión consultada, el tramadol mejora solo 8,5 puntos el dolor (31). Este valor es

muy similar o incluso inferior a muchos de los observados en los ensayos de esta revisión para la glucosamina y el condroitín sulfato. Se deduce, por tanto, que la eficacia y seguridad del tratamiento clásico analgésico es limitado en el tiempo y al tipo de paciente y que son necesarias estrategias complementarias para optimizar su uso.

Por todos estos motivos, se ha realizado esta revisión. Los resultados (Tablas 7-11) han demostrado que las 2 revisiones (33), (34) seleccionadas determinan que el condroitín sulfato y las sales de glucosamina muestran eficacia en el alivio sintomático de la artrosis. En cuanto a los 2 metanálisis, o bien los resultados muestran ineficacia (39) o son inconcluyentes (35) para el alivio sintomático. De las guías clínicas consultadas, solo una de ellas (30) se muestra favorable en cuanto a sus uso. Sin embargo, los 6 ensayos clínicos (32), (36), (37), (41), (44), (45) revisados determinaron que la combinación de condroitín sulfato y glucosamina era superior a placebo o equivalente a AINE en el tratamiento sintomático de la artrosis. Aunque todos ellos presentaban ciertas limitaciones como comentaremos más adelante. Asimismo, el perfil de respuesta a largo plazo (36), (37), (41) y la mejoría de ciertos marcadores en 1 de 2 de estos estudios que los analizan como variable secundaria (44) abogan por el potencial efecto S/DMOAD de estas sustancias. Dicho efecto se ha demostrado tanto en el metanálisis que abordaban el tema como objetivo primario, (49), como de manera secundaria (35) y en la única revisión que analiza como variable primaria el efecto condroprotector (50). También ha quedado demostrado con métodos objetivos en 3 de los 4 artículos seleccionados (1 para el condroitín (47) y 2 (55), (56) para el sulfato de glucosamina). Asimismo, se ha visto eficacia en la disminución de marcadores de la inflamación en 2 ensayos clínicos consultados (51) , (52). En todos los estudios seleccionados se observó un perfil de seguridad muy bueno, sin ningún evento adverso grave atribuible a ninguna de las sustancias analizadas.

**Tabla 11 . Resumen de los resultados hallados en las diferentes publicaciones seleccionadas.**

Publicaciones seleccionadas	Variable primaria				Evidencia significativa	N Total
	Mejoría sintomática.		Efecto condroprotector.			
	Evidencia significativa	N	Evidencia significativa	N		
<b>Revisiones.</b>	2	2	1	2	3	4
<b>Metanálisis.</b>	0	2	2	2	2	4
<b>Ensayos clínicos.</b>	6	6	5	6	11	12
<b>Guías terapéuticas.</b>	1	4	0	1	1	5
<b>Total</b>	9	14	6	7	17	25

En concreto, es fundamental comentar con detalle los hallazgos clínicos del estudio MOVES (41), en el que se demostró que la combinación de condroitín sulfato e clorhidrato de glucosamina en artrosis de rodilla reduce de forma clínicamente relevante el dolor (al menos un 50,1%), la incapacidad funcional (45,55%), la rigidez (46,9%), la inflamación (53%) y el derrame articular (56%). Los autores sugieren que la combinación de ambos tiene una eficacia similar al celecoxib en reducir el dolor, la rigidez, la limitación funcional y el derrame e inflamación articulares tras 6 meses de tratamiento en pacientes con

dolor artrósico en la rodilla, todo ello con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, este estudio presenta ciertas limitaciones en cuanto a su diseño. En primer lugar, está promocionado por una empresa farmacéutica. Es la gran excepción que se ha hecho en esta revisión a la hora de incluir un estudio financiado por una empresa privada. Las razones son varias: pretende investigar los hallazgos del estudio GAIT (37) con un diseño similar, tiene un tamaño muestral bastante grande, una valoración alta en la escala de JADAD y es multicéntrico y multidisciplinar. Pese a todo, es cierto que el contraste de hipótesis es incongruente con la conclusión de “no inferioridad” a la que llegan los autores, que también puede deducirse a priori por los resultados obtenidos. Esto hace que los hallazgos pierdan potencia y credibilidad y que el estudio sea de difícil interpretación, bien por su diseño o bien por no estar bien explicado. Del mismo modo, ha sido cuestionado por diversos facultativos debido a que no utiliza un placebo para el grupo control. Sin embargo, el control que utiliza es un control positivo que ya demostró su superioridad respecto placebo en estudios anteriores, como el mencionado GAIT (37). Finalmente, también ha sido criticado porque su muestra consta de pacientes muy seleccionados. La mayoría de los pacientes mostraban dolor moderado-severo, los que habían demostrado responder en el GAIT. Por ello, era lógico ampliar la muestra de estos pacientes para comprobar si los resultados de ese estudio eran ciertos para un tamaño muestral mayor. Se pueden ver más limitaciones que sustentan las reservas en cuanto a su utilización. En primer lugar, son considerados productos “Over The Counter” (OTC por sus siglas en inglés) o suplementos dietéticos en los Estados Unidos o Japón, lo que dificulta la homogeneidad en las dosis, la prescripción adecuada, la cuantificación de sus efectos y consumo etc. Sin embargo, en Europa, donde hay mucha más tradición en su uso, sí son considerados como fármacos de prescripción sanitaria. Esta dualidad fomenta las reservas de algunos de los facultativos y asociaciones para recomendar su uso categóricamente. De hecho, su uso fuera de Europa no está muy extendido, lo que tampoco ayuda a la familiarización con su prescripción y a la comprobación de su eficacia en la práctica clínica. También parece haber algún tipo de discordancia entre los resultados obtenidos en ensayos clínicos y la respuesta observada por parte de los facultativos en la práctica clínica, siendo menor en este último caso. Esto se podría explicar de la misma manera que los resultados obtenidos en el estudio GAIT\_(37), en el que la población en la que se ha demostrado eficacia es en el grupo con un grado moderado-alto de artrosis y solo para la combinación de clorhidrato de glucosamina y condroitín sulfato. Por ello, sería conveniente ajustar las indicaciones del tratamiento según el tipo de paciente y el grado de artrosis, de manera que se optimicen los resultados del mismo.

Por otro lado, es necesario tener en cuenta el alto grado de heterogeneidad en cuanto a calidad y resultados de los artículos, como refieren los propios metanálisis y revisiones que los comparan (34) (35) (39) . Esto prácticamente imposibilita un posicionamiento claro respecto a la cuestión que nos atañe. Es más, en algunos casos el resultado cambia según el tipo de filtro que se aplique a los artículos analizados, como se refleja en el metanálisis de Towsheed et al de 2005 (34). En él se demuestra que si se ajustan los artículos a los de alta calidad, la glucosamina en general no es efectiva. Sin embargo, sí que se demuestra eficacia para el sulfato de glucosamina, tanto si se consideran los estudios de baja

calidad como si no. Esto nos da seguridad en cuanto a que se demuestra eficacia para el sulfato de glucosamina en el alivio sintomático de la artrosis, pero no para el clorhidrato de glucosamina. Además, estos resultados van en contra de los obtenidos en los dos estudios de mayor calidad incluidos, el GAIT (37) y el MOVES (41), en los que sí hay eficacia significativa en pacientes tratados específicamente con condroitín sulfato combinado con clorhidrato de glucosamina.

En otros casos, la muestra es demasiado pequeña (44) (45), así como el tamaño del efecto. Se puede considerar que en muchos casos este último no difiere de manera significativa en relación con los fármacos cuya eficacia en el tratamiento para la artrosis está ampliamente aceptada. Es el caso del efecto del tramadol (31) (8,5 puntos de repuesta para el dolor) o el celecoxib en el estudio GAIT (10 puntos sobre placebo de respuesta para el dolor en el grupo general vs 24,9 puntos de respuesta para la combinación clorhidrato de glucosamina y condroitín sulfato sobre placebo en el subgrupo de dolor moderado-grave). Sin embargo, dentro de los aspectos de eficacia clínica, no solo es importante la cuantificación del dolor, sino también el de la funcionalidad. Esto es vital, ya que la artrosis es una de las dolencias que más disminuyen la calidad de vida de los pacientes. Diversos estudios también han demostrado significación estadística al respecto. Sin embargo, los amplios intervalos de confianza que se muestran, en la mayoría de los estudios analizados, la poca relevancia clínica, o la discordancia de resultados (siendo los resultados significativamente positivos en algunas escalas pero en otras no) podrían explicar la poca confianza que los estudios favorables en cuanto al uso del condroitín sulfato y de las sales de glucosamina suscitan.

Aun con todo, se ha de tener en cuenta que la eficacia de estos productos se mide utilizando escalas e índices que tratan de darle un cariz objetivo a síntomas que son claramente subjetivos a la percepción y vivencia del paciente. Es muy difícil cuantificar la mejoría de variables tan abstractas como el dolor, la calidad de vida, la funcionalidad, la rigidez (42)... Esto podría dar una explicación coherente a los resultados tan variables y con intervalos de confianza tan amplios vistos, no solo para los glucosaminoglucanos, sino también para otros fármacos de elección en el tratamiento sintomático como los AINEs. Igualmente, se han visto limitados márgenes de respuesta al comparar con placebo (37). Esto hace que pese a que en muchos estudios, revisiones y metanálisis sí que haya evidencia estadísticamente significativa en cuanto a su eficacia, esta no sea suficiente como para considerarla clínicamente relevante. Este fenómeno se ha repetido en diversos estudios como en la actualización de la OARSI de 2014 (9) en el que se les atribuye “un efecto pequeño y dispar” desde el GAIT (37). La explicación estriba en que los pacientes con síntomas leves-moderados tienen una mejor respuesta a placebo de la esperada, lo que estrecha mucho el beneficio obtenido con cualquier tratamiento.

Otro indicio para sustentar la eficacia *in vivo* de estos compuestos, es su probada eficacia *in vitro*. De hecho, es esto lo que inspiró en un primer momento el entusiasmo por su uso terapéutico. Sin embargo, la baja biodisponibilidad (12) hace que la dosis que llegue a la articulación sea mucho menor que la que ha demostrado eficacia en los distintos ensayos. De hecho, muchas de las investigaciones *in vitro* se han desarrollado utilizando dosis de glucosamina y condroitín sulfato mucho mayores de las que probablemente se puedan conseguir en plasma con la administración oral del fármaco. Varios autores

han propuesto que las dosis terapéuticas usadas no permiten la identificación de algunos de los mecanismos de acción de la glucosamina, como la síntesis de proteoglicanos (58). En consecuencia, la extrapolación de los datos *in vitro* a la situación *in vivo* debería realizarse con mucha precaución. Pese a ello, hay estudios que demuestran la correlación *in vivo-in vitro* de los efectos. Un caso concreto es el publicado en un artículo que estudia el efecto del condroitín sulfato en los síntomas de la artrosis y en un tipo concreto de psoriasis plantar (32). El hecho de comprobar la eficacia en este tipo de dolencia cutánea en concreto tiene una importante relevancia en cuanto al mecanismo de acción del condroitín sulfato. Si recordamos, en este estudio se demuestra su eficacia frente a un tipo de psoriasis que está relacionado con la activación del NF-kB, y que también se relaciona con la cascada inflamatoria de la artrosis. Esto aboga por la correlación *in vitro-in vivo* del condroitín sulfato en cuanto a sus mecanismos de acción, ya que diversos estudios *in vivo* han demostrado su capacidad para inhibir la translocación nuclear del NF-kB en los condrocitos y en los sinoviocitos. Asimismo, en el estudio se demostró su eficacia en cuanto a la reducción del dolor en distintas subescalas, demostrando significación estadística, como en otros estudios. También se ha visto una correlación entre el mecanismo de acción y su efecto sintomático al ser capaz de disminuir los niveles de leptina a la vez que diversos síntomas (55).

Asimismo, es fundamental, en cuanto al potencial terapéutico de estos fármacos o suplementos dietéticos, su capacidad para modificar el curso de la enfermedad (efecto S/DMOAD o condroprotector). Es importante señalar que distintos hallazgos clínicos comentados sugieren que la única explicación para los mismos es que ciertamente sí tengan cierto componente condroprotector. Es decir, en la mayoría de los estudios favorables se ve un efecto progresivamente mayor conforme el estudio avanza, alcanzando en la mayoría de los casos la significancia estadística al final del estudio o al menos, pasadas las 12 semanas de tratamiento o más (37), (41). Todo esto sugiere, y así lo indican los propios autores del estudio, que el sulfato de glucosamina tiene algún tipo de efecto como agente modificador de la enfermedad (S/DMOAD). Esto se deduciría de cómo el grupo tratado con sulfato de glucosamina alcanza poco a poco un mayor tamaño de efecto. Se podría interpretar que, en el grupo tratado con la combinación de sulfato de glucosamina y algún AINE, la eficacia del tratamiento descansa en el efecto antiinflamatorio de tipo inmediato propio de los AINEs. Mientras que, tanto como en este grupo como en el grupo tratado con sulfato de glucosamina, la eficacia transcurrido cierto tiempo (3 meses o más) descansaría en el efecto del sulfato de glucosamina. Por ello, podemos deducir que el tratamiento a largo plazo con el sulfato de glucosamina puede reducir la dependencia de AINEs y ralentizar la progresión de la enfermedad. De esta manera, se consigue reducir los efectos secundarios de los AINEs y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este perfil de respuesta en el que se consigue poco a poco un tamaño de respuesta mayor hasta alcanzar la significación estadística es lo que sostiene su efecto S/DMOAD y lo que haría tan útil su utilización.

Dados estos hallazgos, sería conveniente tratar de objetivar este efecto sugerido clínicamente, lo que resulta difícil debido a que hasta hace poco no se habían determinado marcadores bioquímicos que se correlacionasen con el estado evolutivo de la enfermedad. Por ello, se ha recurrido a las pruebas de imagen disponibles. Clásicamente, se ha usado la radiología simple para establecer la progresión de

la artrosis, pero ya han sido comentadas sus limitaciones. Pese a ello, sí que se refiere un efecto positivo en cuanto a la reducción del espacio articular tanto para el condroitín sulfato como para el sulfato de glucosamina en las dos revisiones de la CDSR (33), (34) objetivada con radiología simple de la articulación afectada. Sin embargo, hoy en día la superioridad de la RNM en cuanto al diagnóstico y la detección de cambios mínimos a corto plazo en los tejidos blandos, así como la universalización de su uso, han supuesto una revolución en la valoración de estos fármacos. Por ello, la información de la que se ha podido disponer ha resultado muy valiosa y encamina la dirección hacia la que podrían ir los próximos estudios. En el ensayo escogido y analizado (30) solo se evalúa la eficacia del condroitín sulfato, resultando positiva en cuanto a diferentes signos radiológicos. Es importante destacar que a los 6 meses de tratamiento se puede ver una mejoría de signos más precoces de la enfermedad como la disminución significativa del espesor de la membrana sinovial, con persistencia en el segundo control a los 12 meses, lo que se corresponde a 6 meses libres de tratamiento. Asimismo, en este punto de los 6 meses libre de tratamiento se observa una disminución de la afectación ósea. Estos hechos defienden la hipótesis de que el condroitín sulfato posee un efecto S/DMOAD al ser capaz de producir alteraciones positivas, esta vez objetivadas mediante un método de obtención de imagen directo. Además, estas alteraciones progresan y son mayores incluso tiempo después de suspender el tratamiento. Por otro lado, no se objetivó una disminución del dolor y de la sinovitis excepto en aquéllos pacientes a los que se les permitió mantener su tratamiento con AINEs de base. Este hecho también aboga por la idea de que el efecto precoz de los AINEs permitiría el alivio temprano de los síntomas producidos por la sinovitis, y que su combinación con algún SYSADOA (en este caso el condroitín sulfato) mantendría la eficacia de los tratamientos utilizados en niveles óptimos sin tener que recurrir a una mayor dosis de AINEs. Por otro lado, se corrobora en otro estudio (47) el mantenimiento de los efectos pasado un tiempo después de haber suspendido el tratamiento. La única explicación para estos hechos es que son sustancias que actúan alterando el curso de la enfermedad. Por ello, cuando la historia natural de la enfermedad ha sido lo suficientemente alterada, el efecto terapéutico se hace significativo.

Sin embargo, el otro ensayo incluido en el que se evalúa con RNM la eficacia de estas sustancias, concretamente del clorhidrato de glucosamina (48), no le atribuye a ésta un potencial efecto S/DMOAD. Esto va en consonancia con los resultados hallados en esta revisión para el clorhidrato de glucosamina en concreto, a la que en general no se le atribuye eficacia o es menor que para el sulfato de glucosamina, pese a los hallazgos del GAIT. Además, la revisión de *The Lancet* (6) no le atribuye ningún efecto S/DMOAD a ninguno de los dos compuestos. Sin embargo, en la revisión sobre este posible efecto atribuible hasta a 13 compuestos analizados, los únicos que sí demostraron un potencial efecto S/DMOAD fueron precisamente la glucosamina en general y el condroitín sulfato. Asimismo, los estudios (55), (56), (51) seleccionados a propósito de los cambios *in vitro* de biomarcadores relacionados con la artrosis (la leptina, el índice AGE/RAGE y la PCR) sí que respaldan estos hechos, puesto que disminuyen ambos y en el caso del estudio sobre la leptina, los hallazgos se acompañan de un alivio sintomático objetivado con distintas escalas.

Es decir, pese a los resultados favorables que se demuestran en la mayoría de las publicaciones seleccionadas, la validez de su eficacia clínica está en constante debate. Ser considerados como suplementos alimenticios en muchos países, no tener un rango alto de biodisponibilidad, el pequeño margen de eficacia sin relevancia clínica, la heterogeneidad de los resultados en los estudios realizados y la calidad cuestionable de muchos de ellos, han contribuido a que muchas guías se vean abocadas a no recomendar su uso para el manejo de la artrosis.

## *CONCLUSIONES.*

---

El condroitín sulfato y las sales de glucosamina pueden considerarse como una herramienta más para el tratamiento de la artrosis, con una eficacia discreta y un alto perfil de seguridad, a tener en cuenta por los facultativos en el tratamiento de la artrosis en pacientes donde la toma de AINE pueda comportar problemas de seguridad.

Su administración conjunta a largo plazo, ha mostrado un aumento de la eficacia para reducir el dolor, la rigidez y mejorar la capacidad funcional en algunos pacientes. Asimismo la mejoría es más notable en pacientes con una afectación moderada-grave que con una afectación leve.

El perfil de respuesta a largo plazo sugiere un potencial efecto condroprotector, corroborado por estudios que utilizan métodos objetivos para evaluarlo, como la RNM y distintos biomarcadores.

Debido a las limitaciones detectadas en algunos estudios, es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones de mayor calidad, con un mayor tamaño muestral y un tiempo de seguimiento más prolongado que permita confirmar estos hallazgos.

# SIGLAS Y ACRÓNIMOS

---

- AINE(s): Antiinflamatorio(s) No Estéreoideo(s)
- CDSR: *Cochrane Database Systematic Reviews*
- CHG: Clorhidrato de Glucosamina
- CS: Condroitín Sulfato
- EVA: Escala Visual Analógica
- RNM: Resonancia Nuclear Magnética
- SG: Sulfato de Glucosamina
- SYSADOA: *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis* (fármacos de acción lenta para los síntomas de la artrosis).
- S/DMOAD: *Structure Disease Modifying Osteoarthritis Action Drugs* (fármacos modificadores de la estructura de la enfermedad en la artrosis).
- WOMAC: *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index*.

# BIBLIOGRAFÍA

---

1. *Artrosis, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Alonso A .s.l. : Médica Panamericana, 2006. págs. 66-68.
2. *Proyecto EPISER 2000:Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población*. Carmona L et al. 2001. Revista Española de Reumatología. Volumen 28, págs. 18-25.
3. *Estudio ArtRoCad: evaluación de la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera. Presentación de resultados preliminares*. Sociedad Española de Reumatología. 01 de Enero de 2005. Revista Española de Reumatología.Vol. 32.
4. *Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors*. Felson DT et al. Octubre de 2000. Annals Internal Medicine. Vol. 1338:635-646,.
5. *Histología: Texto y Atlas color con biología celular y molecular*. Ross, Michael H. y Pawlina, Wojciech. Quinta Edición. Buenos Aires : Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009.
6. *Osteoarthritis*. Glyn-Jones S, Phil D, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. 03 de Marzo de 2015, The Lancet, págs. 1-12.
7. *Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis*. Lequesne, M., y otros. 1994, Journal Rheumatology, Vol. 21 (41) :65-71,.
8. *Guía Terapéutica: Actualización de la eficacia de condroitín sulfato y sulfato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis*. Abad Santos, F., Ochoa, D. y G., García Antonio. Junio de 2011. Actualidad en farmacología y terapéutica, Vol. 9 (2): 97-108,
9. *OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis*. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. 22 de Marzo de 2014, Osteoarthritis Cartilage, págs. 363-388.
10. *In vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents*. Bassleer C, HenrotinY, Franchimont P., 1992, Int J Tissue React., Vol. 14 (5):231-241.
11. *Informe de Utilización de medicamentos. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012*. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Enero de 2014.
12. *Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS*. Du Souich P et al. Junio de 2014, Pharmacol Ther., Vol. 142(3):362-374,.
13. *Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts*. Tat ST, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, et al. 2007, Arthritis Res Ther. 9(6).
14. *The biology of osteoarthritis*. Hamerman, D., 1989, N Engl J Med, Vol. 18. 320:1322-1330

15. *Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro.* Osteoarthritis Cartilage. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P., 1998, Osteoarthritis Cartilage, Vol. 6, 6:427-434.
16. *Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro.* Piperno M, Reboul P, Hellio Le Graverand MP, Peschard MJ, Anfeld M, Richard M, et al. 2000, Osteoarthritis Cartilage., Vol. 8, nº 3, págs. 207-212.
17. *Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes.* Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J, Herrero-Beaumont G. Abril de 2003, Osteoarthritis Cartilage, págs. 290-298.
18. *Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes.* Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernandez-Puente P, Mateos J, Montell E, Verges J, Blanco F. Diciembre de 2010, Arthritis Res Ther. 138.
19. *Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants.* Uitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J, Verhaar JA, Weinans H, van Osch GJ. 2006, Osteoarthritis Cartilage, págs. 250-257.
20. *10 mM glucosamine prevents activation of proADAMTS5 (aggrecanase-2) in transfected cells by interference with post-translational modification of furin.* McCulloch DR, Wylie JD, Longpre JM, Leduc R, Apte SS. 2010, Osteoarthritis Cartilage, págs. 455-463.
21. *Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants.* Uitterlinden EJ, Koevoet JL, Verkoelen CF, Bierma-Zeinstra SM, Jahr H, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Septiembre de 2008, BMC Musculoskelet Disord, pág. 120.
22. *Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine.* Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharen C. 1998, Biochem J., Vol. 335, 59-66,.
23. *Effect of glucosamine derivatives and uronic acids on the production of glycosaminoglycans by human sinovial cells and chondrocytes.* Igarashi M, Kaga I, Takamori Y, Sakamoto K, Miyazawa K, Nagaoka I. 2011, Int J MolMed, Vol 27 págs. 821-827.
24. *Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway.* . Gouze JN, Bianchi A, Becuwe P, Dauca M, Netter P, Magdalou J, Terlain B, Bordji K. 2002, FEBS Lett. Vol. 510, págs. 166-170.
25. *Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta.* Gouze JN, Gouze E, Popp MP, Bush ML, Dacanay EA, Kay JD, Levings PP, Patel KR, Saran JP, Watson RS, Ghivizzani SC. Agosto de 2006, Arthritis Res Ther, Vol. 173.
26. *The epigenetic effect of glucosamine and nuclear factor jappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes-implications for osteoarthritis.* Imagawa K, De Andrés MC, Hashimoto J, Pitt D, Itoi E, Goldring MB, Roach HI, et al. 2011, Biochem Biophys Res Commun, págs. 362-367.

27. *Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG*. Neyro Bilbao JL1, Cano Sánchez A2, Palacios Gil-Antuñano S3. 2011, Bilbao : Rev Osteoporosis Metab Miner, Vol. 3, págs. 105-112.
28. *Treatment of osteoarthritis of the knee. Evidence-based guideline 2nd edition*. . American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors . 2013.
29. *American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee*. Marc C. Hochberg, Roy D. Altman, Karine Toupin April, Maria Benkhalti, Gordon Guyatt, Jessie McGowan, Tanveer Towheed, Vivian Welch, George Wells, And Peter Tugwell. American College of Rheumatology, Abril de 2012, Arthritis Care and Research, Vol. 64, págs. 465-474.
30. *Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review*. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. 2011, Agency for Healthcare Research and Quality US Vol. 11.
31. *Tramadol for Osteoarthritis*. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. 2006, Cochrane Database Review Register.
32. *Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Möller I, Pérez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C, Doménech G, Herrero M et al. 2010, Osteoarthritis Cartilage.
33. *Chondroitin for osteoarthritis*. Singh J.A., Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell L. s.l. : Cochrane Database Systematic Review, 2015.
34. *Glucosamine therapy for treating osteoarthritis*. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades Tassos P, Shea B, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. 2005, Cochrane Database of Systematic Reviews.
35. *Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials*. Wu D, Huan Y, Gu Y, Fan W. 2013, Int J Clin Pract., págs. 584-94. 67(6):585-94.
36. *A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis*. Selvan T, Rajiah K, Nainar MS, Mathew EM. 2012 ScientificWorldJournal.
37. *Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis*. Daniel O, Clegg MD, Domenic J, Reda D, Crystal L, Harris D, Klein MA. 23 de febrero de 2006, The New England Journal of Medicine, Vol. 354.
38. *Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis*. Hall, HA. s.l. : Hall HA. Am Fam Physician, 1 de Diciembre de 2012, Am Fam Physician, 86(11):994-998.
39. *Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis*. Wandel S, Jün P, Tenda B, Nüesch E, Villiger PM, et al. 2010 Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland. BMJ Publishing Group Ltd.

40. *Glucosamine and chondroitin, alone or in combination, do not clinically improve knee or hip pain in osteoarthritis.* Groves, T. 2011, Report from BMJ post publication review meeting, Vol. 150.
41. *Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib.* Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, et al. 2015, Ann Rheum. Dis.
42. *Artrosis, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* Ariza R. 2006. Médica Panamericana. págs. 520-521.
43. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials.* Bhala M, Emberson J, Merhi A, et al. 2013, Lancet, Vol. 382, págs. 769-79.
44. *Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study.* Nakasone Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, Yamaguchi H. 5 de Septiembre de 2011, Exp Ther Med, págs. 893-899.
45. *Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Kanzaki N, Saito K, Maeda A, Kitagawa Y, Kiso Y, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamaguchi H. 2012, J Sci Food Agric, 92(4):862-9.
46. *Risk factors for magnetic resonance imaging-detected patellofemoral and tibiofemoral cartilage loss during a six-month period: the joints on glucosamine study.* Roemer FW et al. 6 de Junio de 2012, Arthritis Rheum., 64(6):1888-98.
47. *Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI.* Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, Abram F, et al. 2011, Ann Rheum Dis, págs. 982-89.
48. *Effect of Oral Glucosamine on Joint Structure in Individuals With Chronic Knee Pain.* Kent Kwok C, Frank W. Roemer, Michael J. Hannon, Carolyn E. Moore, John M. Jakicic,. 4, 2014 Arthritis & Rheumatology. Vol. 66, págs. 930-939.
49. *Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis.* Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song, GG. 30 de Enero de 2010, Rheumatol Int., 30(3):357-63.
50. *Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents.* Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI2, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. 27 de Marzo de 2015, The American journal of sports medicine, Vol. 43, págs. 734-44.
51. *Association between use of special dietary supplements and C-Reactive Concentrations.* D. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, Peters U, Rehm CD, White E., 2012, Am J Epidemiol., Vol. 176.

52. *Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans.* Navarro SL, White E, Kantor ED, Zhang Y, Rho J, Song X, Milne GL, Lampe PD, Lampe JW. 26 de Febrero de 2015, PLoS One, Vol. 10.
53. *Use of glucosamine and chondroitin supplements and risk of colorectal cancer.* Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Shen DD, Vaughan TL, White E. 6, Junio de 2013, Cancer Causes Control, Vol. 24, págs. 1137-46.
54. *Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort.* Brasky TM, Lampe JW, Slatore CG, White E. 9, Septiembre de 2011, Cancer Causes Control, Vol. 22, págs. 1333-42.
55. *Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum.* Durmus D, Gamze Alayli G, Aliyazicioglu Y, Buyukakincak O, Canturk F.
56. *Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program.* Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, Kerksick CM, Nassar E, Li R, Iosia M, Cooke M, Dugan K, Willoughby D, Soliah L, Kreider RB. 2011. Int Soc Sports Nutr, Vol. 8.
57. *Morphological adaptation of muscle collagen and receptor of advanced glycation end product (RAGE) in osteoarthritis patients with 12 weeks of resistance training: influence of anti-inflammatory or glucosamine treatment.* Mattiello-Sverzut AC, Petersen SG. 2013.
58. *Biggee BA, Blinn CM, McAlin Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness.* Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE, Nuite M, Silbert JE. 2006. Ann Rheum Dis., Vol. 65, 222-226

# *Anexos*

---

# Anexo 1.

Se adjuntan las principales escalas que se han utilizado en los estudios para analizar las variables de estudio.

## ESCALA WOMAC:

<b>TABLA I. Cuestionario de Womac</b>					
<b>APARTADO A. Pregunta: ¿Cuánto dolor tiene?</b>	<i>Ninguno</i>	<i>Poco</i>	<i>Bastante</i>	<i>Mucho</i>	<i>Muchísimo</i>
Al andar por terreno llano	<input type="checkbox"/>				
Al subir y bajar escaleras	<input type="checkbox"/>				
Por la noche en la cama	<input type="checkbox"/>				
Al estar sentado y tumbado	<input type="checkbox"/>				
Al estar de pie	<input type="checkbox"/>				
Total	<input type="checkbox"/>				
<b>APARTADO B. Pregunta: ¿Cuánta rigidez nota?</b>	<i>Ninguno</i>	<i>Poco</i>	<i>Bastante</i>	<i>Mucho</i>	<i>Muchísimo</i>
Después de despertarse por la mañana	<input type="checkbox"/>				
Durante el resto del día	<input type="checkbox"/>				
Total	<input type="checkbox"/>				
<b>APARTADO C. Pregunta: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?</b>	<i>Ninguno</i>	<i>Poco</i>	<i>Bastante</i>	<i>Mucho</i>	<i>Muchísimo</i>
Bajar escaleras	<input type="checkbox"/>				
Subir escaleras	<input type="checkbox"/>				
Levantarse después de estar sentado	<input type="checkbox"/>				
Estar de pie	<input type="checkbox"/>				
Agacharse para coger algo del suelo	<input type="checkbox"/>				
Andar por un terreno llano	<input type="checkbox"/>				
Entrar y salir del coche	<input type="checkbox"/>				
Ir de compras	<input type="checkbox"/>				
Ponerse las medias o los calcetines	<input type="checkbox"/>				
Levantarse de la cama	<input type="checkbox"/>				
Quitarse las medias o los calcetines	<input type="checkbox"/>				
Estar tumbado en la cama	<input type="checkbox"/>				
Entrar y salir de la ducha/bañera	<input type="checkbox"/>				
Estar sentado	<input type="checkbox"/>				
Sentarse y levantarse del retrete	<input type="checkbox"/>				
Hacer tareas domésticas pesadas	<input type="checkbox"/>				
Hacer tareas domésticas livianas	<input type="checkbox"/>				
Total	<input type="checkbox"/>				

## ÍNDICE DE LEQUESNE

Subescalas	Items	Puntos asignados	Puntos del paciente
<b>Dolor</b>	Durante el descanso nocturno		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo al moverse o ciertas posiciones</li> </ul>	1	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sin moverse</li> </ul>	2	
	Duración de la rigidez matinal o dolor al levantarse		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos de 15 min</li> </ul>	1	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 minutos o mas</li> </ul>	2	
	Permanecer parado durante 30 minutos aumenta el dolor	1	
	Dolor al caminar o pasear		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo despues de caminar alguna distancia</li> </ul>	1	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Al comenar a caminar.</li> </ul>	2	
	Dolor al levantarse de la posición sentada sin la ayuda de las manos.	1	
<b>Máxima distancia caminada</b>	Más de 1km per limitada	1	
	Aproximadamente 1km (cerca de 15 min)	2	
	De 500-900m (cerca de 8-15mi)	3	
	De 300-500m	4	
	De 100-300m	5	
	Menos de 100m	6	
	Caminando con un bastón o muleta	+1	
	Caminando con dos bastones o muletas.	+2	
<b>Actividades de la vida diaria</b>	¿Puede subir un piso de la escalera?	0-2	
	¿Puede bajar un piso de la escalera?	0-2	
	¿Puede agacharse en cuclillas?	0-2	
	¿Puede caminar sobre un suelo en mal estado?	0-2	

## Escala SF-36

Escala de salud	Contenido resumido del ítem	Media (DE)	Distribución porcentual de ítems					
			1	2	3	4	5	6
Función física (FF)	Actividades intensas tales como correr, levantar objetos pesados (FF1)	1,91 (0,87)	40,8	26,0	32,7	--	--	--
	Actividades moderadas tales como mover una mesa, trapear, lavar (FF2)	2,36 (0,82)	21,5	30,7	57,7	--	--	--
	Levantar o llevar bolsas de compras (FF3)	2,55 (0,73)	14,0	16,0	69,8	--	--	--
	Subir varios pisos por una escalera (FF4)	2,40 (0,80)	19,0	21,7	59,0	--	--	--
	Subir un piso por una escalera (FF5)	2,74 (0,59)	5,5	12,7	81,0	--	--	--
	Agacharse, arrodillarse o ponerse de cuclillas (FF6)	2,40 (0,82)	20,8	17,4	61,5	--	--	--
	Caminar más de un kilómetro (FF7)	2,59 (0,73)	13,4	13,9	72,4	--	--	--
	Caminar medio kilómetro (FF8)	2,71 (0,65)	8,6	10,1	80,7	--	--	--
	Caminar cien metros (FF9)	2,86 (0,47)	3,5	6,0	90,1	--	--	--
	Bañarse o vestirse (FF10)	2,89 (0,41)	2,6	5,8	91,4	--	--	--
Desempeño físico (DF)	Menor tiempo dedicado al trabajo u otras actividades (DF1)	1,59 (0,50)	41,0	58,8	--	--	--	--
	Hacer menos actividades de las que hubiera querido hacer (DF2)	1,51 (0,50)	48,9	51,1	--	--	--	--
	Limitación en el tipo de trabajo o actividades (DF3)	1,54 (0,50)	46,4	53,6	--	--	--	--
	Dificultades para hacer el trabajo u otras actividades (DF4)	1,52 (0,50)	47,8	52,2	--	--	--	--
Dolor físico (DL)	Intensidad del dolor físico (DL1)	4,07 (1,67)	6,4	18,0	21,7	10,1	16,9	26,8
	Interferencia del dolor físico para el trabajo diario (DL2)	4,08 (1,57)	6,1	13,4	15,7	21,2	17,9	25,6
Salud general (SG)	Su salud es: excelente, muy buena, buena, regular, mala (SG1)	3,24 (1,17)	4,8	32,1	29,1	34,3	9,8	--
	Me parece que me enfermo más fácil que otras personas (SG2)	3,89 (1,45)	10,7	8,1	11,9	14,9	53,4	--
	Estoy tan sano como cualquiera (SG3)	3,56 (1,47)	12,6	14,7	9,9	25,0	36,9	--
	Creo que mi salud va a empeorar (SG4)	3,92 (1,41)	7,9	8,9	15,5	11,6	54,7	--
	Mi salud es excelente (SG5)	3,41 (1,47)	14,9	16,2	8,4	30,1	29,6	--
Vitalidad (VT)	Sentirse lleno de vitalidad (VT1)	4,35 (1,59)	5,8	7,9	18,5	9,6	26,1	31,4
	Tener mucha energía (VT2)	4,15 (1,62)	6,8	10,1	20,2	10,2	25,6	26,4
	Sentirse agotado (VT3)	4,16 (1,50)	6,1	8,9	11,1	32,4	16,0	24,8
	Sentirse cansado (VT4)	3,88 (1,40)	6,3	10,4	15,0	35,9	16,5	14,2
Función social (FS)	Frecuencia de problemas de salud que interfieren con actividades sociales (FS1)	3,83 (1,34)	8,4	10,2	18,0	16,5	46,8	--
	Tiempo que problemas de salud interfieren con actividades sociales (FS2)	3,55 (1,34)	9,8	12,6	26,3	15,7	35,7	--
Desempeño emocional (DE)	Menor tiempo para actividades por problemas emocionales (DE1)	1,57 (0,50)	42,6	57,4	--	--	--	--
	Hacer menos actividades por problemas emocionales (DE2)	1,52 (0,50)	47,6	52,4	--	--	--	--
	Menor cuidado en actividades por problemas emocionales (DE3)	1,66 (0,47)	31,7	68,3	--	--	--	--
Salud mental (SM)	Ha estado muy nervioso (SM1)	4,01 (1,66)	10,4	11,2	9,8	25,6	18,0	24,3
	Sentirse con el ánimo decaído (SM2)	4,57 (1,63)	7,4	6,8	6,6	21,5	13,4	43,8
	Sentirse tranquilo y sereno (SM3)	4,13 (1,65)	7,8	9,8	19,5	9,1	27,1	26,0
	Sentirse desanimado y triste (SM4)	4,17 (1,52)	6,8	8,8	9,4	31,6	18,3	24,5
	Sentirse feliz (SM5)	4,20 (1,62)	7,4	8,4	18,7	13,1	23,3	28,4
Cambio de salud	Calificación del estado de salud comparado con el de hace 1 año (CT)	3,07 (1,09)	8,4	16,5	45,3	17,4	12,1	--

Tabla 1. Contenido del cuestionario de calidad de vida SF-36 por ítems

## ESCALAS DEL ESTADO DE SALUD E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS BAJOS Y ALTOS. ENCUESTA DE SALUD SF-36

Conceptos	No. de preguntas	Significado de los resultados	
		Bajo	Alto
Función física	10	Mucha limitación para realizar todas las actividades físicas incluyendo bañarse o vestirse debido a la salud	Realiza todo tipo de actividades físicas, incluyendo las más vigorosas, sin limitantes debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy severo y extremadamente limitante	Ausencia de dolor o limitaciones debido a dolor
Salud general	5	Evalúa la salud personal como mala y cree que probablemente empeorará	Evalúa la salud personal como excelente
Vitalidad	4	Cansancio y agotamiento todo el tiempo	Lleno de entusiasmo y energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia frecuente y extrema con las actividades sociales normales debido a problemas físicos y emocionales	Realiza actividades sociales normales sin interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias como resultado de problemas emocionales
Salud mental	5	Sensación de nerviosismo y depresión todo el tiempo	Sensación de paz, felicidad y calma todo el tiempo
Transición de salud notificada	1	Cree que su salud es mucho mejor ahora que hace un año	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año

Nota: traducción adaptada y modificada de The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36).<sup>10</sup>

## Anexo 2

En el que se incluyen los resultados detallados de algunos de los artículos incluidos.

Tabla 1. Resultados de la eficacia del condroitín sulfato comparado con placebo placebo en el tratamiento de la artrosis según Singh Jasvinder et al 2013. (33)					
Variable	Resultado	Nivel de evidencia	Riesgo sesgos	Heterogeneidad	
EVA para el dolor (<6m) N=8	10 % menos dolor que placebo (0,06-015), <sup>a, b</sup> NNT= 5 (3-8) <sup>a</sup>	Bajo	Alto	Alta	
EVA para el dolor (>6m) N= 6	9% menos dolor que placebo (0,05-0,18%) <sup>a</sup>	Bajo	Alto	Alta	
WOMAC subescala del dolor N= 2	6% más de pacientes con una reducción >= 20% del dolor (0,01-0,11) <sup>a</sup>	Alto	Bajo	Baja	
Índice Lequesne N=7	8% menor que placebo a los 6m (0,05-0,12) <sup>a, b</sup>	Moderado	Incierto	Moderada	
Pérdida de espacio articular N= 2	4,7% menor que placebo (0,02-0,08) <sup>a</sup>	Alto	Bajo	Baja	
<sup>a</sup> Límite inferior y superior para un Intervalo de confianza del 95% y un valor de p<0,05.					
<sup>b</sup> Resultados que mostraron relevancia clínica además de estadística.					

Tabla 2. Resultados de la eficacia del condroitín sulfato solo o combinado con glucosamina vs placebo o control positivo en el tratamiento de la artrosis según Singh Jasvinder et al 2013. (33)					
Variable	N	Resultado	Nivel de evidencia	Riesgo sesgos	Heterogeneidad
EVA para el dolor	17	10 % (0,05-014) <sup>a</sup> NNT= 4 (3-6) <sup>a</sup>	Bajo	Alto	Alta
WOMAC subescala función física	2	1% mejor comparada con placebo o control positivo (0,03-0,06) <sup>a</sup>	Moderado	Bajo	Moderada
Índice Lequesne	7	8% menor que placebo o control positivo a los 6m (0,04-012) <sup>a</sup>	Moderado	incierto	Moderada
<sup>a</sup> Límite inferior y superior para un Intervalo de confianza del 95% y un valor de p<0,05.					

**Tabla 3. Resumen de resultados para la subescala WOMAC para el dolor según el ensayo controlado aleatorizado de Selvan et al, publicado en 2012. (36)**

	Punto de inicio	Semana 4	Semana 12
<b>Grupo A</b>	16,83 +/- 1,68	17,5+/-0,93	
<b>Grupo B</b>	18,17+/-1,84	13,3+/- 2,54	
<b>Diferencia A-B</b>	1,34 (2,12-0,56)	4,20 (3,33-5,08)	5,37 (4,97-5,78)
<b>t-value (p&lt;0,01)</b>	3,42*	9,66*	26,67*
Hay evidencia estadísticamente significativa en cuanto al dolor entre el grupo A y B (p<0,01; IC 95%)*			

**Tabla 4. Resumen de resultados para la subescala WOMAC para la rigidez según el ensayo controlado aleatorizado de Selvan et al, publicado en 2012. (36)**

	Punto de inicio	Semana 4	Semana 12	Diferencia máxima
<b>Grupo A</b>	6,37+/- 0,69	6,25+/-0,49	4,00+/-0,30	2,37+/-0,69*
<b>Grupo B</b>	6,64+/-0,95	4,89+/-0,64	1,76+/-0,62	4,87+/-0,62*
<b>Diferencia A-B</b>	0,26 (0,64-0,09)	1,35 (1,10-1,16)	2,23 (2,21-2,44)	
<b>t-value (p&lt;0,01)</b>	1,44**	10,69*	21,33*	
Hay evidencia estadísticamente significativamente en cuanto a la rigidez (p<0,01; IC 95%)* No significación estadística. IC 95%**				

**Tabla 5. Resumen de resultados para la subescala WOMAC para la funcionalidad según el ensayo controlado aleatorizado de Selvan et al, publicado en 2012. (36)**

	Punto de inicio	Semana 4	Semana 12	Diferencia máxima
<b>Grupo A</b>	24,51+/-2,17	29,25+/-3,43** (dif)	16,02+/-1,14*	8,84+/-2,93 * (highly)
<b>Grupo B</b>	25,58+/-2,37	21,69+/-2,36*	7,83+/-1,86	17,76+/-1,86* (highly)
<b>Diferencia A-B</b>	1,08 (2,08-0,07)	7,56 (1,83-16,96)	8,20 (7,51-8,89)	
<b>t-value (p&lt;0,01)</b>	2,13**	1,62**	23,74*	
Hay evidencia estadísticamente significativamente en cuanto a la rigidez (p<0,01; IC 95%)* No significación estadística. IC 95%**				

**Tabla 6. Resumen de resultados para la escala WOMAC total según el ensayo controlado aleatorizado de Selvan et al, publicado en 2012. (36)**

	Punto de inicio	Semana 4	Semana 12	Diferencia máxima
<b>Grupo A</b>	47,65+/-3,69	48,09+/-3,69**	30,58+/-1,41	17,06+/-4,54*
<b>Grupo B</b>	50,76+/-3,88	39,64+/-4,31*	14,79+/-3,16	35,97+/-4,24
<b>Diferencia A-B</b>	3,12 (4,79-1,45)	8,45 (6-91-9,99)	15,79 (14,68-16,89)	
<b>t-value (p&lt;0,01)</b>	3,71*	10,98*	18,70*	
Hay evidencia estadísticamente significativamente en cuanto a la rigidez (p<0,01; IC 95%)* No significación estadística. IC 95%**				

**Tabla 7. Detalle sobre el porcentaje de respuesta para el tratamiento del condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina vs celecoxib para la artrosis de rodilla según los resultados del ensayo clínico randomizado publicado en 2015 por Hochberg et al. (41)**

<b>Reacciones adversas</b>		<b>CS/GS</b>	<b>Celecoxib</b>
<b>Al menos una</b>		51,0% (155/304)	50,5% (151/299)
<b>Serías</b>	<b>Total</b>	2,3% (7/304)	3,3% (20/299)
	Definitivamente relacionadas	-	1Dermatitis alérgica
	Posiblemente relacionadas	-	1Mareo
	Probablemente relacionadas	HP gastritis y reacción alérgica	1Dermatitis psoriasiforme
	Improbable o no relacionadas	12	

**Tabla 8. Media de los cambios de los resultados en la escala JKMO (incluyendo las 4 subescalas y los datos agregados) y EVA para el dolor durante las 16 semanas de intervención en el grupo tratamiento y en el grupo placebo (n=16 en cada caso) (44)**

		Scores <sup>a</sup>				
Subescala	Grupo	Línea de Base	Sem. 4	Sem. 8	Sem. 12	Sem. 16
<b>EVA para el dolor</b>	Test	53.3±14.4	44.9±16.8	32.2±19.1 <sup>c</sup>	29.8±21.2 <sup>c</sup>	22.6±22.9 <sup>b</sup>
	Placebo	47.2±15.2	43.4±15.9	36.9±20.9	25.2±22.3	20.0±25.0
<b>Dolor/rigidez</b>	Test	20.9±4.2	17.3±2.8 <sup>c</sup>	15.8±3.5 <sup>c</sup>	16.0±4.3 <sup>c</sup>	13.4±4.0 <sup>c</sup>
	Placebo	18.7±4.9	16.8±5.4	16.8±5.9	15.2±5.9 <sup>c</sup>	14.3±5.6 <sup>c</sup>
<b>Condiciones de vida diaria</b>	Test	19.4±4.8	16.1±3.1 <sup>c</sup>	14.4±2.4 <sup>c</sup>	14.8±5.6 <sup>c</sup>	13.5±3.9 <sup>c</sup>
	Placebo	17.2±5.6	15.6±5.6	15.1±5.6 <sup>b</sup>	13.7±5.3 <sup>c</sup>	13.3±4.9 <sup>c</sup>
<b>Actividades generales</b>	Test	11.0±3.5	8.3±2.1 <sup>c</sup>	8.3±2.1 <sup>c</sup>	8.8±3.7 <sup>c</sup>	8.2±2.8 <sup>c</sup>
	Placebo	9.3±2.6	8.1±2.1 <sup>b</sup>	8.4±3.2	7.9±2.4 <sup>b</sup>	7.8±2.8 <sup>b</sup>
<b>Condiciones de salud</b>	Test	4.6±1.3	4.2±0.8	4.4±1.1	4.1±1.2	3.7±1.2 <sup>b</sup>
	Placebo	4.1±1.2	4.3±1.4	4.0±1.0	3.6±1.0	3.7±1.6
<b>Síntomas agregados.</b>	Test	55.9±10.9	45.9±5.3 <sup>c</sup>	42.9±5.8 <sup>c</sup>	43.6±12.7 <sup>c</sup>	38.8±13.2 <sup>c</sup>
	Placebo	49.3±12.4	44.8±11.8	44.3±14.0 <sup>b</sup>	40.4±13.0 <sup>c</sup>	39.0±13.2 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Los valores son expresados con el valor medio ± SD. <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01 comparando con la línea de base (test t-Student's para datos apareados).

**Tabla 9. Media de los cambios de los resultados de las tres subescalas EVA para el dolor durante las 16 semanas de intervención en el grupo tratamiento y en el grupo placebo (n=16 en cada caso) (44)**

		Scores <sup>a</sup>				
Subescala	Grupo	Línea e Base	Sem. 4	Sem. 8	Sem. 12	Sem. 16
<b>Dolor en reposo</b>	Test	31.1±27.1	14.9±15.6 <sup>b</sup>	15.6±19.0	15.7±19.3 <sup>c</sup>	12.3±22.1 <sup>c</sup>
	Placebo	16.3±21.2	12.4±16.6	12.2±14.5	10.6±16.8	13.1±25.2
<b>Dolor caminando</b>	Test	59.0±14.9	34.1±19.3 <sup>b</sup>	27.4±19.6 <sup>b</sup>	26.6±21.7 <sup>b</sup>	17.7±19.8 <sup>b</sup>
	Placebo	43.3±20.7	34.9±24.6	29.9±21.8	22.1±28.6	21.9±32.5
<b>Dolor escaleras</b>	Test	66.2±13.3	44.2±16.8 <sup>b</sup>	30.7±20.8 <sup>b</sup>	31.5±24.1 <sup>b</sup>	24.7±25.1 <sup>b</sup>
	Placebo	51.3±22.5	45.1±26.9	34.6±25.9	26.5±29.9	24.4±32.4

<sup>a</sup>Los valores son expresados con el valor medio ± SD. <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01 comparando con la línea de base (test t-Student's para datos apareados).

**Tabla 10. Media de los cambios en los niveles del C2C, un biomarcador de degradación del CII, y del HA, un biomarcador de la sinovitis durante las 16 semanas de intervención en el grupo tratamiento y en el grupo placebo (n=16 en cada caso) (44)**

		Scores <sup>a</sup>			
Biomarcador	Grupo	Línea de Base	Sem. 8	Sem. 12	Sem. 16
<b>C2C</b>	Test	212.0±39.6)	196.8±21.0 (-7)	198.2±27.7 (-7)	190.3±35.8 (10)
	Placebo	188.8±33.7	193.3±25.2 (2)	200.4±29.3 (6)	198.1±31.0 (5)
<b>HA</b>	Test	46.5±42.1	36.4±24.8 (-12)	35.6±19.7 (-23)	35.1±26.2 (-25)
	Placebo	26.6±12.3	29.0±12.5 (9)	28.3±10.2 (6)	28.0±13.9 (5)

<sup>a</sup>Los valores son expresados con el valor medio ± SD y entre paréntesis el cambio respecto a la línea de base en porcentaje.

**Tabla 1. Resumen de las estrategias terapéuticas que han mostrado un potencial efecto DMOAD. (6)**

	HALLAZGOS	COMENTARIOS
<b>Modificación de los hábitos de vida</b>		
<b>Perdida de peso, ejercicio (fuerza y capacidad aeróbica).</b>	Mejoría de los síntomas y reducción del riesgo de artrosis sintomática.  LA RMI y los marcadores bioquímicos avalan la modificación estructural.	Potencial papel como estrategia primaria de prevención.
<b>Modificaciones quirúrgicas biomecánicas de la articulación.</b>		
<b>Osteotomía parietal (para corregir el ángulo mecánico o la orientación del acetábulo).</b>	Técnica establecida para la mejoría de los síntomas a la vez que se podría preservar la articulación.	Se ha sugerido una potencial capacidad de regeneración del cartílago aplicando estas técnicas.
<b>Desbridamiento de las lesiones del compartimento femoroacetabular.</b>	Mejoría sintomática sustancial durante unos 5 años.	Solo se han hallado pequeños estudios de cohorte; no se ha mostrado al modificación estructural a largo plazo; necesidad de ensayos controlados y randomizados.
<b>Districción articular.</b>	Alivio sintomático sustancial con evidencia de regeneración del cartílago.	Es la que más evidencia ha mostrado en cuanto a la posible regeneración del cartílago posterior.
<b>Técnicas quirúrgicas regenerativas.</b>		
<b>Microfracturas del hueso subcondral.</b>	Pequeña mejoría en el dolor y defecto de relleno.	Se produce mecánicamente fibrocartílago, de menor calidad que el cartílago hialino.
<b>Terapias celulares (implantación de condrocitos autólogos)</b>	Pequeña mejoría en el dolor y defecto de relleno.	Podría producir una reparación más duradera del tejido que la microfractura, pero se necesitan más tejidos, y son muy caros de reproducir.
<b>Estrategias farmacológicas para la degradación del cartílago</b>		
<b>Glucosamina y condroitín</b> <b>Ácido hialurónico.</b>	Metanálisis no muestran mejoría sintomática o estructural por encima de placebo.	Resultados conflictivos según los estudios.
<b>Doxiciclina</b>	Modificación estructural pero no sintomática.	Limitada por los efectos secundarios.
<b>FGF-18 (intrarticular).</b>	Modificación estructural pero no sintomática.	No se han mostrado hallazgos primarios en la medición del cambio estructural en el compartimento medial.
<b>Estrategias farmacológicas para la remodelación del hueso.</b>		
<b>Ranelato de estroncio</b>	Mejoría sintomática y estructural.	Limitada por los efectos secundarios.

