

# Nota Farmacológica

## Glucosamina en el tratamiento de la artrosis

La artrosis es una enfermedad degenerativa del cartílago articular que afecta a casi el 50 % de los mayores de 65 años<sup>1</sup>. Del total de afectados, aproximadamente un 20 % desarrollarán síntomas como rigidez articular, dolor e impotencia funcional. Esta enfermedad es responsable del 30 % de las visitas al médico general en adultos mayores y la segunda causa de discapacidad en ancianos luego de la enfermedad cardiovascular. Representa además una causa importante de ausentismo laboral.

El sitio clave del daño es el cartílago articular, donde se produce una degeneración progresiva asociada a una inflamación crónica que causa rigidez y dolor. No se conoce con exactitud la causa del deterioro articular pero se han identificado ciertos factores predisponentes tales como la edad avanzada y la obesidad.

El tratamiento clásico se ha dirigido a mejorar los síntomas, utilizando generalmente drogas antiinflamatorias como los AINES y otras medidas importantes: control de peso, ejercicio, kinesioterapia y tratamientos locales con capsicina e infiltraciones con corticoides. Estas medidas son efectivas en controlar el dolor a mediano pla-

zo pero la terapia crónica con AINES puede provocar efectos adversos gastrointestinales y renales que limitan su utilización.

En los últimos años han aparecido fármacos que actúan a nivel del cartílago, interactuando con componentes como los proteoglicanos e interfiriendo con los mecanismos oxidativos dependientes de radicales libres, que se cree estarían relacionados con el estado de inflamación y degeneración crónica. Entre ellos se encuentra el Sulfato de Glucosamina, compuesto derivado de la glucosamina que es un componente normal del cartílago y del líquido articular. Este fármaco se postula como un modificador de la enfermedad, ya que interfiere con los mecanismos degenerativos mencionados anteriormente y podría alterar el pronóstico a largo plazo además de aliviar los síntomas.

La evidencia sobre este compuesto ha ido incrementándose, y actualmente existen tres revisiones sistemáticas publicadas y un ensayo clínico de tres años de seguimiento que aportan datos a favor de la eficacia de 1500 mg diarios de este fármaco. Estos cuatro trabajos se resumen en la siguiente tabla.

Estudio	Intervención	Número de pacientes (número de estudios)	Tiempo de seguimiento	Puntos finales	Resultado (valor e IC)
Towheed et al. (Metanálisis)	Glucosamina vs. Aines o placebo en artrosis de rodilla o cadera	992 (16)	6 semanas	Dolor y limitación funcional <sup>1</sup>	Eficacia leve a moderada en disminuir el dolor (0,8 IC 0,5 a 1,4) <sup>2</sup> NS para limitación funcional
Mc Alindon et al. (Metanálisis)	Glucosamina o condroitín vs. placebo en artrosis de rodilla o cadera	540 (15)	Por lo menos 4 semanas	Dolor y limitación funcional <sup>1</sup>	Eficacia leve a moderada de glucosamina (0,44 IC 0,24 a 0,64) <sup>3</sup>
Richy et al. (Metanálisis)	Glucosamina o condroitín vs. Aines o placebo en artrosis de rodilla o cadera	1775 (15)	Por lo menos 4 semanas	Cambio en el ancho del espacio articular <sup>4</sup> Dolor y limitación funcional <sup>1</sup>	Eficacia leve a moderada de glucosamina (0,41 IC 0,21 a 0,60) <sup>3</sup>
Reginster et al. (ECCR)	Glucosamina vs. placebo en artrosis de rodilla	212	3 años	Cambio en el ancho del espacio articular <sup>4</sup> Dolor, rigidez y limitación funcional <sup>1</sup>	RA 44% vs 60 % RR 0,7 (0,3-0,9) RRA 16 % NNT 6 Eficacia leve a moderada (0,32IC 0,05 0,59) <sup>3</sup>

ECCR=Ensayo clínico controlado y aleatorizado

NS=No significativo

IC=Intervalo de confianza

RA=Riesgo absoluto

RR=Riesgo relativo

RRA=Reducción de riesgo absoluto

NNT=Número necesario a tratar

1- Evaluados mediante escalas validadas

2- Los resultados se reportaron en este trabajo como una diferencia de eficacia entre intervenciones.

0=sin diferencia

0,5=eficacia leve

1= eficacia moderada

1,5= eficacia importante

3- Se reporta la eficacia como tamaño de efecto

0=efecto igual a placebo

0,2=efecto leve

0,5= efecto moderado

0,8=efecto importante

Ambos metanálisis encontraron dificultades metodológicas en los trabajos que evaluaron condroitín por lo que es dificultosa la interpretación de los resultados relacionados a este fármaco (no se los incluyen en la tabla)

4- Se lo utilizó como medida de cambio estructural articular. El punto de corte para una reducción significativa era 0,3 mm.

En los tres metanálisis<sup>2-3-4</sup> se obtuvieron resultados similares en relación a la eficacia de la glucosamina; resultó leve o a lo sumo moderadamente mejor que los Aines o el placebo para controlar el dolor, la rigidez articular y mejorar la función global. Es conveniente considerar sin embargo que en la mayoría de los estudios se permitían Aines de rescate, por lo que la eficacia para disminuir el dolor y mejorar la función articular es difícil de evaluar. Cabe destacar también que los trabajos que evaluaron condroitín (otro compuesto utilizado frecuentemente y que proviene del cartílago articular) incluyeron escasos pacientes y en la mayoría se detectaron importantes fallas metodológicas que impiden extraer conclusiones válidas

En el 2001 se publicó en el Lancet<sup>5</sup> un ensayo clínico que evaluó a 212 pacientes mayores de 50 años con artrosis de rodilla aleatorizados a recibir sulfato de glucosamina versus placebo, con tres años de seguimiento. Este estudio es importante porque hasta ese momento sólo se contaba con datos de pocas semanas de seguimiento. El punto final primario fue el ancho promedio del espacio articular en el compartimiento medial de la rodilla, que utilizaron como medida de cambio estructural de la articulación. Se tomó como límite de reducción significativa del espacio articular los 0,3 mm. Otro punto final fue el cambio en escalas de dolor, rigidez y limitación funcional, ítems evaluados al comienzo de estudio, al año y a los tres años.

Al final del estudio el promedio de disminución del espacio articular del grupo glucosamina no fue significativo mientras que los asignados a placebo presentaron una disminución promedio a los tres años de 0,31 mm (IC -0,48 a -0,13).

Tratar con 1500 mg diarios de glucosamina por tres años resultó en una reducción de riesgo absoluto de estrechamiento del espacio articular de un 16% y sería necesario tratar a 6 pacientes durante tres años para prevenir una disminución significativa del espacio articular (NNT 6).

Los pacientes asignados a glucosamina tuvieron una mejoría leve a moderada en los síntomas a los tres años y los que recibieron placebo no presentaron cambios en relación a las escalas basales. No hubo diferencias en las escalas de rigidez y los dos grupos consumieron la misma cantidad de Aines de rescate. Tampoco hubo diferencias en relación a los efectos adversos y estos fueron leves y no claramente relacionados al tratamiento. Los autores concluyeron que el tratamiento con glucosamina a largo plazo puede prevenir los cambios estructurales relacionados a la artrosis de rodilla y mejorar en forma significativa los síntomas.

El metanálisis más reciente<sup>4</sup> fue publicado en Julio de este año e incluyó 15 estudios que evaluaron la eficacia en controlar los síntomas y en modificar la estructura articular tanto de glucosamina como del condroitín. Esta revisión encontró que el tratamiento con glucosamina tuvo un efecto modificador del cartílago articular significativo comparado con placebo, no así el condroitín. También los tratados con glucosamina mejoraron los síntomas en relación al placebo (ver tabla).

De acuerdo a la información que aportan estos cuatro trabajos la glucosamina puede considerarse una opción válida y segura para el tratamiento sintomático de los pacientes con artrosis, y existiría también un efecto modificador de la arquitectura articular, aunque

todavía no queda claro la utilidad de este parámetro en la evaluación de la eficacia del tratamiento. No es posible afirmar lo mismo sobre el condroitín; se requieren estudios con más cantidad de pacientes, mayor tiempo de seguimiento y mejor calidad metodológica para extraer conclusiones sobre esta droga.

Si bien estos trabajos muestran que la glucosamina mejoró los scores de síntomas, los cambios fueron en el mejor de los casos moderados y no resulta claro todavía cuál es la traducción clínica real de esta diferencia.

Además debemos tener en cuenta que el tratamiento con glucosamina es más caro que utilizar algunos AINES; el costo mensual aproximado de un tratamiento con 1500 mg diarios de glucosamina es de \$57, cuatro veces más caro que el paracetamol y casi dos veces más que el ibuprofeno a dosis adecuadas. Otro punto a considerar es que la glucosamina tarda un poco más de un mes en comenzar a actuar por lo que no se recomienda como medicación de rescate, y no queda completamente clara la cantidad real de glucosamina que existe en las preparaciones comerciales, ya que ésta viene en forma de sal y existe bastante variabilidad entre los distintos preparados.

Por estas razones será muy bienvenido el estudio que tiene programado el NIH de Estados Unidos que ya se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes; este trabajo comparará el sulfato de glucosamina con placebo y otros Aines a largo plazo y esperamos aclarar estos puntos no resueltos.

Como conclusión práctica, contamos con evidencia de buena calidad para indicar 1500 mg diarios de glucosamina a un paciente que tiene contraindicados los Aines o en el cual estos fármacos no han sido efectivos, aunque el rol de la glucosamina como primera línea de tratamiento no queda aún claro, sobre todo por la falta de estudios de eficacia y seguridad a largo plazo y su elevado costo.

**Dra. Victoria Wurcel** [ Unidad de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Comentario

La glucosamina es un tratamiento adecuado para el alivio del dolor en pacientes que no toleran los tratamientos convencionales, o como alternativa más costosa para evitar los efectos adversos de los AINE. Es destacable que el parámetro de menor disminución del espacio articular no es usado ni está validado para evaluar la eficacia del tratamiento de la artrosis. La diferencia obtenida en ese estudio puede ser debida a una modificación en la postura del paciente secundario a la mejoría del dolor. Esta aclaración es válida porque aún queda por determinar si el sulfato de glucosamina es realmente un modificador de la enfermedad. Los estudios a largo plazo servirán para aclararlo y si puede retrasar la aparición de invalidez o del tratamiento quirúrgico.

**Dr. Ricardo Frusso** [ Unidad de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires ]

## Referencias

- 1-Frusso, R. Artrosis. En Rubinstein et al. Medicina Familiar y práctica ambulatoria. 2001. Editorial Médica Panamericana.
- 2-Towheed et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). 2001.
- 3-Mc Alindon et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2002 283:1469-1473.
- 4- Richey et al. Structural and symptomatic efficacy of Glucosamine and Chondroitin in knee osteoarthritis. Arch. Intern. Med. vol. 163, July 14, 2003
- 5-Reginster et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001 357 :251-256.