



SULFATO DE GLUCOSAMINA. DE LA CONDROMODULACIÓN A LA REDUCCIÓN SINTOMÁTICA Y DEL PROGRESO DE LA ARTROSIS

ANTONIO PONCE-VARGAS

*Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Liga Reumatológica Andaluza (LIRA).
Málaga. España.*

RESUMEN

La artrosis es una de las causas más frecuentes de dolor y discapacidad en las personas mayores. Dado el aumento de la población anciana, cada vez más se precisan de intervenciones terapéuticas que permitan retrasar sus deletéreos efectos en la salud de las personas. Por consiguiente, una política sanitaria responsable debería tener en cuenta esta demanda social y un enfoque prioritario de recursos para esta enfermedad cada vez más prevalente. El interés clínico e investigador por esta afección se ha renovado. El mayor conocimiento fisiopatológico de los cambios inmunológicos y enzimáticos que operan en la enfermedad ha modificado el concepto mecanicista que se tenía de su patogenia incorporando otro más dinámico y biológico, en que el condrocito desempeña un papel fundamental, y además sería sensible al tratamiento farmacológico, lo que retrasaría el proceso degenerativo. El sulfato de glucosamina (SG) es una molécula con un amplio abanico de acciones biológicas entre las que sobresalen la antiinflamatoria y la reguladora al alza del metabolismo de la matriz del cartilago. Recientes estudios *in vitro* demuestran este perfil condromodulador que favorece el anabolismo del condrocito. Igualmente, estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo han mostrado una mejora en los síntomas y de la progresión del estrechamiento articular en personas tratadas con SG, junto con un perfil de seguridad similar al de los grupos placebo. El siguiente artículo realiza un acercamiento al control de la enfermedad con los fármacos sintomáticos de acción lenta y modificadores de la estructura en la artrosis y revisa las evidencias disponibles del SG en el tratamiento específico de la artrosis.

Palabras clave: Artrosis. Sulfato de glucosamina. Fármacos modificadores de la enfermedad para la artrosis.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one of the most frequent causes of pain and disability in the elderly. Given the old population's increase, therapeutic interventions are necessary to allow retarding the deleterious effects on the health of people. Consequently, a responsible sanitary policy should keep in mind this social demand and a high-priority focus of resources for this prevalent disease. There is now a renewed clinical and research interest in this complaint. Greater physiopathological understanding of the immunological and enzymatic changes that influence the disease have modified the mechanical concept once held of its pathogenicity to include other more dynamic and biological causes in which plays a basic role. Furthermore, it would also be sensitive to pharmacological treatment, thus delaying the degenerative process. Glucosamine sulphate (GS) is a molecule with a wide range of biological actions with some of the most important being the antiinflammatory effect and an increased metabolism of the cartilage matrix. Recent studies *in vitro* show a profile of chondro-modulation that favors the anabolism of the chondrocyte. Similarly, long-term, prospective, placebo-controlled studies have shown an improvement in the symptoms and of the progression of the narrowing of the articular space in people treated with GS, with a profile of similar safety to the placebo groups. The following article carries out an approach to the control of the illness with the Delayed-acting symptomatic drugs and disease modifying drugs in the OA and it reviews the available evidences of GS in the specific treatment of OA.

Key words: Osteoarthritis. Glucosamine sulphate. Disease modifying drugs for osteoarthritis.

IMPACTO DE LA ARTROSIS E IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

La artrosis es un síndrome clínico-histopatológico desencadenado por diferentes mecanismos etiopa-

togénicos y cuya definición es fundamentalmente anatomopatológica: la desestructuración progresiva del cartilago acompañada de una respuesta reparadora ósea. En su conjunto, estas modificaciones estructurales de la articulación quedan reflejadas en las imágenes radiológicas tan características de la



enfermedad. Pero, además, la artrosis es una entidad que afecta a todos los elementos anatómicos de la articulación, incluidos la membrana sinovial y los tejidos pericapsulares, en los que se observa, casi continuamente, una respuesta inflamatoria intensificada durante los brotes de mayor expresión clínica.

La artrosis u osteoartritis (OA) es la enfermedad más común del aparato locomotor y que genera un mayor gasto sanitario, por ello no sorprende que algunas políticas sanitarias sobre la comunidad tengan entre sus planes asistenciales de calidad la gestión integral de la enfermedad osteoarticular crónica.

La rodilla es la articulación más frecuentemente afectada. La prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla en la población adulta española es del 10,2%. Sus determinantes más importantes son la edad superior a 50 años, el sexo femenino, la obesidad, la ejecución de trabajos o deportes de gran impacto y las alteraciones de la alineación (valgo, varo o subluxación rotuliana). El análisis de estos factores de riesgo epidemiológicos hace que nos debamos hacer algunas preguntas: ¿por qué algunas articulaciones se afectan más que otras? ¿Por qué la incidencia de la artrosis aumenta con la edad? ¿Qué factores biológicos y mecánicos aceleran o retrasan la degeneración articular? La respuesta a estas preguntas podría llevarnos a diseñar técnicas o tratamientos más eficaces de retrasar la progresión de esta enfermedad.

La patofisiología de la OA es el resultado de un desequilibrio entre las sendas anabólicas y catabólicas del condrocito. Su desequilibrio origina la activación celular, que al liberar citocinas y otros mediadores inflamatorios actuarán en sus receptores específicos transmitiendo señales al núcleo celular para que active la transcripción de genes inflamatorios y metaloproteasas de la matriz. La actuación terapéutica sobre estas sendas de señalización en la OA supone un nuevo acercamiento que pretende modular este desequilibrio. Este tipo de tratamiento es un proyecto de futuro, pero sin duda el uso de fármacos condromoduladores y precursores de los componentes de la matriz condrocitaria, como el sulfato de glucosamina (SG), es un acercamiento interesante en esta dirección, al mejorar a largo plazo el dolor y la movilidad e interferir positivamente en el daño estructural que causa la enfermedad en las articulaciones.

CONDRMODULACIÓN EN 2005 ¿SUEÑO O REALIDAD?

El interés por la artrosis también se está extendiendo entre los clínicos. El mayor conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y sus causas han renovado la atención que se venía prestando a esta enfermedad. Se ha pasado de una concepción exclusivamente mecánica de la enfermedad (fig. 1) –en la que por efecto de la sobrecarga, las fibras de colágeno se rompen, e inician una serie de modificaciones fisicoquímicas en cascada que conducen al debilitamiento del tejido cartilaginoso y la fisuración del cartílago– a otra biomecánica, que atribuye una relevancia patogénica decisiva al condrocito, que incrementa tanto su actividad metabólica como el potencial proliferativo en un intento de reparar el cartílago.

Se conocen mejor los cambios inmunológicos y enzimáticos que operan en el proceso degenerativo, y se concede a la respuesta inflamatoria un papel decisivo en la patogenia de la enfermedad. De este nuevo marco conceptual de la enfermedad, más biológico y dinámico, surge la posibilidad de que el deterioro articular como consecuencia de la edad se puede retrasar o evitar mediante la acción medicamentosa sobre el cartílago artrósico en su inicio (fig. 2).

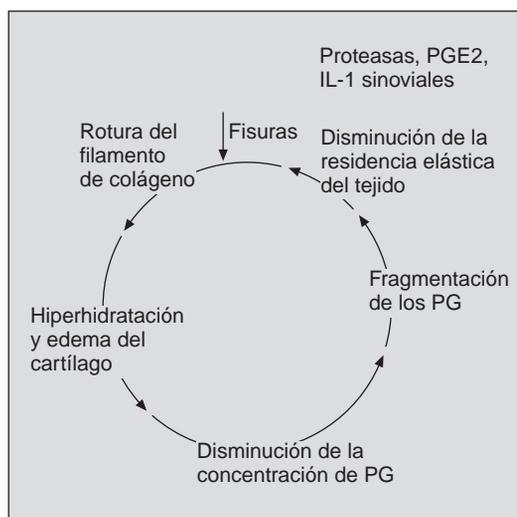


Figura 1 >

Concepto mecanicista de la artrosis. PG: proteoglicanos; IL: interleucina.

Las amplias y consistentes investigaciones realizadas en este campo han supuesto una renovación de ideas en esta enfermedad. La idea fatalista y preconcebida con la que partía el clínico en el tratamiento de esta enfermedad, en que nada se podía hacer para detener el progreso de la enfermedad y en que tan sólo era posible un tratamiento sintomático, se está transformando en una de las áreas de mayor interés para los médicos que atendemos la enfermedad del aparato locomotor, no sólo por la modificación conceptual, sino por lo que nos queda por descubrir y que nos puede resultar interesante de cara al tratamiento de nuestros pacientes.

En los estudios a largo plazo de pacientes con artrosis de rodilla de más de 10 años de evolución, el 10% de estos pacientes mejoran de sus síntomas clínicos espontáneamente, probablemente porque el equilibrio celular cambia hacia el anabolismo. El 90% restante sigue una fase progresiva y catabólica que finaliza con un fracaso celular, que se traduce radiológicamente en una disminución de la interlínea articular, cambios en el hueso subcondral, quistes óseos y osteofitos, que en correlación con la clínica llevan al paciente al recambio protésico de dicha articulación.

Hay pacientes que llegan a los 90 años con articulaciones relativamente bien conservadas. Los factores externos inciden de manera diferente en cada

uno de nosotros, pero si realmente queremos combatir la OA hemos de prevenir que el condrocito envejezca mediante la disminución del estrés articular y la intervención terapéutica temprana.

Debemos entender pues la OA no como un proceso terminal, sino como una situación estrechamente ligada a la actividad metabólica del condrocito y de su capacidad de regeneración, y donde existe la oportunidad terapéutica de mejorar su situación anabólica.

Desde la década de los noventa hay un creciente interés por los llamados agentes antiartróticos, entre los que se incluyen el sulfato de glucosamina, el condroitinsulfato (CS), el piacledine (una mezcla de aceites insaponificables de soja y aguacate), el ácido hialurónico y la diacereína²⁻⁶. En función del mecanismo de acción se puede establecer 2 categorías:

1. Precursores de la matriz cartilaginosa, entre los que se encuentra SG y CS.
2. Moduladores de las citocinas, entre los que podemos incluir la diacereína, el piacledine y los inhibidores de las metaloproteasas.

La revisión de los ensayos clínicos realizados en las últimas décadas con estas sustancias, sobre todo en Europa y Asia, dan a entender que son eficaces en el tratamiento de la artrosis. Si bien su eficacia es igual o similar a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), su respuesta en hacer efecto es más lenta y con menores efectos adversos.

Aunque el control sintomático de la enfermedad sea prioritario en la gestión del proceso degenerativo, el futuro del tratamiento de la artrosis debe verse coronado con sustancias que retrasen y prevengan el progreso de la enfermedad. Los fármacos modificadores de la estructura tienen que demostrar que con el tiempo reducen o evitan el progresivo pinzamiento del espacio articular (cartílago). Si bien, CS y diacereína cuentan con estudios a largo plazo bien diseñados que demuestran un potencial modificador de la enfermedad, SG es la sustancia que cuenta con un mayor aval bibliográfico, tanto en estudios a corto como a largo plazo, bien diseñados y controlados con placebo, que la colocan en el máximo nivel de evidencia 1-A, al contar con 2 estudios a largo plazo de 3 años de duración y 2 metaanálisis.

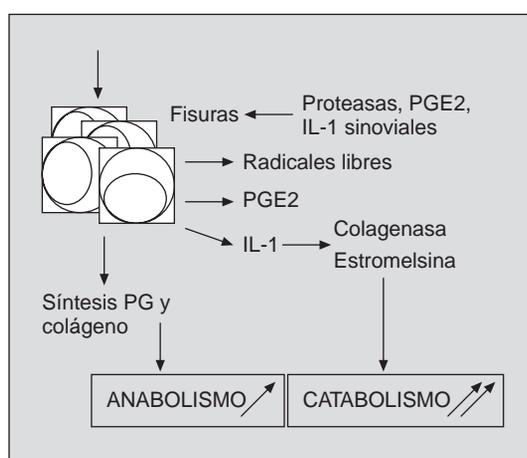


Figura 2>

Concepto celular de la artrosis. PG: proteoglicanos; IL: interleucina.

Durante los últimos 5 años, la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) ha venido renovando las recomendaciones del tratamiento de la artrosis. Las últimas, emitidas en 2003, valoraron 848 trabajos sobre el tratamiento de la artrosis de rodilla, publicados desde 1998 hasta 2002. Están basadas en el grado de evidencia de los estudios publicados, así como en la experiencia personal de los expertos que han participado en su elaboración. Las recomendaciones del grupo EULAR para el tratamiento de la OA de rodilla han quedado plasmada en 10 sugerencias finales (tabla 1)⁷. Quizá el cambio más notable de esta edición sean las recomendaciones que hacen alusión a los fármacos modificadores de síntomas de acción lenta en la OA (*Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis* [SYSADOA]). Mientras que en la versión de 2000 se insinuaba su utilidad, en la de 2003, en su recomendación número 8, se afirma la eficacia del SG y el CS en el tratamiento de la enfermedad. Este artículo resume los conocimientos actuales sobre SG, y proporciona una perspectiva del estudio actual de este agente en el tratamiento específico de la artrosis como modificador de síntomas y potencial modificador de la progresión de la enfermedad.

SULFATO DE GLUCOSAMINA, QUÍMICA Y FARMACOCINÉTICA

La glucosamina (fig. 3) es un aminomonosacárido que forma parte de casi todos los tejidos del organismo (glucolípidos, glucoproteínas, glucosaminoglicanos [GAG], ácido hialurónico y proteoglicanos [PG]), incluido el cartílago. La glucosamina es el sustrato para la producción de macromoléculas como el condroitinsulfato y el ácido hialurónico que mantienen el armazón de la matriz extracelular y de los tejidos conectivos. La glucosamina se produce en el organismo por la unión de un grupo amino a la glucosa; esta molécula es posteriormente acetilada a acetilglucosamina.

La metabolización de este aminoazúcar se realiza por la senda de las hexosaminas, como la glucosa-6-fosfato. Este motivo junto con algunas investigaciones en ratas^{8,9} indican que la suplementación con glucosamina puede causar intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Aunque las elevadas dosis de SG administradas a los roedores hacen difícil de extrapolar estos resultados en humanos, un ensayo en humano apuntó que la infusión agu-

Tabla 1 >

Recomendaciones finales de EULAR para el tratamiento de la gonartrosis

1. La terapia ideal requiere una combinación de tratamientos medicamentosos e intervenciones no farmacológicas
2. El tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta:
 - a) Factores de riesgo para la rodilla (obesidad, factores mecánicos adversos, actividad física)
 - b) Factores de riesgo generales (edad, morbilidad y medicación asociadas)
 - c) Grado de intensidad e incapacidad del dolor
 - d) Signos de inflamación, como derrame
 - e) Localización y grado del daño estructural
3. El tratamiento no farmacológico debe incluir la educación regular, los ejercicios, la utilización de dispositivos, como el bastón o las plantillas, y la reducción de peso
4. El paracetamol es el analgésico de primera elección y, en caso de eficacia, el preferido para los tratamientos prolongados
5. Los tratamientos tópicos (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], capsaicina) tienen eficacia clínica y son seguros
6. Los AINE deben contemplarse en pacientes que no hayan respondido al paracetamol. En aquellos con riesgo de enfermedad gastrointestinal, deberían utilizarse AINE asociados a un gastroprotector eficaz o inhibidores específicos de la COX-2
7. Los opiáceos, con o sin paracetamol, son una alternativa útil en pacientes en que los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, están contraindicados, son ineficaces o mal tolerados
8. Los SYSADOA (sulfato de glucosamina, condroitinsulfato, diacereína y ácido hialurónico) mejoran los síntomas de la enfermedad y pueden modificar la progresión del daño estructural del cartílago
9. La inyección intraarticular de corticosteroides está indicada en casos de exacerbación intensa del dolor, sobre todo si va acompañada de signos inflamatorios
10. La artroplastia debe plantearse en pacientes con dolor permanente asociado a discapacidad y a la progresión de las lesiones radiológicas

COX: ciclooxigenasa.



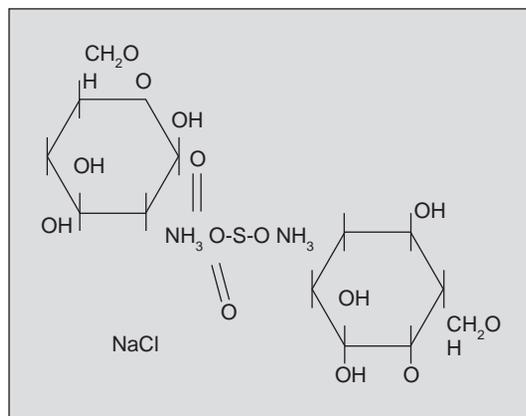


Figura 3 >

Estructura química del sulfato de glucosamina.

da de glucosamina remeda algunos rasgos metabólicos de la diabetes¹⁰. No obstante, en el momento actual no existe suficiente evidencia disponible para afirmar que la utilización de SG a la dosis recomendada en adultos sanos tenga repercusión en la homeostasis de la glucosa. La intolerancia a la glucosa o la resistencia insulínica no ocurren cuando se usan dosis normales en adultos sanos^{11,12}.

La escasa cantidad de glucosa que llega al cartilago hace que la vía preferente de síntesis de los PG (keratán y heparán sulfato) sea por la glucosamina, que donará grupos amino, que son limitantes para síntesis de la glucosa. Se ha sugerido que SG podría aumentar la producción sinovial de ácido hialurónico mejorando sintomáticamente la artrosis¹³.

El peso molecular de SG es relativamente bajo: 456,42. Su farmacocinética se ha investigado después de su administración intravenosa, intramuscular y oral en perros, ratas y humanos¹⁴. Más del 50% de la glucosamina no está ionizada, lo que permite una rápida absorción intestinal, y una absorción del 90% del producto después de su administración. Tan sólo el 10% aparece en heces. La eliminación es entre un 20 y un 30% en orina, un 70% como CO₂ exhalado, y se retiene en los tejidos, especialmente en el cartilago, entre un 8 y un 12%. El grupo sulfato desempeña un importante papel en la síntesis de PG, ya que los componentes de los GAG están altamente sulfatados. Además, la síntesis de GAG en el cartilago articular humano parece muy sensible a las pequeñas desviaciones de la concentración de sulfa-

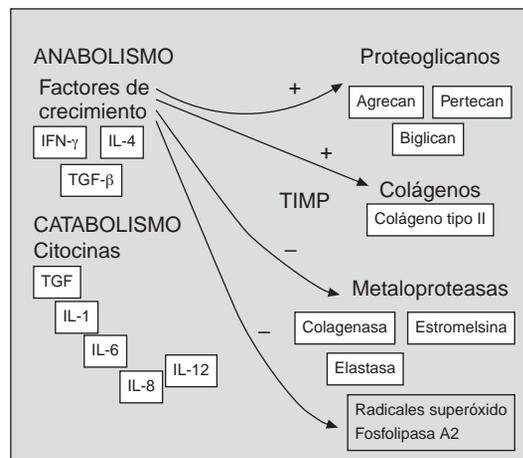


Figura 4 >

Mecanismo de actuación del sulfato de glucosamina. IFN: interferón; IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento de transformación; TIMP: inhibidor tisular de las metaloproteasas; PLA2: fosfolipasa A2.

to fisiológico. Una reducción en la concentración de sulfato de 0,3 mm (el fisiológico) a 0,2 mm causa una reducción del 33% en la síntesis de GAG¹⁵.

EFFECTOS BIOLÓGICOS

Existen evidencias experimentales que indican que SG puede tener un papel beneficioso en el anabolismo del condrocito (fig. 4). Ejemplos de tales actividades metabólicas son:

- Cuando se añade glucosamina a condrocitos humanos cultivados de cartilago artrósico, se produce un aumento dependiente de la dosis en la síntesis de PG^{16,17}.
- La GS afecta a la expresión genética de condrocitos humanos, induciendo un incremento del doble en las concentraciones estables de ARNm de perlecano y agrecano¹⁸.
- En condrocitos fetales humanos, glucosamina aumenta la síntesis del colágeno tipo II cartilago-específico (este efecto no se ve en los condrocitos adultos)¹⁹.

Estos estudios apoyan la necesidad de futuras investigaciones sobre el posible papel de SG como agente modificador del curso evolutivo de la OA.

Algunos de los mecanismos de acción de la glucosamina pueden estar relacionados con la estimulación de la biosíntesis de PG al poder estabilizar las membranas celulares^{16,17}, la reducción de la generación de radicales superóxido por los macrófagos y las enzimas lisosomales^{20,21} junto con la inactivación del factor de transcripción NF- κ B que impedirían la transcripción nuclear de los genes que participan en la respuesta inflamatoria y degradativa del cartílago. Los factores de transcripción son proteínas presentes en el citoplasma de las células que, tras ser activadas por los estímulos de la enfermedad, regularán, en el núcleo, la expresión de múltiples genes que intervienen, en este caso, en la respuesta inflamatoria. Los genes activados por el NF- κ B codifican

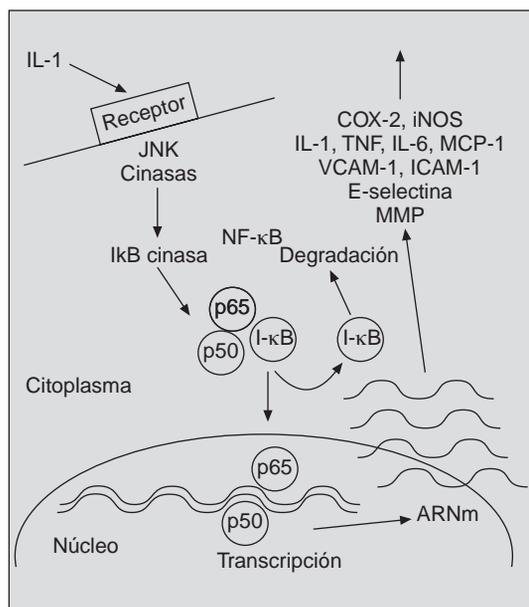


Figura 5 >

Regulación del NF- κ B. El NF- κ B es el factor de transcripción nuclear compuesto por un dímero proteínico unido a una proteína inhibidora. Esta proteína evita que el NF- κ B se active en el citoplasma. La acción de estímulos proinflamatorios (p. ej. IL-1) sobre su receptor de membrana específico en la superficie del condrocito hace que se desarrolle una cascada de episodios que incluye la activación de varias cinasas hasta alcanzar al NF- κ B, situación que produce la separación y degradación del I- κ B y, por tanto, la activación del NF- κ B. De esta forma puede trasladarse al núcleo adhiriéndose a lugares específicos en varios genes que participan en la respuesta inflamatoria. Con ello se inicia la transcripción del ARNm de estos genes, lo que da lugar a la síntesis de las distintas proteínas que intervienen en el proceso inflamatorio. IL: interleucina; COX: ciclooxigenasa; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; TNF: factor de necrosis tumoral; VCAM: molécula de adhesión vascular; ICAM: molécula de adhesión intercelular; MMP: metaloproteasas.

proteínas y mediadores proinflamatorios como citoquinas, COX-2 y algunas de las metaloproteasas que participan en la destrucción del cartílago (fig. 5).

La inhibición del NF- κ B da lugar a un descenso de la producción de COX-2 y PGE-2 y, también, a un entorpecimiento de la acción de las metaloproteasas 1 y 3 (fig. 6). Esta acción dual puede explicar el doble comportamiento biológico de la glucosamina en los pacientes con artrosis. Por un lado, la reducción de los síntomas estaría, probablemente, asociada a la inhibición de la producción de citoquinas y COX-2, mientras que la disminución de la lesión estructural del cartílago se justificaría por su acción sobre las proteasas titulares²². Además del efecto de la glucosamina en el metabolismo del cartílago, se ha descrito efectos antiinflamatorios²³. En modelos de inflamación en ratas y en artritis por adyuvante, la glucosamina ha demostrado actividad antiinflamatoria²⁴. Aunque este efecto es entre 50 y 300 veces más bajo que el de la indometacina, su lesividad es claramente inferior. La actividad antiinflamatoria de la glucosamina no parece relacionada con la inhibición de las prostaglandinas y de la vía de la ciclooxigenasa, mecanismo de actuación de los AINE^{20,21}. Los efectos biológicos descritos se hallan resumidos en la tabla 2.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica del SG como SYSADOA se ha evaluado en diversos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de corta duración en comparación

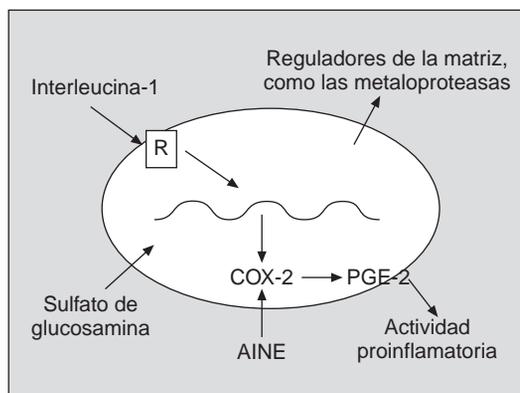


Figura 6 >

Diferencia de acción entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la glucosamina. COX: ciclooxigenasa; PGE-2: prostaglandina E-2.

con placebo y AINE. La eficacia como modificador de estructura (*disease modifying drug osteoarthritis* [DMDAD]) se ha evaluado en ensayos de larga evolución controlados con placebo.

Su efecto como SYSADOA se caracteriza por una acción analgésica, con mejoría de la función tras 2-3 semanas de tratamiento, este resultado persiste de 2 a 6 meses después de cesar su administración (efecto remanente). En los estudios no comparativos iniciales de fase II, de una duración de entre 6 meses y 2 años, SG se utilizó en más de 6.000 pacientes con OA en diferentes localizaciones (rodilla, cadera, manos, columna, hombros o artrosis generalizada). Siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), los estudios en fase IV se limitaron a una sola articulación al objeto de mejorar la homogeneidad de los grupos de pacientes seleccionados para los estudios. Se eligió la rodilla por ser la articulación más frecuentemente afectada por la OA. El SG fue significativamente más eficaz que el placebo en los ensayos de 6 a 8 semanas de duración, con una mejoría del índice de Lequesne, que continuaba siendo evidente al comparar los grupos según intención de tratar^{25,26}.

SG fue similar a ibuprofeno en la obtención de un alivio sintomático de la gonartrosis en ensayos clínicos comparativos^{27,28} y más eficaz que piroxicam

en el alivio de los síntomas. La eficacia de la combinación piroxicam más SG fue similar al SG solo²⁹.

El potencial modificador de la enfermedad, al reducir o frenar la destrucción del cartílago articular de SG, se estudió en 2 ensayos doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, y con una buena calidad metodológica^{30,31}. Se valoró la pérdida del cartílago articular, cuantificando el compartimiento interno femorotibial mediante radiología digital al primer y tercer año de seguimiento, en un total de 414 pacientes con gonartrosis. Al final de los ensayos no hubo diferencias apreciables respecto al valor basal de la amplitud del espacio articular en los pacientes tratados con SG; sin embargo, los pacientes tratados con placebo presentaron una reducción media del espacio articular de 0,31 mm. Estas diferencias entre los grupos al final del estudio fueron estadísticamente significativas en ambos estudios.

Recientes metaanálisis³²⁻³⁴ han proporcionado las evidencias necesarias para clasificar a SG como SYSADOA y con resultados prometedores como DMOAD. El grado de recomendación realizado en las guías EULAR 2003 para el tratamiento de la gonartrosis es A, y el nivel de evidencia científica 1-A. Es necesario tener en cuenta que las recomendaciones 1-A o 1-B requieren al menos un ensayo controlado aleatorizado, correctamente diseñado y con un tamaño

Tabla 2 >

Efectos biológicos *in vitro* del sulfato de glucosamina**Anabólicos**

Sustrato preferido por el condrocito para la síntesis de GS y PG

Estimula la síntesis de colágeno tipo II y PG en el cultivo de condrocitos

Aumenta la expresión genética de agregán y perlecán

Mejora las lesiones condrales en el modelo de artrosis inducido por rotura del cruzado anterior en conejos (*in vivo*)

Anticatábolicos

Inhibe la acción de estromelsina, colagenasa, fosfolipasa A2 y agreganasa

Fomenta la adhesión de los condrocitos a la fibronectina

Inhibe a las metaloproteasas

Antiinflamatorios

Inhibe la generación de radicales superóxido

Inhibe la actividad de enzimas lisosómicas

Inhibe la síntesis de óxido nítrico inducible

Reduce la IL-1b en el líquido sinovial

Inhibe NF- κ B

Aumenta la producción de PCC

GS: sulfato de glucosamina; PG: proteoglicanos; IL: interleucina; PCC: proteína cinasa C.

muestral adecuado o un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados. El nivel de evidencia 1-A proviene de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Todo ello hace de SG una opción útil y específica en el tratamiento de la artrosis.

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

En los ensayos clínicos, SG ha sido bien tolerado. Su perfil de tolerabilidad fue similar al placebo y mejor tolerado que ibuprofeno y piroxicam. Todos los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve o moderada. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (dolor epigástrico, náuseas, diarrea), prurito, reacciones cutáneas y cefaleas. Todos ellos tuvieron una incidencia similar al placebo a los 3 años²⁴⁻³⁰.

El producto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a esta sustancia. La formulación oral no es recomendada en los pacientes con fenilcetonuria debido a su contenido en aspartamo. No debe administrarse durante el embarazo. No se han descrito interacciones con anticoagulantes, y puede administrarse concomitantemente con analgésicos y antiinflamatorios. SG puede aumentar la absorción de tetraciclinas y reducir la biodisponibilidad del cloranfenicol y la penicilina cuando se administran simultáneamente³⁵.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La glucosamina puede encontrarse en farmacias y herbolarios como sulfato, clorhidrato, N-acetil-glucosamina y como un isómero dextrogiro. La mayoría de los estudios se han realizado con SG, por lo que no existen evidencias científicas sobre la eficacia de estas otras sales. Probablemente, el grupo sulfato puede ser importante para el efecto tera-

péutico del SG. La dosis recomendada es de 1.500 mg al día, disuelto en agua, preferentemente antes de las comidas y sin interrupción.

En España tan sólo se encuentra comercializado en sobres de 1.500 mg el SG. El resto de las sales se expenden como nutraceicos en herbolarios y superficies comerciales y con escasas garantías en cuanto a su contenido, pureza y biodisponibilidad. Por tanto, resulta especialmente difícil extrapolar los resultados positivos obtenidos con las preparaciones farmacéuticas a los suplementos alimentarios, ya que tanto el contenido de éstos como su absorción y su metabolismo suelen ser dudosos.

AGENDA DEL AUTOR

El hecho de que algunos estudios del SG hayan estado patrocinados por el fabricante de esta sustancia no necesariamente debería influir en su calidad, con tal de que se haya convalidado los resultados con estudios controlados, aleatorizados y doble ciego. No obstante, sería interesante continuar con nuevas investigaciones de esta molécula que refuercen el potencial modificador de la enfermedad que SG ha proporcionado con los estudios actualmente disponibles. En este sentido, nuevas variables de eficacia serían la demostración de la detención del deterioro del cartílago mediante resonancia magnética (método diagnóstico más caro pero con evidencias a más corto plazo que la radiografía simple) o el retraso en el recambio protésico articular del paciente que toma SG como variable de eficacia del producto, con un número mayor de pacientes, eso sí, que el comunicado en el último Congreso de la ACR³⁶. Con la publicación del estudio prospectivo a largo plazo llevado a cabo por la FDA, a punto de terminar, con clorhidrato, tendremos nuevos datos del producto, así como cuál es el régimen posológico más adecuado en la OA.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Ed: Merck, Sharp & Dohme; 2001.
2. Bourgeois P, Charles G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1,200 mg/day versus chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:25-30.
3. Houpt IB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1999;26(11):2423-30.



4. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(1):51-9.
5. Reichelt A, Forster RR, Fischer M, Rovati LC, Setnikar I. Efficacy and safety of intramuscular glucosamina sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Drug Res*. 1994;44(1):75-80.
6. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002;47:50-8.
7. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55.
8. Furnsinn C, Sanderson AL, Radda GK, Leighton B. Effects of glucosamine on insulin-stimulated glucose metabolism in rat soleus muscle. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995;27:805-14.
9. Balkan B, Dunning BE. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. *Diabetes*. 1994;43:1173-9.
10. Monauni T, Zenti MG, Cretti A, Daniels MC, Targher G, Caruso B, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes*. 2000;49: 926-35.
11. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:506-11.
12. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005;43(2):187-201.
13. MacCarty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. *Med Hypotheses*. 1998;50(6):507-10.
14. Setnikar I, Giachetti C, Zanolo G, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Drug Res*. 1986;36:729.
15. Van der Krann PM, Vitters EL, De Vries BJ, Van den Berg WB. High susceptibility of human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis to changes in inorganic sulphate availability. *J Orthop Res*. 1990;8:565-71.
16. De Camara CC, Dowless GV. Glucosamine sulfate for osteoarthritis. *Am J Pharmacother*. 1998;32:580-7.
17. Heyneman CA, Rhodes RS. Glucosamine for osteoarthritis cure or comundrum? *Ann Pharmacother*. 1998;32(5):602-3.
18. Adams EH, Hunter TS, Williams T. New options in the treatment of arthritis. *J Manage Care Pharm*. 1999;5:443-8.
19. Jiménez SA, Dodge GR. The effects of glucosamine sulfate on human chondrocyte gene expression. Abstract submitted to the ILAR Congress, Singapore; 1997.
20. Setnikar I. Antireactive properties of "chondroprotective" drug. *Int J Tissue React*. 1992;14(5):253-61.
21. Rotta Pharmaceuticals. Osteoarthritis a new therapeutic focus. Italy: Rotta Pharmaceuticals (Data on file); 1999.
22. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sánchez Pernaute O, Egido J, et al. Glucosamine inhibits IL-1 beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(4): 290-8.
23. Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamina sulphate. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:157-61.
24. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamina sulfate studied in animal models. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:542-5.
25. Pujalte JM, Llavore EP, Ylescupidéz FR. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 1980;7(2):110-4.
26. Noack W, Fischer M, Foster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulphate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2(1):51-9.
27. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2:61-9.
28. Lopes-Vaz. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamina sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res Opin*. 1982;8(3):145-9.
29. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives [abstract]. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:72.
30. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6.
31. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulphate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2113-23.
32. McAlindon TE, La Vallery MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin treatment for osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(11):1469-75.
33. Towheed TE. Glucosamine sulfate in osteoarthritis: A systematic review. *Arthritis Rheum*. 1998;41:S198.
34. Towheed TE. Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10(11):836-7.
35. Rotta Pharmaceuticals. Glucosamine sulfate: summary of product characteristics. Milan: Rotta Pharmaceuticals; 1999.
36. Pavelka K, Gatterova J, Giacovelli G, et al. Glucosamine sulfate prevents total joint replacement in the long-term follow-up of knee osteoarthritis patients. American College of Rheumatology 2004 meeting; October 16-21; 2004; San Antonio, TX; presentation 251, poster board 252.