

El condroitín sulfato y la glucosamina frenan la progresión de la artrosis y disminuyen la necesidad de prótesis

Antonio G. García^{1,2,3} y Luis Gandía^{2,3}

RESUMEN

La artrosis es la enfermedad reumatológica más frecuente; la sufre un 10,2% de la población. Cursa con dolor, pérdida de movilidad y una progresiva merma de la calidad de vida. Es la causante del 50% de las incapacidades totales en España. La artrosis es una enfermedad degenerativa de la articulación, con una progresiva destrucción del cartílago y el hueso subcondral que lleva, irremediablemente, a la prótesis de rodilla o cadera. El coste directo de la artrosis en España es de 4.738 millones de euros por año.

A corto plazo, el tratamiento sintomático de la artrosis persigue mitigar el dolor y mejorar la movilidad articular con medicamentos de acción sintomática rápida (paracetamol, AINE, analgésicos menores, opiáceos) y de acción sintomática lenta (condroitín sulfato, glucosamina). A medio y largo plazo, el tratamiento modificador de la enfermedad busca frenar el deterioro progresivo del cartílago articular y el hueso subcondral, alejando en el tiempo la necesidad de implantar una prótesis o, incluso, evitar su implantación. Esta revisión está enfocada, precisamente, a la actualización de los datos proporcionados por un creciente número de ensayos clínicos y metaanálisis que estudian la eficacia del tratamiento prolongado con condroitín sulfato, glucosamina o la combinación de ambos fármacos para enlentecer el deterioro articular y disminuir la necesidad de prótesis.

De los estudios radiológicos, a 1-3 años emerge el parecer de que estos dos fármacos disminuyen la velocidad con la que se va

estrechando progresivamente el espacio articular, un indicador del deterioro articular. En los estudios recientes con la más resolutive técnica de imagen por resonancia magnética (RM) se concluye que el condroitín sulfato incrementa el volumen del cartílago articular y disminuye el deterioro del hueso subcondral. Finalmente, en los estudios de seguimiento de los pacientes a largo plazo (5-7 años) y de un estudio retrospectivo caso-control, se concluye que el condroitín sulfato y la glucosamina reducen sustancialmente la necesidad de implantar una prótesis, particularmente en aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento en fases incipientes de la artrosis. Estos efectos condroprotectores son ciertamente discretos, como no podía ser de otra manera en una enfermedad degenerativa como la artrosis. Sin embargo, consideramos que en subgrupos de pacientes con artrosis sintomática pero radiológicamente incipiente, el tratamiento perdurable con medicamentos tan seguros como lo son el condroitín sulfato y la glucosamina, puede ser beneficioso para estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad degenerativa asociada al envejecimiento de la articulación que cursa con dolor, pérdida de movilidad y una merma gradual de la calidad de vida. Es la enfermedad reumatológica más frecuente y la primera causa de dolor en la población europea. En el estudio EPISER, realizado por la Sociedad Española de Reumatología (SER), se encontró una prevalencia de artrosis sintomática de rodilla en mayores de 60 años de un 10,2%, 3 veces más

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid.

²Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento;

³Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

alta en mujeres que en hombres; la prevalencia de artrosis de manos era de un 9,5% en mujeres y 2,3% en hombres (Carmona y col., 2011). En el estudio ARTROCAD, realizado en 2005 por la SER y la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (Battlle-Gualda y col., 2006), se concluyó que los costes directos de la artrosis en España eran de 4.738 millones de euros en un año, un 0,5% del PIB. Pero con ser esta cifra elevada, el impacto sanitario y social va más allá pues la artrosis es la causa más frecuente de discapacidad funcional del aparato locomotor y ocasiona el 50% de las incapacidades totales en España. Por otra parte, el progresivo deterioro del cartílago articular y, en fases más avanzadas, también del hueso subcondral conducen irremediablemente a la necesidad de implantar una prótesis de rodilla o cadera; con el progresivo envejecimiento de la población el número de artroplastias en pacientes de artrosis continuará creciendo en años venideros.

El tratamiento de la artrosis se centra en tres objetivos a saber, mitigar el dolor, mejorar la movilidad y frenar el proceso de degeneración articular. Para los dos primeros disponemos de medicación sintomática de acción rápida tipo paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, analgésicos menores u opioides, así como medicación sintomática de acción lenta tipo condroitín sulfato y glucosamina. A estos dos últimos se les conoce con el nombre de SYSADOA, acrónimo del inglés "Symptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis". El efecto sintomático de mejoría lenta del dolor y la función articular requiere, al menos, 3-6 meses de tratamiento continuado.

Un aspecto interesante de esta medicación se relaciona con el tercer objetivo del tratamiento de la artrosis, que pretende frenar el deterioro del cartílago articular y del hueso subcondral; de lograrse este desiderátum, estaríamos alejando en el tiempo, o incluso previniendo la necesidad de implantar una prótesis articular. Un creciente número de ensayos clínicos sugieren que, además de sus efectos sintomáticos lentos tanto en la reducción del dolor como en la mejoría de la capacidad funcional, el condroitín sulfato y la glucosamina frenan el ritmo de estrechamiento del espacio fémoro-tibial cuando se administran durante largos periodos de tiempo a pacientes que sufren de artrosis de rodilla en estadios precoces de la enfermedad. Es más, en estudios recientes se concluye que el tratamiento con esta

medicación reduce considerablemente la necesidad de prótesis. Este efecto artroprotector del condroitín sulfato y la glucosamina se ha dado en llamar efecto DMOAD, acrónimo del inglés "Disease Modifying OsteoArthritis Drugs". Esta revisión se centra en el análisis de los estudios clínicos que substancian la idea de que el tratamiento perdurable con condroitín sulfato (CS), glucosamina y la combinación de ambos fármacos frenan el ritmo de estrechamiento del espacio articular en la gonartrosis, al tiempo que disminuyen la necesidad de implantar una prótesis de rodilla.

Perfil farmacológico del condroitín sulfato y la glucosamina

El perfil farmacológico de los SYSADOA se ha actualizado recientemente por el profesor Patick du Souich (du Souich, 2014). El CS es un glucosaminoglicano formado por secuencias alternantes de residuos D-ácido glucurónico y N-acetil-D-galactosamina con distinto grado de sulfatación. Se localiza fundamentalmente en la matriz extracelular y desempeña un papel relevante en la interacción entre células y matriz. Por su parte, la glucosamina es un aminosacárido endógeno que se sintetiza utilizando como sustrato la glucosa y participa en la biosíntesis de glicoproteínas y glucosaminoglicanos.

La biodisponibilidad oral del CS es alrededor del 20% y su absorción está mediada por el transporte linfático y mecanismos paracelulares. La biodisponibilidad de la glucosamina es aproximadamente del 45% y está mediada por el transportador de la glucosa. Ambos, CS y glucosamina, sufren un proceso de acumulación en la articulación. La penetración celular del CS y de sus oligosacáridos es muy limitada; por ello, sus efectos inhibidores sobre la translocación nuclear del NF-κB y de las reacciones inflamatorias están mediados por receptores de membrana TLR4, CD44 e ICAM1. También previene el desencadenamiento de la inflamación producida por los fragmentos de la matriz extracelular desprendidos en la articulación. Por otra parte, el CS promueve la síntesis de ácido hialurónico que en la luz articular ejerce una crítica función lubricante. También aumenta la síntesis de colágeno II y contribuye al mantenimiento de la matriz extracelular. Finalmente, cabe destacar que el CS reduce los efectos de la bradicinina

relacionados con la transmisión de la señal alógena.

Por su parte, la glucosamina también inhibe la translocación al núcleo del factor de transcripción NF- κ B, mitigando así la transcripción de genes proteolíticos y proinflamatorios. Por otra parte, cabe destacar su efecto activador de la síntesis de ácido hialurónico y de CS. Varios de los efectos finales del CS y la glucosamina son coincidentes; sin embargo, los mecanismos implicados en los mismos son diferentes. De ahí que en algunos ensayos clínicos de artrosis se haya apreciado una mayor eficacia con la combinación de ambos.

Se han publicado decenas de ensayos clínicos y metaanálisis sobre los efectos SYSADOA (acción sintomática sobre dolor y función articular de instauración lenta) del CS y la glucosamina. Más limitados son los estudios sobre los efectos DMOAD (enlentecimiento de la progresión del proceso artrósico), quizás porque deben realizarse con pruebas de imagen y durante largos periodos de tiempo, idealmente durante dos o más años de tratamiento. Sin embargo, un creciente número de estudios que han utilizado el análisis computarizado de la imagen radiológica de la articulación, y alguno más reciente que utiliza las más resolutivas técnicas de imagen por reso-

nancia magnética, están aportando datos sugerentes del efecto protector del cartílago y el hueso subcondral, que ejercen los tratamientos prolongados con CS y glucosamina. Estos son los estudios que analizaremos y comentaremos seguidamente.

Efectos del condroitín sulfato y la glucosamina sobre la amplitud del espacio articular: estudios con radiografía convencional

En el metaanálisis de Hochberg y col. (Hochberg y col., 2008) se describen los resultados de 4 ensayos clínicos encaminados al estudio del potencial efecto DMOAD del CS. Los estudios fueron aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo. Las características de los pacientes y del tratamiento se resumen en la tabla 1.

Los pacientes tenían un amplio rango de edades y sufrían artrosis de rodilla radiológicamente contrastada (grados I a III en la escala de Kellgren-Lawrence)(Kellgren y Lawrence, 1957). Los pacientes se trataron con 800 mg diarios vía oral de CS o placebo durante 1-2 años. La variable principal medida fue la anchura del espacio articular de la rodilla, con técnicas radiológicas y de imagen computerizada.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos analizados en el metaanálisis de Hochberg y col. (2008) sobre los efectos del tratamiento con CS sobre la anchura del espacio articular de la rodilla en pacientes con artrosis.

Referencia	Dosis de CS	Duración	Nº pacientes	Grado KL
(Uebelhart y col., 1998)	800 mg	52 semanas	46	I 21; II 21; III 4
(Uebelhart y col., 2004)	800 mg	52 semanas	120	I 13; II 65; III 32
(Michel y col., 2005)	800 mg	24 meses	300	NC
(Reginster y col., 2006)	800 mg	24 meses	622	NC

CS, condroitín sulfato; KL, grado de afectación articular radiológica según la escala de Kellgren-Lawrence y número de pacientes diagnosticados; NC, no comunicado.

Las variaciones en la medida de la anchura del espacio articular tras los tratamien-

tos se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Metaanálisis de los cambios en la anchura del espacio articular por año, en pacientes tratados con CS en comparación con placebo (adaptada de Hochberg y col., 2008).

Referencia	CS		Placebo		Peso*	Diferencia (mm) (95% IC)	Efecto (95% IC)
	Media	DE	Media	DE			
(Uebelhart y col., 1998)	0,1	1,24	-0,4	1,00	0,2%	0,50 (-0,36; 1,36)	0,43 (-0,36; 1,21)
(Uebelhart y col., 2004)	-0,04	0,83	-0,32	1,12	0,6%	0,28 (-0,16; 0,72)	0,28 (-0,16; 0,73)
(Michel y col., 2005)	0,02	0,24	-0,04	0,28	33,0%	0,06 (0,00; 0,12)	0,23 (0,00; 0,46)
(Reginster y col., 2006)	-0,05	0,26	-0,12	0,27	66,2%	0,07 (0,003; 0,11)	0,26 (0,11; 0,42)
Análisis conjunto					100,0%	0,07 (0,03-0,10)	0,26 (0,14; 0,38)

*El peso mostrado en la tabla se refiere al meta-análisis de la diferencia en las medias y se determinó utilizando la inversa de la varianza. El peso utilizado para los datos del análisis conjunto de los 4 estudios está basado en la proporción de la contribución de cada estudio al total de la muestra. CS, condroitín sulfato. Los datos son medias con desviación estándar (DE) de las variaciones de aumento o disminución (signo negativo) de la amplitud del espacio articular en milímetros (mm). IC, intervalo de confianza.

Las variaciones en la medida de la anchura del espacio articular tras los tratamientos se resumen en la tabla 2.

El primer estudio (Uebelhart y col., 1998) es un estudio piloto que incluyó 46 pacientes de 35-78 años de edad y 1 año de tratamiento. El espacio articular disminuyó -0,4 mm en el placebo y aumentó 0,1 mm en el tratado con CS (diferencia de 0,5 mm, tamaño del efecto 0,43). El segundo estudio (Uebelhart y col., 2004) incluyó 120 pacientes menores de 40 años, tratados intermitentemente durante 1 año (meses 1-3 y 7-9); el espacio articular se midió a los 12 meses del inicio del primer tratamiento. Los autores analizaron 77 y 76 rodillas de los grupos CS y placebo, respectivamente. Observaron de nuevo que la anchura del espacio articular cayó significativamente en el grupo placebo (-0,32 mm) y permaneció estable en el grupo CS (-0,04 mm), con un tamaño del efecto de 0,28. El tercer estudio (Michel y col., 2005) incluyó 300 pacientes de 40-85 años que se trataron con CS o placebo durante 2 años.

Los autores concluyen que había una diferencia significativa en la anchura del espacio articular en el grupo CS (0,02 mm) con respecto al placebo (-0,04 mm) con un tamaño del efecto de 0,23. Finalmente, el cuarto estudio, publicado primero como resumen de congreso y recogido en el metaanálisis (Reginster y col., 2006) y más tarde como artículo completo (Kahan y col., 2009) incluyó 622 pacientes de 40-80 años que se trataron con CS o placebo durante 2 años. También en este estudio se encontró una diferencia significativa en la variación de la anchura del espacio articular favorable para el grupo CS (-0,05 mm) con respecto al grupo placebo (-0,12 mm), con un tamaño del efecto de 0,26.

En el análisis conjunto de los cuatro estudios, Hochberg y col. (2008) encontraron que en el grupo CS, con respecto al grupo placebo, había una reducción significativa en la velocidad de estrechamiento del espacio articular de 0,07 mm/año, lo que corresponde a un tamaño del efecto de 0,26 unidades (tabla 2).

Los autores discuten algunas limitaciones de su metaanálisis, relacionadas con el escaso número de pacientes de los dos primeros estudios, con la variabilidad temporal de los tratamientos a 1 ó 2 años y con los distintos criterios del análisis de la imagen radiológica utilizados en los 4 estudios. A pesar de esas limitaciones, los estudios poseían un alto grado de homogeneidad lo que permitió a los autores del metaanálisis llegar a la conclusión de que el CS posee un efecto significativo, aunque discreto, consistente en el enlentecimiento de la velocidad de estrechamiento articular en pacientes de artrosis, en periodos de tratamiento de 1 a 2 años. Según el grado de Kellgren-Lawrence, el subgrupo de pacientes con artrosis radiológica leve podrían ser los más susceptibles de obtener un beneficio estructural articular asociado al tratamiento crónico con CS. Por ello (dicen los autores del metaanálisis) parece razonable tratar a este subgrupo de pacientes con CS, dada su probada seguridad.

Dos años más tarde Hochberg publicó un segundo metaanálisis en el que incluyó solo los 3 estudios que habían realizado un tratamiento a 2 años con CS y placebo (Hochberg, 2010). Los estudios de Michel y col. (2005) y de Kahan y col. (2009) ya fueron incluidos en el metaanálisis de 2008 (en este primer metaanálisis el estudio de Kahan y col. no estaba aún publicado y los autores lo citan como resumen de un congreso (Reginster y col., 2006), aunque tuvieron acceso a los datos originales a través del contacto con los autores); los resultados son los que hemos descrito más arriba. Cabe destacar el notable efecto estabilizador de la lesión artrósica en pacientes tratados con CS con respecto a los pacientes placebo, ilustrado en la figura 1 que muestra la variación de la anchura del espacio articular medio, con respecto al tiempo de tratamiento.

El tercer estudio incluido (Sawitzke y col., 2008) deriva del GAIT ("Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial"; (Clegg y col., 2006)

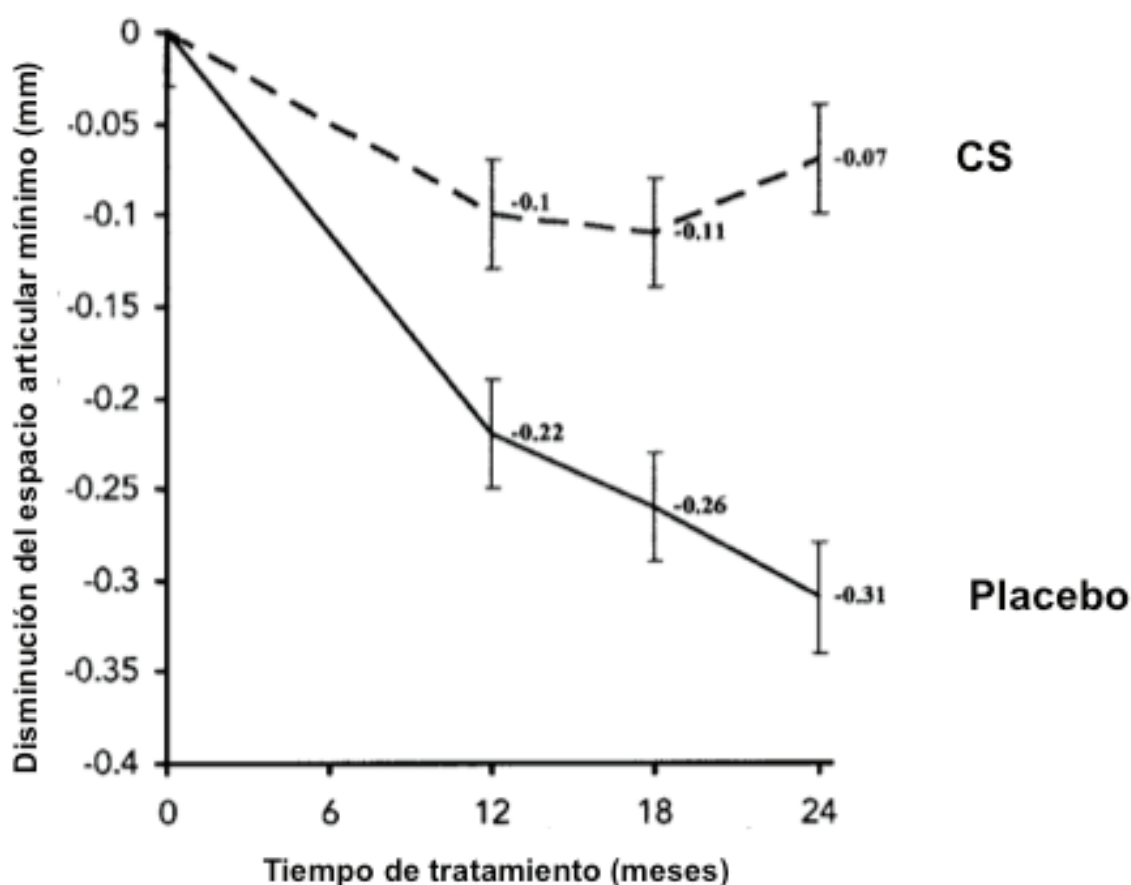


Figura 1: Cambios en la anchura del espacio articular medido en milímetros (mm, ordenada) con respecto al tiempo (abscisa), en pacientes tratados con condroitín sulfato (CS, 800 mg/día vía oral) o placebo (adaptado de (Kahan y col., 2009))

que incluyó 662 pacientes con artrosis de rodilla; en el metaanálisis de Hochberg (2010) incluyó solo los 257 pacientes que se asignaron aleatoriamente al tratamiento con CS (400 mg tres veces al día) o a placebo, durante 2 años. Los autores incluyeron en su análisis radiológico del compartimento medio de las rodillas afectadas, 116 rodillas de 71 pacientes del grupo CS y 113 rodillas de 70 pacientes del grupo placebo. La diferencia entre los grupos CS y placebo (0,059 mm) no alcanzó el nivel de significación estadística. Sin embargo, la ausencia de progresión de la enfermedad en el grupo placebo, en el que no se detectó pérdida de espacio articular significativa al cabo de 2 años de seguimiento (0,166 mm), dificulta la interpretación de los resultados. De hecho, el estudio presenta algunas limitaciones metodológicas, tal y como los autores admiten, como es la falta de precisión de la técnica radiográfica utilizada que tenía un error de precisión de 0,16 mm, valor que corresponde con la pérdida de espacio articular observada en el grupo placebo en 2 años. Aún así, en el metaanálisis conjunto de los tres estudios, Hochberg encontró que había una reducción significativa en la velocidad del estrechamiento del espacio articular de 0,13 mm a los dos años de tratamiento, y un tamaño del efecto de 0,23. El autor llega a las mismas conclusiones de su metaanálisis anterior (Hochberg y col., 2008) ya mencionadas más arriba.

En un tercer metaanálisis (Lee y col., 2010) se estudian tanto los ensayos clínicos con CS como los realizados con glucosamina, enfocados a la definición del posible efecto de mejora de la estructura articular con el tratamiento perdurable con estos fármacos. Los cuatro estudios de CS incluidos (Uebelhart y col., 1998; Uebelhart y col., 2004; Michel y col., 2005; Kahan y col., 2009) son los mismos incluidos en los dos metaanálisis analizados anteriormente (Hochberg y col., 2008; Hochberg, 2010). Por ello, resumiremos solo los dos estudios de glucosamina no incluidos en el metaanálisis de Lee y col. (2010).

En el primer estudio (Reginster y col., 2001) se incluyeron 212 pacientes con artrosis de rodilla con una edad media de 66 años, que

se asignaron aleatoriamente a un grupo placebo y a otro tratado con 1.500 mg de glucosamina oral una vez al día durante 3 años. El parámetro principal fue la medida radiológica de la amplitud del espacio articular. El segundo estudio (Pavelka y col., 2002) incluyó 202 pacientes con una edad media de 62 años con un diseño y pauta de tratamiento similar al anterior. El análisis conjunto de los dos estudios concluyó que al cabo de un año de tratamiento, los cambios en la velocidad de estrechamiento del espacio articular fue similar en los grupos glucosamina y placebo. Sin embargo, tras 3 años de tratamiento hubo una diferencia significativa de 0,432 mm a favor del grupo glucosamina, con respecto al grupo placebo. Los autores (Lee y col., 2010) concluyen que tanto la glucosamina (tras 3 años de tratamiento) como el CS frenan el ritmo de progresión del proceso degenerativo en la gonartrosis.

Efectos del condroitín sulfato sobre el volumen del cartílago y el hueso subcondral: estudios de imagen por resonancia magnética

La radiología convencional tiene utilidad clínica porque ha permitido la clasificación de la artrosis en 5 grados (0 a 4) teniendo en cuenta el estrechamiento de la interlínea articular, la presencia de osteofitos, la esclerosis subcondral y la deformidad de los extremos óseos (Kellgren y Lawrence, 1957). Sin embargo, la reciente utilización de las más resolutivas técnicas de imagen por resonancia magnética (IRM) ha permitido ver cambios estructurales más finos en la articulación artrósica y seguir la evolución de los mismos durante una determinada intervención terapéutica en períodos más cortos de tiempo. Por ejemplo, en un estudio con IRM se planteó si el condrotín sulfato (800 mg/día, durante 6 meses) poseería efectos beneficiosos estructurales en pacientes con artrosis de rodilla (34 pacientes en el grupo placebo y 35 en el grupo tratado con CS). Este periodo doble ciego comparado con placebo se siguió de otro periodo abierto de 6 meses de tratamiento con CS 800 mg/día de todos los pacientes del estudio. La tabla 3 resume los resultados obtenidos para el volumen del cartílago.

Tabla 3. Cambios en el compartimento lateral del cartílago de la rodilla visualizados con IRM, en pacientes de artrosis tratados 6 meses con condroitín sulfato (CS) o placebo, y durante el seguimiento hasta 1 año con CS

	6 meses	12 meses
Placebo (n=34)	-3,69 ± 4,47	-5,04 ± 5,02
CS (n=35)	-1,5 ± 3,4	-1,51 ± 3,67
p	0,015	0,004

La tabla 3 muestra los datos de pérdida de volumen del cartílago en el comportamiento lateral de la rodilla que fue 2,4 veces menor en el grupo tratado con CS durante 6 meses, con respecto al grupo placebo. Lo interesante de este dato es que durante los 6 meses del periodo abierto en el que todos los pacientes tomaron CS, la reducción de la pérdida de volumen del cartílago fue incluso mayor, 3,3 veces en el grupo inicialmente tratado con CS, con respecto al placebo. En este compartimento lateral, las lesiones del hueso subcondral fueron menores en el grupo CS con respecto al placebo, pero solo a los 12 meses (Wildi y col., 2011). En este estudio se analizaron otros parámetros en compartimentos de la rodilla más afectados por la artrosis, que no fueron estadísticamente significativos; ello sugiere que el CS es más eficaz en situaciones de menor daño articular, caso del compartimento lateral de la rodilla.

El denominado OAI (acrónimo del inglés Osteoarthritis Initiative) es un estudio longitudinal observacional diseñado por el Instituto Nacional de la Salud de los EEUU para identificar biomarcadores que permitan el seguimiento y desarrollo de la artrosis. En el marco de este estudio, se seleccionó una cohorte de 600 pacientes que recibieron los tratamientos siguientes: 2 años con la asociación de condroitín sulfato y glucosamina (CS/Glu), otros con analgésicos y AINE, y otros con ambos tipos de medicación. A todos se les midió el volumen del cartílago de la rodilla con IRM al inicio del estudio y a los 2 años de tratamiento. Los autores de este estudio concluyen que el tratamiento con CS/Glu durante dos años reduce significativamente la pérdida de volumen

del cartílago, tanto en el grupo que tomaba AINE y analgésicos como en el que no los tomaba. Esta reducción fue menor en los pacientes que tomaban AINE y analgésicos además de CS/Glu, lo que indicaba que tenían una mayor afectación articular. Apoyándose en este dato, los autores sugieren que los pacientes con menores cambios estructurales de la articulación se podrían beneficiar más del tratamiento con CS/Glu, que aquellos que padezcan una enfermedad artrósica más avanzada (Martel-Pelletier y col., 2013).

Relevancia clínica del efecto DMOAD: menor necesidad de prótesis

Como el tratamiento con CS o glucosamina enlentecen el deterioro estructural de la articulación artrósica (efecto DMOAD), surge la pregunta del impacto clínico de esta protección a medio y largo plazo. El indicador más adecuado para dar respuesta a esta pregunta, exigido por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa (EMA) y EE.UU. (FDA), es la necesidad de implantar una prótesis a medio y largo plazo, en pacientes de artrosis tratados o no con esta medicación. Hay dos estudios sobre CS y otro con glucosamina.

El primer estudio se hizo en los pacientes que participaron en el ensayo clínico con RM, que incluyó 70 pacientes tratados con CS (800 mg/día) durante 1 año (6 meses en ciego y 6 meses en abierto) (Wildi y col., 2011). Cuatro años después se localizaron 57 de los 70 pacientes y se les preguntó si habían recibido una prótesis total de rodilla. Con estos datos y los datos de volumen del cartílago y de la estructura del hueso subcondral, los autores hicieron una predicción de la necesidad de prótesis en un período de 4 años. Los autores concluyen que el dolor, la función, la pérdida de volumen del cartílago y la afectación de la médula ósea subcondral son factores predictivos de la necesidad de una implantación de prótesis en pacientes de artrosis. El grupo tratado con CS requirió un 69% menos de prótesis, mientras que en el grupo placebo esta cifra fue del 31%; el número limitado de prótesis y pacientes, sin embargo, no permitió que esta diferencia

alcanzara el nivel de la significación estadística (Raynauld y col., 2013).

El segundo es un estudio retrospectivo hecho con la base de datos SIDIAP que contiene las historias clínicas de 5 millones de pacientes de Atención Primaria de Cataluña. Se identificaron 122.633 pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla entre 2006 y 2011. De ellos, 8.322 pacientes sufrieron una implantación de prótesis de rodilla. De los 14.065 usuarios de CS durante al menos 6 meses, 840 recibieron una prótesis (6%); esta menor frecuencia de prótesis en el grupo tratado con CS durante al menos 6 meses (13%) fue estadísticamente significativa. Más llamativo fue el resultado del grupo de pacientes que estuvieron tratados durante más de 1 año con CS; en estos pacientes la frecuencia de implantación de prótesis se redujo significativamente un 23%. Los autores concluyen que el uso acumulativo de CS se asocia positivamente con una disminución del 23% en el riesgo de sufrir una prótesis en pacientes con artrosis de rodilla (Prieto-Alhambra y col., 2013).

En el tercer estudio (Bruyere y col., 2008) los autores se plantearon conocer la incidencia de prótesis en los pacientes que habían participado en los dos estudios con glucosamina que hemos comentado antes (Reginster y col., 2001; Pavelka y col., 2002). De esos estudios se seleccionaron 131 pacientes tratados con placebo y 144 tratados con glucosamina. Los pacientes tratados durante al menos 1 año con glucosamina se siguieron durante 5 años (ya sin tratamiento) para conocer la incidencia de prótesis de rodilla. La sustitución total de la articulación por una prótesis de practicó en 19 pacientes del grupo placebo (14,5%) y en 9 pacientes del grupo glucosamina (6,3%) es decir, una incidencia significativamente menor, del 57%, en el grupo tratado con glucosamina con respecto al placebo.

CONCLUSIÓN

La alta prevalencia de la artrosis plantea un problema sanitario, social y económico de gran envergadura. Por tres razones: (1) la artrosis es causa de la mitad de las incapacidades totales permanentes de España; (2) el gasto sanitario que genera es muy elevado; y (3) el dolor y la pérdida progresiva de movilidad y por tanto de autonomía, sume a los pacientes en una paupérrima calidad de vida. En esta revisión hemos analizado el creciente número de ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran que el tratamiento a largo plazo con condroitín sulfato, glucosamina o su combinación frenan el progresivo deterioro del cartílago y el hueso subcondral. Una rigurosa y exhaustiva revisión que acaba de aparecer (Gallagher y col., 2014) llega a conclusiones similares: *“Los estudios con CS y glucosamina demuestran su efecto condroprotector en pacientes que sufren de artrosis de rodilla. Los pacientes con riesgo de desarrollar artrosis pueden beneficiarse del uso de una vez al día de 800 mg de CS o de 1.500 mg de glucosamina para prevenir la progresión de la enfermedad”*. Y lo que tiene más impacto desde el punto de vista clínico, al preservar durante más tiempo la estructura articular, disminuyen la incidencia de prótesis. Por mitigar el dolor y mejorar la movilidad articular y por ejercer un efecto protector del cartílago y el hueso subcondral, el condroitín sulfato y la glucosamina, solos o en asociación, pueden proporcionar al paciente artrósico una mejora de su calidad de vida a medio y largo plazo, con un coste en reacciones adversas prácticamente inexistente.

CONFLICTO DE INTERESES: A.G. García es Director de la Cátedra de Patrocinio UAM/Bioibérica de Inflamación Crónica y Citoprotección.

BIBLIOGRAFÍA

- Battle-Gualda, E., Carmona, L., Gavrilu, D., Garcia Criado, E.I., Ruiz Miravalles, R. & Carbonell Abello, J. (2006). [ArtRoCad: health resources utilization and socioeconomic impact of knee and hip osteoarthritis. I. Methods and population characteristics]. *Reumatol Clin*, 2, 224-34.
- Bruyere, O., Pavelka, K., Rovati, L.C., Gatterova, J., Giacovelli, G., Olejarova, M., Deroisy, R. & Reginster, J.Y. (2008). Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 16, 254-60.
- Carmona, L., Gabriel, R., Ballina, F.J., Laffon, A. & EPISER, G. (2011). Proyecto EPISER 2.000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev. Esp. Reumatol.*, 28, 18-25.
- Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, C.O., 3rd, Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Jr., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt, K.D., Moskowitz, R.W. & Williams, H.J. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 354, 795-808.
- du Souich, P. (2014). Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*, 142, 362-74.
- Gallagher, B., Tjoumakaris, F.P., Harwood, M.I., Good, R.P., Ciccotti, M.G. & Freedman, K.B. (2014). Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee: A Systematic Review of Treatment Agents. *Am J Sports Med*.
- Hochberg, M.C. (2010). Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*, 18 Suppl 1, S28-31.
- Hochberg, M.C., Zhan, M. & Langenberg, P. (2008). The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*, 24, 3029-35.
- Kahan, A., Uebelhart, D., De Vathaire, F., Delmas, P.D. & Reginster, J.Y. (2009). Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 60, 524-33.
- Kellgren, J.H. & Lawrence, J.S. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*, 16, 494-502.
- Lee, Y.H., Woo, J.H., Choi, S.J., Ji, J.D. & Song, G.G. (2010). Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*, 30, 357-63.
- Martel-Pelletier, J., Roubille, C., Abram, F., Hochberg, M.C., Dorais, M., Delorme, P., Raynaud, J.P. & Pelletier, J.P. (2013). First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*.
- Michel, B.A., Stucki, G., Frey, D., De Vathaire, F., Vignon, E., Bruehlmann, P. & Uebelhart, D. (2005). Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52, 779-86.
- Pavelka, K., Gatterova, J., Olejarova, M., Machacek, S., Giacovelli, G. & Rovati, L.C. (2002). Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*, 162, 2113-23.
- Prieto-Alhambra, D., Morros, R. & Arden, N. (2013). Association between chondroitin sulphate use and the risk of total knee arthroplasty in osteoarthritis patients: a propensity-score matched cohort study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 113 (Suppl. 2), CP51: 34.
- Raynaud, J., Martel-Pelletier, J., Dorais, M., Haraoui, B., Choquette, D., Abram, F., Beaulieu, A., Bessette, L., Morin, F., Wild, L.M. & Pelletier, J.P. (2013). Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage OnlineFirst*, published on April 10, 2013 as doi:10.1177/1947603513483547.
- Reginster, J.Y., Deroisy, R., Rovati, L.C., Lee, R.L., Lejeune, E., Bruyere, O., Giacovelli, G., Henrotin, Y., Dacre, J.E. & Gossett, C. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357, 251-6.
- Reginster, J.Y., Kahan, A., Uebelhart, D. & al., e. (2006). A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4 & 6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention). [Presented at 2006 annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (abstract L42)] [accessed at: <http://www.abstractsonline.com> on 12/12/07].
- Sawitzke, A.D., Shi, H., Finco, M.F., Dunlop, D.D., Bingham, C.O., 3rd, Harris, C.L., Singer, N.G., Bradley, J.D., Silver, D., Jackson, C.G., Lane, N.E., Oddis, C.V., Wolfe, F., Lisse, J., Furst, D.E., Reda, D.J., Moskowitz, R.W., Williams, H.J. & Clegg, D.O. (2008). The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*, 58, 3183-91.
- Uebelhart, D., Malaise, M., Marcolongo, R., de Vathaire, F., Piperno, M., Mailleux, E., Fioravanti, A., Matoso, L. & Vignon, E. (2004). Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*, 12, 269-76.
- Uebelhart, D., Thonar, E.J., Delmas, P.D., Chantraine, A. & Vignon, E. (1998). Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 6 Suppl A, 39-46.