

Consulta nº: 118/07

Fecha: 19.10.07

urgente

Consultante: -----

MÉDICO

D.U.E.

USUARIO

FARMACÉUTICO

OTRO:

Servicio: Farmacia

TELÉFONO/e-MAIL:

Otros destinatarios de la información: Grupo de implantación del PAI de Artrosis, prescriptores de glucosamina y condroitín sulfato, Jefes de Servicio de Medicina Interna y Traumatología, Grupo de Trabajo del PAI de Artrosis de Rodilla y Cadera, Grupo Multidisciplinar de Expertos en URM del SAS, etc.

## CONSULTA

La prescripción de glucosamina y condroitín sulfato influye negativamente en el indicador de calidad de la prescripción de AINE. Sin embargo, la Guía del Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Artrosis afirma que es útil con una recomendación de “grado I”. ¿Cuál sería el lugar en terapéutica de estos fármacos?

## RESPUESTA

### Introducción

El indicador de calidad de prescripción de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos promueve el uso de los AINE menos gastrolesivos (ibuprofeno y diclofenaco) sobre el resto de su grupo terapéutico. Glucosamina y condroitín sulfato están clasificados en el mismo subgrupo terapéutico que los AINE, y por tanto se consideran negativamente en el indicador. Esto podría explicarse por la dudosa utilidad terapéutica de ambos fármacos. Sin embargo, la Guía del PAI de artrosis de rodilla recomienda ambos fármacos en determinadas condiciones<sup>1</sup>. A continuación revisamos las recomendaciones de dicha Guía.

### Evidencias citadas en el PAI

Las recomendaciones farmacoterapéuticas de la Guía del PAI se fundamenta en una búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica, de las que cuatro fueron seleccionadas por su calidad mediante el cuestionario AGREE. Son las siguientes:

- Guía ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement; Estados Unidos, 2002); organismo sanitario independiente, especializado en la elaboración de GPC.
- Guía OPOT (Ontario Programs for Optimal Therapeutics, 2000), organización especializada en la elaboración de GPC, perteneciente al Colegio de Farmacéuticos de Ontario (Canadá).
- Guía EULAR (European League Against Rheumatism, 2000); organización que reúne a sociedades médicas, facultativos y empresas farmacéuticas relacionadas con la reumatología en Europa.
- Guía del Instituto Uppsala contra el dolor (2003). Uppsala es un laboratorio farmacéutico de origen francés, integrado en la compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb. Ha patrocinado esta Guía sobre artrosis de rodilla con cinco sociedades médicas españolas, la cual fue utilizada para instruir a 20.000 médicos de Atención Primaria españoles.

En la Guía del PAI se afirma que la bibliografía citada *sugiere* que glucosamina y condroitín sulfato disminuyen el dolor y mejoran la movilidad con un grado de recomendación I, es decir, “recomendación bien definida y bien fundamentada procedente de revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias o guías de práctica clínica respaldadas por revisiones sistemáticas de conclusiones

*firmez*". Glucosamina (pero no condroitín sulfato) aparece en el algoritmo de tratamiento de la Guía del PAI como alternativa a paracetamol+codeína, dextropropoxifeno y tramadol, en pacientes que no responden a medicación de alta seguridad o AINE, o bien tienen factores de riesgo para la toma de AINE. No se hace distinción entre artrosis de rodilla y cadera, entendiéndose que la recomendación es común para ambos casos. La recomendación se fundamenta en cinco fuentes, de las cuales tres se encuentran entre las guías seleccionadas:

- Guía EULAR de OA de rodilla (2000)
- Guía de OA de Ontario (2000)
- Guía ICSI de OA de rodilla (2002)
- Revisión sistemática de Towheed en la colaboración Cochrane (2002)
- Meta-análisis de Richy (2003)

### **Análisis actualizado de las fuentes bibliográficas que sustentaron la recomendación de glucosamina y condroitín sulfato en la Guía del PAI**

- Guía de Práctica Clínica de Ontario (2000). No hemos podido consultarla porque ya no está disponible en Internet ni ha sido publicada en fuentes indexadas. No hemos encontrado actualizaciones de esta Guía.
- Meta-análisis de Richy et al. (2003)<sup>2</sup>. Reúne 15 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego frente a placebo disponibles hasta 2002 (1.020 pacientes para estudio de glucosamina y 775 para condroitín sulfato). La calidad de los ensayos de glucosamina fue considerablemente mayor que la de los ensayos con condroitín sulfato. El meta-análisis mostró eficacia en dolor y funcionalidad para ambos fármacos. Aunque existe heterogeneidad entre los estudios y asimetría significativa en el *funnel plot*, que indicaría sesgo de publicación, los autores estiman que no influye en los resultados. Este estudio fue realizado por el equipo de Reginster, autor de uno de los ECA con resultados favorables, el cual fue patrocinado por el laboratorio Rottapharm<sup>3,4</sup>.
- Guía EULAR de osteoartritis de rodilla (2000<sup>5</sup>; revisada en 2003<sup>6</sup>). La revisión de esta Guía en 2003 mantuvo las recomendaciones de glucosamina y condroitín sulfato, citando 8 ECA y un meta-análisis (McAlindon et al., 2000)<sup>7</sup>. Dicho meta-análisis (15 estudios, 1.710 pacientes) concluye que los ECA muestran efectos moderados de glucosamina y mayores para condroitín sulfato, pero que la calidad de los estudios y el posible sesgo de publicación sugieren que tales efectos se encuentran sobreestimados, si bien parece probable que presenten algo de eficacia. Por tanto, los autores del meta-análisis recomiendan la realización de nuevos estudios bien diseñados para conocer el beneficio real de estos fármacos.
- Revisión sistemática sobre glucosamina de Towheed et al. (Cochrane 2002, actualizada en 2006<sup>8</sup>). El trabajo publicado en 2002 encontró resultados favorables sobre el dolor para glucosamina. Sin embargo, la revisión ha sido actualizada recientemente (Towheed et al., Cochrane Col.; publicada en 2007)<sup>8</sup>, integrando nuevos estudios que cuestionan su eficacia. Se observa una gran heterogeneidad entre los resultados de diversos ensayos clínicos, que según los autores puede estar relacionada con la calidad de los estudios, muchos de ellos no enmascarados y con escaso número de pacientes. Realizando un análisis limitado a los ocho estudios adecuadamente enmascarados frente a placebo (1.111 pacientes), no se observa una mejoría del dolor, rigidez ni funcionalidad con glucosamina. Los autores se muestran expectantes ante a los futuros resultados del estudio financiado por el NIH (Clegg et al., 2006)<sup>9</sup> que compara glucosamina y condroitín sulfato solos y asociados con un AINE (celecoxib).
- Guía ICSI de osteoartritis de rodilla (2002; revisada en 2007<sup>10</sup>). Actualizada en 2007, esta GPC afirma que sería razonable ofrecer a los pacientes una prueba de 2-3 meses con glucosamina+/-condroitín sulfato, aunque advierte de las dudas sobre su eficacia. Se basa explícitamente en dos ensayos clínicos. El primero (Reginster et al., 2001)<sup>3</sup> es un ECA con 212 pacientes, elegido entre muchos con resultados diversos. El segundo (Clegg et al., 2006)<sup>9</sup>, es el mayor estudio sobre el particular, cuyos resultados principales no son favorables al uso de estos fármacos (lo analizamos a continuación).

## Otros documentos de interés

- Clegg et al. realizaron un ECA doble ciego<sup>9</sup> con cinco ramas: glucosamina clorhidrato, condroitín sulfato, una combinación de ambos, celecoxib, y placebo. El estudio fue patrocinado por el NIH estadounidense. El contenido en principio activo de los fármacos utilizados fue garantizado por los correspondientes análisis (habida cuenta de las dudas sobre algunas preparaciones de glucosamina). La variable principal fue el porcentaje de pacientes que experimentaron reducción del 20% en la subescala de dolor WOMAC, estimando que una diferencia entre ramas del 15% en la tasa de respondedores sería un hallazgo relevante.

La variable principal (fracción de pacientes con 20% de mejora en la subescala WOMAC de dolor) sólo mostró diferencias vs. placebo para celecoxib. Glucosamina y condroitín sulfato, tanto solos como en combinación, no presentaron diferencias significativas frente a placebo. Como en otros estudios, el porcentaje de respondedores a placebo fue elevado (60%). Este ensayo clínico utiliza otras trece variables secundarias con diversas escalas y subescalas relacionadas con la enfermedad, doce de las cuales tampoco hallan diferencias. Una de ellas, la respuesta según los criterios de los consensos OMERACT-OARSI, identifica un 8,7% de respondedores más con la combinación condroitín+glucosamina que con placebo (diferencia estadísticamente significativa).

En el análisis por subgrupos se observó que, entre los pacientes con dolor moderado a severo (el 23% de los pacientes incluidos), aunque la respuesta a glucosamina o condroitín sulfato no mostraba diferencias frente a placebo, la combinación de ambos sí la mostraba (79,2% vs. 54,3%;  $p \leq 0,017$ ). Al tratarse del resultado de un subgrupo, que además presenta escaso número de pacientes (N=70/72), los autores concluyen que esta ventaja debería ser confirmada por un estudio específico.

- El equipo del meta-análisis de McAlindon<sup>7</sup> ha realizado un estudio de heterogeneidad sobre los diversos ensayos clínicos, incluyendo ya el de Clegg et al.<sup>9</sup>, para cuantificar y analizar la variabilidad observada (Vlad et al., 2007)<sup>11</sup>. Tras una búsqueda sistemática, seleccionan 16 ensayos clínicos de glucosamina en OA de rodilla, constatando una heterogeneidad en los resultados inexplicable por el azar. Comprueban que entre los ensayos con implicación del laboratorio, los resultados son mejores que en el resto. También observan que los estudios con glucosamina en forma de clorhidrato no muestran eficacia. Como explicaciones posibles de la heterogeneidad señalan las diferentes preparaciones de glucosamina, el inadecuado enmascaramiento de la asignación del tratamiento en algunos estudios y el sesgo inducido por la industria farmacéutica.
- La guía EULAR de osteoartritis de cadera (2007) no recomienda glucosamina en esa indicación por carecer de estudios<sup>12</sup>.
- Los diversos ensayos clínicos coinciden en señalar la elevada seguridad y tolerabilidad de glucosamina y condroitín sulfato. Los únicos inconvenientes comentados en la bibliografía se relacionan con el incremento transitorio en la glucemia y sus posibles efectos metabólicos<sup>13</sup>.

## Otras consideraciones

- La glucosamina no es un nutriente esencial. Nuestro organismo la sintetiza a partir de glucosa en el interior de las células. Varios estudios mostraron la ausencia de glucosamina en plasma tras la administración oral de hasta 6 g<sup>8</sup>. Un estudio con administración intravenosa, halló una semivida plasmática de menos de 7 minutos<sup>8</sup>. Estudios más modernos, con técnicas más sensibles -p. ej., un estudio farmacocinético del laboratorio Rottapharm<sup>14</sup>, citado en la ficha técnica<sup>15</sup>- sí encuentran un aumento de glucosamina en plasma. Varias horas tras la administración de 1.500 mg oral, este estudio halla un pico de concentración 10 micromolar. Sin embargo, no se estima la biodisponibilidad.
- Otro estudio –independiente- muestra resultados similares (pico de concentración 12 micromolar), indicando que la concentración encontrada en plasma es una traza insignificante, lo que se explicaría por una captación hepática inmediatamente tras la absorción, degradando la glucosamina o

incorporándola a otros compuestos<sup>16</sup>. Los autores argumentan que la concentración hallada es muy inferior a las que han mostrado algún tipo de acción sobre condrocitos *in vitro*. A una concentración 12 micromolar, menos del 2% de la galactosamina incorporada a los proteoglicanos por los condrocitos provendría de glucosamina exógena. Según los autores, eso no sustenta los mecanismos de acción que se han propuesto para un potencial efecto de la glucosamina. A dosis superiores, no se consiguen concentraciones proporcionalmente elevadas<sup>14</sup>.

- En cuanto al condroitín sulfato, se trata de un polisacárido endógeno, una macromolécula del grupo de los glucosaminoglicanos, constituyente natural del cartílago, formada por glucurónico y galactosamina sulfatada<sup>17</sup>. Se absorbe mínimamente por endocitosis en el intestino delgado, y es rápidamente hidrolizada a disacáridos. La fracción no absorbida se mantiene intacta hasta llegar al colon, donde es degradada por diversas enzimas<sup>18</sup>. En plasma, las concentraciones de condroitín sulfato endógeno (0,3-5 micromolar) y disacáridos se duplican tras la administración oral de condroitín sulfato, lo que en cualquier caso implica una absorción muy reducida<sup>19</sup>. Teniendo en cuenta estos datos, similares a los antes mencionados para glucosamina, el posible mecanismo de acción permanece inexplicado.
- La Guía del PAI recomienda glucosamina como alternativa a paracetol+codeína, dextropropoxifeno o tramadol<sup>1</sup> (analgésicos de 2<sup>o</sup>-3<sup>er</sup> escalón de la escala analgésica de la OMS). Teniendo en cuenta que glucosamina y condroitín sulfato no han demostrado claramente su eficacia frente a placebo, ni mucho menos frente a analgésicos de primer escalón, no parece recomendable proponerlos como alternativa a estos otros agentes de 2<sup>o</sup>-3<sup>er</sup> escalón, frente a los que carecen por completo de estudios comparativos.

## CONCLUSIONES

- En la actualidad, las recomendaciones sobre uso de glucosamina y condroitín sulfato no se basan en revisiones sistemáticas de conclusiones firmes (lo que correspondería a la Recomendación grado I del PAI). Aunque no se pueden descartar definitivamente sus efectos, lo cierto es que no se ha demostrado su eficacia en OA de rodilla. Si dicha eficacia existiera, sería bastante reducida.
- Existe una excesiva heterogeneidad de los resultados de diversos ensayos clínicos, no atribuible al azar, parcialmente explicada por la mala calidad de algunos preparados de glucosamina dietéticos, pero que en otros casos también está relacionada con la diferente calidad de los estudios y la financiación de la industria farmacéutica.
- Valorando conjuntamente los ensayos clínicos con asignación verdaderamente oculta del tratamiento, no se constata eficacia de glucosamina; tampoco restringiéndose a aquéllos independientes del laboratorio. El último ensayo clínico (Clegg et al., 2006), diseñado para intentar despejar las dudas sobre eficacia, no ha mostrado efecto de glucosamina y condroitín sulfato, aunque presenta algunos datos favorables y ha señalado una opción para futuras investigaciones usando glucosamina+condroitín sulfato en pacientes con osteoartritis de rodilla que presentan dolor moderado a severo (301 a 400 en la escala WOMAC, cuyo rango es de 0 a 500).
- En OA de cadera, no existe evidencia para recomendar el uso de estos fármacos.
- La inferencia causal entre la administración de estos fármacos y la posible mejoría en los síntomas de osteoartritis carece por el momento de plausibilidad biológica: no existen explicaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas suficientes para sus posibles efectos.

**En conclusión, el efecto de estos fármacos puede ser explicado en gran medida, y tal vez totalmente, por un efecto placebo.**

**Por tanto, se trata de principios activos de eficacia dudosa y consideramos que el indicador de calidad de prescripción de AINE es consecuente al excluirlos de los fármacos de elección. Pensamos que la Guía del PAI de artrosis de rodilla y cadera debería modificarse.**

## Bibliografía

1. Artrosis de Rodilla y Cadera: proceso asistencial integrado. Consejería de Salud, Sevilla, 2004. Disponible en: <http://www.csalud.junta-andalucia.es/procesos/> [consultado el 7.11.2007].
2. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514-22.
3. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
4. Jobanputra P. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin: relevant financial interest? (carta). *Arch Intern Med* 2004;164:338-9.
5. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59:936-44.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. 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 Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
7. McAlindon TE, Lindsay MP, Gulin JP, Felson. Glucosamine and chondroitin sulfate for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469-75.
8. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> [consultada el 7.11.2007] (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
10. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and Treatment of Adult Degenerative Joint Disease (DJD)/Osteoarthritis (OA) of the Knee. Ninth Edition/March 2007. Disponible en: [www.icsi.org](http://www.icsi.org) [consultado el 7.11.2007].
11. Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis. Why do trial results differ? *Arthr Rheum* 2007;56(7):2267-77.
12. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.
13. Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, McAlindon TE. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):260-2
14. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacobelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005;13, 104-9.
15. Xicil® (glucosamina sulfato). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo (revisada en julio 2007).
16. Biggee BA, Blinn CM, McAlindon TE, Nuite M, Silbert JE. Low levels of human serum glucosamine after ingestion of glucosamine sulphate relative to capability for peripheral effectiveness. *Ann Rheum Dis* 2006;65:222-6.
17. Condro-San® (condroitín sulfato). Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
18. Barthe L, Woodley J, Lavit M, Przybylski C, Philibert C, Houin G. In vitro intestinal degradation and absorption of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycan drug. *Arzneimittelforschung* 2004;54(5):286-92.
19. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(10):768-77 [resumen].

Fecha de respuesta: 9.11.2007

Fdo. Emilio J. Alegre del Rey  
Farmacéutico adjunto

NOTA.- El II Plan de Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía propugna “*actuaciones basada en la evidencia científica, que comparten herramientas tecnológicas disponibles y que son evaluables*”. En este sentido, el Acuerdo de Gestión Clínica de la Unidad de Farmacia del Hospital Universitario de Puerto Real establece como objetivo la “*revisar que la selección de medicamentos en los procesos que se implanten en el hospital se adecue a los criterios establecidos por el grupo de expertos en uso racional del medicamento (URM) del SAS*”. En consecuencia, hemos asumido la presente revisión, como aporte a la discusión científica en este controvertido tema.