

Efectividad del Sulfato de Glucosamina y Sulfato de Condroitin en el Tratamiento de la Osteoartrósis de Rodilla

Febrero 2001 - Febrero 2002 (I Parte)

Dr. Hiram Padrón Tour,* Dr. Jhony Vásquez Maizo,* Dra. Madglia Puentes González**

Dr. Hiram Padrón Tour, Dr. Jhony Vásquez Maizo, Dra. Madglia Puentes González. **Efectividad del Sulfato de Glucosamina y Sulfato de Condroitin en el Tratamiento de la Osteoartrósis de Rodilla. Febrero 2001 - Febrero 2002 (I Parte).**

Revista Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Vol. 34, Nº 2, Octubre 2002.

RESUMEN

La osteoartrósis es una de las alteraciones musculoesqueléticas más frecuentes. El tratamiento farmacológico se ha basado en el uso de antiinflamatorios, con las consecuencias de sus efectos secundarios. Recientemente se han investigado nuevas sustancias con potencial efecto condroprotector, tales como el sulfato de glucosamina y el sulfato de condroitín. El presente estudio determinó la efectividad de estas sustancias en el tratamiento de la osteoartrósis de rodilla mediante la utilización de la escala de WOMAC. Se realizó un ensayo clínico con 23 pacientes desde febrero 2001 a febrero 2002. El 95,65% de los pacientes fueron catalogados como buenos y excelentes resultados al finalizar el estudio.

PALABRAS CLAVE

Osteoartrósis, rodilla, glucosamina, condroitin, cartilago

ABSTRACT

Osteoarthritis is one of the most common musculoskeletal disorders. Pharmacological treatment was based in the use of anti-inflammatory drugs, with many secondary effects. Recently, there has been some investigation looking for new substances with potentially chondroprotective benefits, like glucosamine and chondroitin sulfate. The present study demonstrates the effectiveness of both substances in the treatment of osteoarthritis of the knee using the WOMAC score. We made a clinical assay with 23 patients since February 2001 to February 2002. Almost 96% of the patients demonstrated excellent and good results at the end of the study.

KEY WORDS

Osteoarthritis, knee, glucosamine, chondroitin, cartilage

INTRODUCCIÓN

La osteoartrósis es una de las alteraciones musculoesqueléticas más frecuentes, con una incidencia aproximada de 2:1 en mujeres y hombres^{1,2,3}. La artrosis es el resultado final de una serie de cambios biomecánicos, metabólicos, fisiológicos y patológicos que actúan simultáneamente sobre el cartilago hialino y que aún se encuentran en discusión y estudio. Las características del cartilago en la osteoartrósis incluyen un aumento en el contenido de agua y degradación de la matriz extracelular, acompañado de alteraciones de los proteoglicanos; estos cambios predisponen a un deterioro progresivo con eventual pérdida del cartilago articular⁴. Los objetivos que todo tratamiento de la artrosis debe tener son aliviar el dolor, mantener o aumentar la función articular, disminuir la incapacidad funcional e intentar retrasar la progresión de la enfermedad. Debido a la ausencia de fármacos selectivos para la artrosis,

el tratamiento farmacológico se ha basado durante años en el empleo de analgésicos y antiinflamatorios con las consecuencias derivadas de sus costos y sus efectos secundarios. A principios de los noventa, se pudo publicar una clasificación de los fármacos selectivos para la artrosis y unas directrices para llevar a cabo los ensayos clínicos necesarios y demostrar su actividad; es así como se clasifican los fármacos para el tratamiento de la osteoartrósis en aquellos que modifican los síntomas (SYSDOA por sus siglas en inglés) y los modificadores de la estructura (DOMAD por sus siglas en inglés)^{5,6,7}. Aunque todavía no hay ningún fármaco que pueda incluirse en esta segunda categoría, se están buscando compuestos que puedan ejercer unos efectos más específicos que los de los antiinflamatorios, al obstaculizar directamente algunos de los posibles procesos de la enfermedad.

En años recientes numerosos estudios han investigado fármacos potencialmente "condroprotectores", sustancias capaces de incrementar la actividad anabólica de los condrocitos y simultáneamente disminuir o suprimir los efectos de enzimas citotóxicas sobre el cartilago. Entre las sustancias que pudieran cumplir estos requisitos se encuentran el sulfato de glucosamina, el sulfato de condroitín, el ácido hialurónico

* Adjunto del Servicio de Traumatología y Ortopedia. Hospital Victorino Santaella. Los Teques, Edo. Miranda.

** Interno de Post-grad. Hospital Victorino Santaella. Los Teques, Edo. Miranda.

y los heparinoides entre otros^{8,9,10}. El sulfato de glucosamina y el sulfato de condroitín, precursores de los aminoglicanos de la matriz cartilaginosa y del líquido sinovial, han sido utilizados en varias publicaciones relacionadas con experiencias clínicas sobre el tratamiento de la osteoartritis, aunque la evidencia sobre su efectividad, toxicidad y seguridad a largo plazo aún no ha sido completamente comprobada^{11,12}.

No se ha establecido el mecanismo de acción exacto del sulfato de glucosamina y del sulfato de condroitín. Se ha sugerido la existencia de efectos no relacionados con el cartílago articular, como la inhibición de la generación de enzimas citotóxicas para explicar el inicio de acción rápida sobre los síntomas. En estudios realizados a corto plazo^{4,8,11,13,14}, la mejoría de los síntomas relacionados con la osteoartritis de rodilla varió entre 58 y 70% en aquellos pacientes tratados con estos compuestos durante la primera semana de tratamiento, recibiendo 1.500 mg de sulfato de glucosamina y/o 1.200 mg de sulfato de condroitín diarios en una o varias tomas.

El objetivo general de nuestro trabajo es evaluar la efectividad de estas dos sustancias (sulfato de glucosamina y sulfato de condroitín) como alternativa en el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes con osteoartritis de la rodilla, sabiendo que nuestra población presenta características fenotípicas, sociales y culturales distintas que la población de los estudios internacionales. Para lograr este objetivo se establecieron dos etapas en la investigación: 1.- determinar la eficacia y la seguridad (efectos colaterales) del tratamiento a corto plazo con el sulfato de glucosamina y condroitín en los síntomas y la función de los pacientes con osteoartritis de la rodilla, lo cual se establece en el presente informe, y 2.- evaluar la utilidad y seguridad (efectos colaterales) de dicho tratamiento a largo plazo, utilizando para ello parámetros funcionales (WOMAC) y radiológicos (estrechamiento del espacio femorotibial medial), lo cual se presentará en una segunda publicación luego de un seguimiento a dos años para poder visualizar los posibles cambios radiológicos de una enfermedad degenerativa, progresiva y de evolución lenta como lo es la osteoartritis.

Dentro de los objetivos específicos de este reporte preliminar están: 1.- determinar si el tratamiento planteado ofrece mejoría de los síntomas y la función articular de la muestra en estudio, 2.- establecer el período de latencia entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los síntomas de nuestros pacientes, y 3.- reportar si existen efectos adversos en el tratamiento a corto y mediano plazo en nuestra población.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado con los pacientes que acudieron a la consulta de Traumatología y Ortopedia del Hospital Victorino Santaella Ruíz, de la ciudad de Los Teques, Estado Miranda, recolectando la muestra de manera acumulativa desde febrero del año 2001 hasta febrero del año 2002, incluyendo en el estudio aquellos pacientes mayores de 50

años de edad con diagnóstico de osteoartritis de rodilla (uni o bilateral) tipo I ó II según la clasificación de Ahlbac^{15,16} o con artrosis femoropatelar, sin establecer límite superior de edad ni distinción de sexo o raza, excluyendo a los pacientes que presentarían enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea o artropatías seropositivas como la espondilitis anquilosante entre otras), artrosis por lesiones traumáticas de la rodilla, malalineación de la rodilla, sobrepeso (índice de masa corporal mayor de 30), y debido a la similitud en la estructura molecular entre el sulfato de condroitín y la heparina, se excluyeron aquellos pacientes que cumplieran tratamiento con anticoagulantes, así como también los que tuvieran antecedentes de enfermedad ulceropéptica por la posibilidad de complicaciones y la necesidad de mayores dosis⁴ o de trastornos mentales por lo difícil del control y seguimiento. Al inicio del estudio se le realizaron a todos los pacientes radiografías panorámicas de los miembros inferiores (con carga), lateral de ambas rodillas y perfil reumatológico (hematología completa, VSG, PCR, factor reumatoideo). Se estableció así el grupo de estudio, al cual se le indicó tratamiento vía oral con 1.500 mg de sulfato de glucosamina y 1.200 mg de sulfato de condroitín diarios en dos tomas. No se permitió ningún otro tipo de tratamiento farmacológico y/o fisiológico a los pacientes incluidos en el presente estudio. El tratamiento se siguió por tres meses, utilizando como parámetros de evaluación de los síntomas de la osteoartritis la escala visual análoga (EVA), estableciendo como valor cero (0) la ausencia de dolor y como valor diez (10) el dolor máximo con toda la gama de posibilidades entre estos dos valores utilizando números enteros, y el índice de artrosis de las Universidades de Ontario del Oeste y McMaster (WOMAC)¹⁷, en el que se aborda la intensidad del dolor articular (cinco preguntas), la rigidez (dos preguntas) y la limitación funcional (diecisiete preguntas). Este último cuestionario es específico para la enfermedad y fue diseñado para estudiar la efectividad de los agentes antiinflamatorios en el tratamiento de la osteoartritis, y establece rangos para determinar si el tratamiento es excelente (0 a 14 puntos), bueno (15 a 28 puntos), regular (29 a 38 puntos) y malo (mayor de 38 puntos).

La evaluación de los pacientes se realizó al inicio del tratamiento, semanalmente durante el primer mes y luego cada cuatro semanas hasta completar los tres meses, realizando en cada uno de los controles la aplicación de las escalas antes señaladas. En cada evaluación clínica se recolectaron datos con respecto a la presencia de reacciones adversas atribuibles al medicamento. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para ser incluidos en el presente estudio.

Análisis Estadístico

Para realizar el análisis estadístico de nuestros datos se utilizó la Prueba de *Friedman para k muestras igualadas*^{18,19}, en vista de que las observaciones se definen sobre una escala ordinal (estadística no paramétrica). Cabe destacar que esta prueba es una aproximación a la prueba de χ^2 (*chi cuadrado*) y se basa en rangos promedio (Tablas 1 y 2).

Tabla 1
Distribución de los rangos de la prueba de Friedman en pacientes con osteoartrósis de rodilla (Escala Visual Análoga)

Semana	0	1	4	8	12
Rangos	4.83	4.17	2.70	1.83	1.48

Fuente: Cuestionario escala EVA

Tabla 2
Distribución de los rangos de la prueba de Friedman en pacientes con osteoartrósis de rodilla (Escala de WOMAC)

Semana	0	1	2	3	4	8	12
Rangos	6.83	5.96	4.98	4.04	3.09	1.87	1.24

Fuente: Cuestionario escala WOMAC

Se planteó un sistema de hipótesis:

H₀ (hipótesis nula): efectos atribuidos al tratamiento son los mismos a través del tiempo (no existe variación entre las observaciones). *H_a* (hipótesis alternativa): existe diferencia en los efectos del tratamiento a través del tiempo.

Se estableció un nivel de significancia α de 0,05, en donde un valor de $p > 0,05$ no rechaza la *H₀*, y un valor de $p < 0,05$ rechaza la *H₀* a favor de la *H_a* con un 95% de nivel de confianza.

Se realizó un análisis adicional, tomando en cuenta la distribución de los pacientes en las semanas de tratamiento según frecuencia y porcentaje (Tablas 3 y 4) Se aplicó la escala visual

Tabla 3
Distribución de frecuencia de pacientes con osteoartrósis de rodilla (Escala de WOMAC)

Rangos.	Semanas						
	0	1	2	3	4	8	12
0-14	0	0	0	1	2	5	8
15-28	3	4	11	18	20	17	14
29-38	17	17	12	4	1	1	1
39-96	3	2	0	0	0	0	0
TOT AL	23	23	23	23	23	23	23

Fuente: Cuestionario escala WOMAC

análoga para efectos comparativos, basando el análisis en la escala de WOMAC por ser específica para determinar la efectividad de un tratamiento en la osteoartrósis de la rodilla.

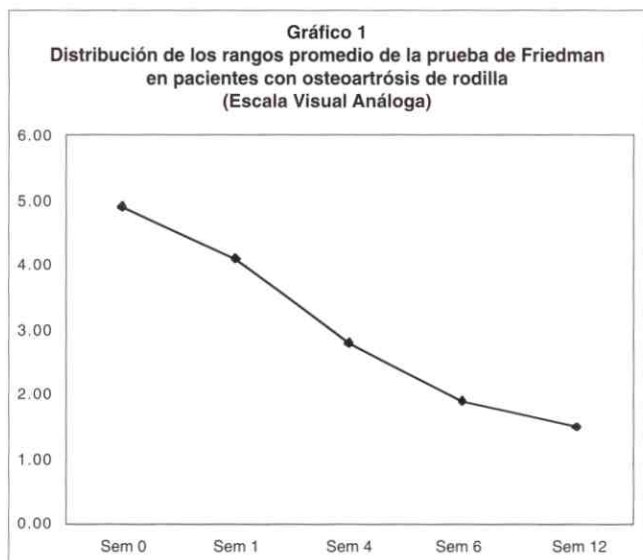
RESULTADOS

Del total de pacientes con diagnóstico de osteoartrósis de la rodilla tratados en el Servicio de Traumatología y Ortopedia de nuestro centro, sólo 23 pacientes cumplieron con los crite-

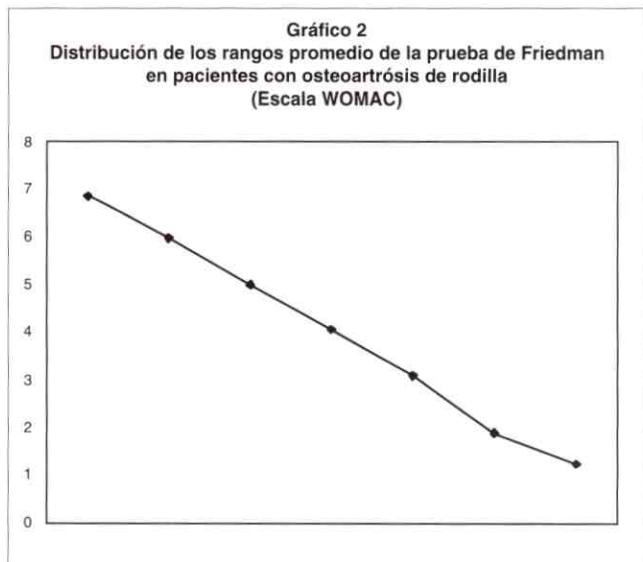
Tabla 2
Distribución porcentual de pacientes con osteoartrósis de rodilla (Escala de WOMAC)

Rangos	Semanas						
	0	1	2	3	4	8	12
0-14	0.00	0.00	0.00	4.35	8.70	21.74	34.78
15-28	13.04	17.39	47.83	78.26	86.96	73.91	60.87
29-38	73.91	73.91	52.17	17.39	4.35	4.35	4.35
39-96	13.04	8.70	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TOT AL	100	100	100	100	100	100	100

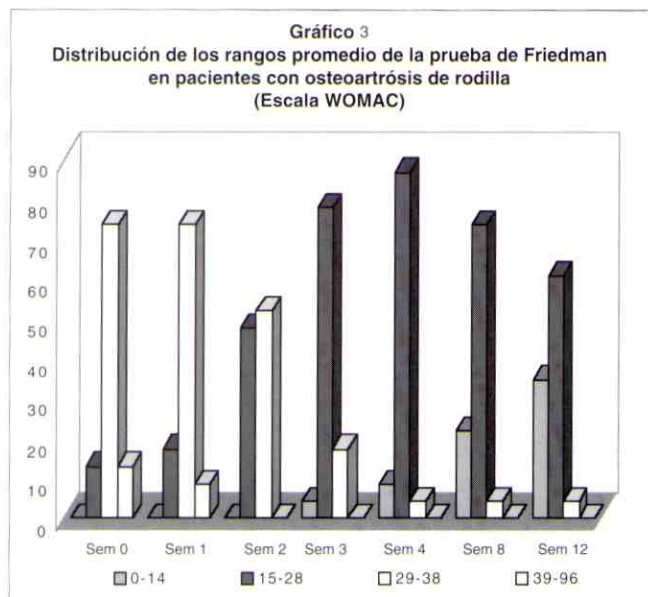
Fuente: Cuestionario escala WOMAC



Fuente: Tabla N° 1



Fuente: Tabla N° 2



Fuente: Tabla N° 2

rios de inclusión del presente trabajo durante el período de estudio, 16 mujeres (69,56%) y 7 hombres (30,44%).

Al inicio del tratamiento 86,95% de los pacientes tenían valores en la escala de WOMAC correspondientes a los rangos regular y malo (Regular: 29-38= 73,91% y Malo: 39-96= 13,04%). El rango de valores catalogados como excelente aumentó de 0% al inicio del tratamiento hasta 34,78% en la evaluación final, así como el rango bueno (15 a 28 puntos) aumentó de 13,04% en la evaluación inicial hasta 60,87% en la última evaluación clínica. Por otro lado, el grupo de pacientes ubicados en el rango regular (73,91%) disminuyó en la evaluación final a 4,35%, y el grupo con más de 39 puntos en la escala (13,04% al inicio del tratamiento) desapareció a partir de la segunda semana de evaluación.

CONCLUSIONES

En el análisis de la Prueba de Friedman se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre las semanas de tratamiento, con valor probable (*p-value*) igual a 0,0001 (menor que el nivel de significancia de $\alpha = 0,05$).

Se rechaza la hipótesis nula a favor de la hipótesis alterna, que define diferencias en la mejoría de los síntomas y la función articular con el tratamiento aplicado a través del tiempo, evidenciando una clara tendencia a la mejoría obteniéndose que el 95,65% de los pacientes se encontraba por debajo de los 28 puntos en la escala de WOMAC al final del tratamiento (Grupo bueno y excelente) contrastando con el 13,04% que se encontraba en estos mismos grupos al inicio del tratamiento.

Se estableció que el período de latencia entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los síntomas fue de tres semanas, momento a partir del cual se observó que más del 50% de los

pacientes (82,61% específicamente) se encontraban agrupados en el rango de 0 a 28 puntos de la escala de WOMAC (excelente y bueno según la escala), además de evidenciar la ausencia de pacientes en el rango mayor de 39 puntos (malo según la escala) a partir de dicha semana.

En cuanto a la aparición de efectos adversos atribuibles al tratamiento, en cada evaluación clínica se interrogó al respecto obteniendo 100% de respuestas negativas, pudiendo inferir que a corto plazo no hubo efectos secundarios en el grupo estudiado.

RECOMENDACIONES

En base a los resultados antes señalados nos permitimos recomendar el uso del sulfato de glucosamina y el sulfato de condroitín como alternativa en el manejo

médico de los pacientes con osteoartritis de la rodilla en fases iniciales de la enfermedad, ya que ha demostrado ser efectivo en la mejoría de la sintomatología y la función articular de nuestros pacientes y presenta un margen de seguridad bastante amplio, correspondiendo estos resultados con las estadísticas presentadas a nivel mundial.

Debido a la existencia de un período de latencia entre el inicio del tratamiento y el comienzo de la mejoría de los síntomas, pudiera utilizarse algún otro medicamento durante este período tales como analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos para potenciar el efecto en la mejoría del dolor, ya que tienen mecanismos de acción aparentemente diferentes y los pacientes podrían beneficiarse mientras el efecto beneficioso de la glucosamina y el condroitín comienzan en el cartílago hialino.

Recomendamos, como en efecto lo estamos haciendo, continuar con estudios de este tipo a largo plazo, además de evaluar parámetros paraclínicos importantes en la evolución de la enfermedad (estudios radiológicos), y poder determinar si estos compuestos realmente detienen la progresión de la enfermedad mejorando la calidad del cartílago hialino, o por el contrario sólo actúan inhibiendo enzimas citotóxicas involucradas con el dolor y la inflamación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bre I.- Creamer PH. Osteoarthritis. Lancet 1997; 350: 503-509.
2. Lane NE Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: An evidence based approach to treatment. Am J Med 1997; 103 (suppl 6A):25S-30S.
3. Hawker G. Update on the epidemiology of the rheumatic disease. Curr Opin Rheumatol 1997;9:90-94.
4. Brief AA, Maurer SG. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. J Am Acad Orthop Surg 2001; 9:71-78.
5. Theiler R, Gosh P., Brooks P. Clinical, biochemical and imaging methods of assessing osteoarthritis and clinical trials with agents claiming chondromodulating activity. Osteoarthritis Cart 1994;2:1-23.

6. Dougados M. et. al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;3:72-77.
7. Lequesne M. et. al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994;21:65-73.
8. Setnikar I. Antireactive properties of "chondroprotective" drugs. *Int J Tissue React* 1992; 14:253-261.
9. Bassleer C. In vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotectives. *Int J Tissue React* 1992;14:231-241.
10. Karzel K Effects of hexosamine derivates and uronic acid derivates on glycosaminoglycane metabolism of fibroblast culture. *Pharmacology* 1971;5:337-345.
11. Towheed TE, Anastassiades TP. Otuwsamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but ncomp1ete. *JAMA* 2000;283:1483-1484.
12. Adams ME. Hype about glucosamine. *Lancet* 1999;354:353-354.
13. D'Arnbrosio E. Glucosamine sulphate: A controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica* 1981;2:504-508.
14. Rovati LC. Clinical research in osteoarthritis: Design and results of short-term and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue React* 1992;14:243-251.
15. Ahlback S. Osteoarthrosis of the knee: A radiographic investigation. Stockholm, Karolinska Institute 1968:1145.
16. Lysholm J., Hamberg P, Gilquist J. The correlation between osteoarthritis as seen on radiographs and arthroscopy. *J Arthroscopy* 1987;3:161.
17. Bellamy N., Buchanan WW., Goldsmith CH., Campbell J., Stitt LW. Vatisation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee- *J Rheumatol* 1988,15:1833-1840.
18. Canavos C. Estadística no paramétrica. En: Probabilidad y estadística. Aplicaciones y métodos. Ed Mc Craw Hill. México;1992. p. 572-574.
19. De Campos H. Estadística nao paramétrica. Ed Piracicaba 1983. Sao Paulo, Brasil. p. 526-528.
20. Insall J Scott WN. Surgery of the knee. 3rd. ed. Churchill Livingstone; 2001. c. 28. p. 565-82.