

Colección  
**Acontecimientos Terapéuticos**

Serie  
**Enfoques Terapéuticos  
para la Artrosis (IV)**



Ezequiel Calleja Pérez, «Personaje dinámico», acrílico sobre tela, 2010.

**Tratamiento del Dolor de la Artrosis con Meloxicam en Dosis Bajas**

University of California, Los Ángeles; University of Maryland School of Medicine,  
Baltimore, EE.UU., y otros centros participantes. *Pág. 3*

**Eficacia de Glucosamina, Condroitín Sulfato y Celecoxib en la Artrosis**

Central South University, Changsha, China. *Pág. 5*

**Preparaciones Farmacéuticas de Condroitín Sulfato  
Combinado con Glucosamina**

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, Brasil. *Pág. 7*

**Glucosamina, Condroitín Sulfato, Paracetamol o Celecoxib  
en la Artrosis**

Nantong University, Nantong, China. *Pág. 9*

**Efectos Antiinflamatorios de la Glucosamina en la Artrosis**

Juntendo University, Tokio, Japón. *Pág. 11*



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Tratamiento del Dolor de la Artrosis con Meloxicam en Dosis Bajas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Efficacy and Safety of Low-dose Solu Matrix Meloxicam in the Treatment of Osteoarthritis Pain: A 12-week, Phase 3 Study**

de

**Altman R, Hochberg M, Young C y colaboradores**

integrantes de

University of California, Los Ángeles; University of Maryland School of Medicine, Baltimore, EE.UU., y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

**Current Medical Research and Opinion**

31(12):2331-2343, Dic 2015

**El presente estudio analizó la eficacia y la seguridad de la terapia con meloxicam en dosis bajas en pacientes con dolor relacionado con la artrosis.**

## Introducción

El meloxicam es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) con mayor selectividad en la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) respecto de la COX-1. Se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la artrosis. No obstante, su uso puede acompañarse de efectos adversos graves, tanto cardiovasculares como gastrointestinales. Por eso, al igual que todos los AINE, debe usarse en la dosis eficaz más baja por el menor tiempo posible. Según los estudios, el meloxicam en dosis bajas sería eficaz y seguro en los pacientes que requieren tratamiento con AINE.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del meloxicam en dosis bajas (5 mg y 10 mg), administradas diariamente durante 12 semanas en pacientes con dolor provocado por artrosis de rodilla o cadera. La formulación utilizada se basa en la tecnología SoluMatrix<sup>®</sup>, en la que se reduce el tamaño de las partículas, lo que altera la farmacocinética de la droga, favoreciendo una absorción más rápida.

## Métodos

El presente estudio incluyó a pacientes de ambos sexos con artrosis (Kellgren-Lawrence grado II-III) de rodilla o cadera confirmada,  $\geq 40$  años que pesaban  $\geq 45$  kg y tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>. Los participantes debían haber usado crónicamente AINE, paracetamol o ambos contra el dolor provocado por la artrosis, con un brote de dolor después de interrumpir la terapia analgésica, y promedios de puntajes de la subescala de dolor del *Western Ontario and Mc Master Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)  $\geq 40$  mm al inicio. De manera aleatorizada, se les administró a los sujetos diariamente, durante 12 semanas, un tratamiento que consistía en 5 mg de meloxicam y 10 mg de placebo, 10 mg de meloxicam y 5 mg de placebo, o 5 mg y 10 mg de placebo. La eficacia y la seguridad se evaluaron en las semanas 2, 6 y 12. En caso de ser necesario los participantes podían usar como medicación de rescate el paracetamol (dosis máxima: 3 g/día). El uso de medicación de rescate fue controlado y compilado. El criterio de valoración primario de la eficacia fue la modificación desde el inicio a la semana 12

en el puntaje de la subescala del dolor de la WOMAC. También se analizaron los puntajes a las 2 y 6 semanas, la *Patient Global Impression of Change* (PGIC) a la semana 12 y las tasas de respuesta de la *Outcome Measure in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International* (OMERACT-OARSI) modificada, a las 12 semanas. Se usó una escala de valoración numérica del dolor (EVND) para que los pacientes pudieran informar la intensidad de este. Las diferencias en los promedios de los mínimos cuadrados (MC) se utilizaron para evaluar el efecto del tratamiento entre los tres grupos.

## Resultados

Se aleatorizaron 403 pacientes, 350 de los cuales completaron las 12 semanas de tratamiento. La mayoría fueron mujeres (65.9%) y blancos (78.6%), la media de edad fue de 60.7 años y el promedio del IMC fue de 30.9 kg/m<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes tenían artrosis de rodilla (87.6%). El promedio del puntaje de la subescala del dolor de la WOMAC al inicio duplicó el mínimo requerido para ingresar al presente estudio, lo que indicaría que el dolor provocado por la artrosis era significativo. El puntaje WOMAC total (68.91) y los puntajes de las subescalas de función (67.69) y rigidez (70.71) de la WOMAC fueron similares en los tres grupos.

El tratamiento con meloxicam en dosis baja de 5 mg (diferencia: -36.52, error estándar [EE]: 2.49;  $p = 0.0005$ ) y 10 mg (diferencia: -34.41, EE: 2.68;  $p = 0.0059$ ) redujo significativamente el promedio de los MC del puntaje de la subescala de dolor de la WOMAC a las 12 semanas, en comparación con el placebo (diferencia: -25.68, EE: 2.64) en forma similar. Además, los pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de meloxicam mejoraron de manera significativa los puntajes de la subescala de dolor de la WOMAC desde el inicio hasta las 6 semanas, en comparación con el placebo. La terapia con 5 mg (diferencia: -10.44, EE: 2.52;  $p < 0.0001$ ) y 10 mg (diferencia: -7.82, EE: 2.56;  $p = 0.0024$ ) de meloxicam provocó diferencias significativas en los promedios de los MC, respecto del placebo, en los promedios de las modificaciones del puntaje de la subescala de dolor de la WOMAC, desde el inicio hasta las 12 semanas que duró el tratamiento. Además,

en los sujetos tratados con meloxicam de 5 mg y 10 mg se redujeron significativamente los puntajes de las subescalas de función y rigidez de la WOMAC desde inicio hasta las 12 semanas, en comparación con el placebo. En los sujetos tratados con 5 mg de meloxicam mejoró significativamente el puntaje total de la WOMAC desde el inicio hasta las 2 semanas (diferencia: -10.34, EE: 2.62;  $p < 0.0001$ ), hasta las 6 semanas (diferencia: -9.83, EE: 2.91;  $p = 0.0008$ ) y hasta las 12 semanas (diferencia: -10.13, EE: 3.15;  $p = 0.0014$ ), respecto del placebo. En los que recibieron 10 mg de meloxicam también mejoró el puntaje total de la WOMAC, desde el inicio hasta las 6 semanas (diferencia: -9.42, EE: 2.95;  $p = 0.0015$ ) y hasta las 12 semanas (diferencia: -9.98, EE: 3.2;  $p = 0.0019$ ). En comparación con el placebo, una proporción más alta de pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de meloxicam tuvieron una reducción  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$  en el puntaje de la subescala de dolor de la WOMAC, desde el inicio hasta las semanas 2, 6 y 12. Al finalizar el tratamiento, cerca del 65% y más de la mitad de los pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de meloxicam, respectivamente, redujeron  $\geq 30\%$  y  $\geq 50\%$  la intensidad del dolor, en el mismo orden. Al realizar el análisis de la OMERACT-OARSI modificada, una proporción significativamente más elevada de pacientes se consideraron respondedores a las 12 semanas en los grupos de tratamiento con meloxicam 5 mg (75.9%) y 10 mg (79%), en comparación con el placebo (64.3%). La valoración de la PGIC indicó que la cantidad de pacientes tratados con meloxicam 5 mg y 10 mg satisfechos con la mejora sintomática que habían experimentado con el tratamiento era significativamente mayor que en el grupo placebo. Los pacientes tratados con meloxicam también redujeron el puntaje de la EVND, en comparación con el placebo. El tratamiento con 5 mg y 10 mg de meloxicam disminuyó el uso y la frecuencia de medicación de rescate. Los efectos adversos más frecuentes ( $> 15$  de los participantes) en los sujetos tratados con meloxicam fueron dolor de cabeza, diarrea, náuseas, artrosis e infección urinaria. La mayoría de efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada. Los pacientes tratados con meloxicam 5 mg y 10 mg tuvieron modificaciones leves a las semanas 6 y 12 en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y nitrógeno ureico en sangre, en comparación con los asignados al placebo.

## Discusión

El uso del meloxicam en este estudio en dosis bajas durante 12 semanas para tratar el dolor relacionado con la artrosis concuerda con las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) acerca del uso de este tipo de fármacos. Los mayoría de los pacientes incluidos en el presente estudio fueron obesos, mujeres y mayores de 60 años, características típicas de los sujetos con artrosis de cadera o rodilla. El dolor provocado por la artrosis al inicio habría sido significativo. El meloxicam resultó eficaz para manejar el dolor provocado por la artrosis. Ambas dosis

aliviaron significativamente los síntomas del dolor a las 12 semanas en comparación con el placebo. A las 2 semanas de iniciado el tratamiento con 5 mg de meloxicam ya se observó un alivio aparente de los síntomas. Desde el inicio a las 12 semanas el tratamiento con meloxicam mejoró el puntaje total de la WOMAC y también el puntaje de la subescala de función y rigidez de la WOMAC en comparación con el placebo. Los pacientes tratados con meloxicam informaron mejoras sustanciales en las impresiones globales de cambio. Para las mediciones de eficacia basadas en la WOMAC no se observó una respuesta relacionada con la dosis para el meloxicam en dosis de 5 mg y 10 mg. Sin embargo, se observó una respuesta dependiente de la dosis para la impresión global de cambio del paciente, la cantidad de respondedores según los criterios de la OMERACT-OARSI modificada y el uso de medicación de rescate. Las características de los pacientes fueron similares en los tres grupos de tratamiento. Al igual que en otra investigación, la eficacia global del meloxicam no dependió de la dosis. Según los estudios, el meloxicam en cápsulas se absorbería rápidamente y a las 2 horas alcanzaría la concentración plasmática máxima. Los pacientes en el grupo placebo utilizaron más medicación de rescate que los del grupo de meloxicam. El hecho de que el uso de medicación de rescate haya dependido de la dosis sugiere que ambas dosis de meloxicam serían eficaces para tratar el dolor relacionado con la artrosis y bien toleradas. La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados. Las alteraciones en los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucosa y potasio estarían vinculadas con el tratamiento y no serían graves. Según un estudio previo, el meloxicam en dosis de 15 mg y 7.5 mg durante 12 semanas redujo significativamente el dolor de la artrosis, en comparación con el placebo. El meloxicam en dosis bajas podría ser una alternativa a la administración de un AINE con un inhibidor de la bomba de protones.

## Conclusión

El meloxicam en dosis bajas podría ser una opción terapéutica para el tratamiento del dolor vinculado con la artrosis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.info/dato/resiic.php/160683](http://www.siic.info/dato/resiic.php/160683)

# Eficacia de Glucosamina, Condrotín Sulfato y Celecoxib en la Artrosis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Effectiveness and Safety of Glucosamine, Chondroitin, the Two in Combination, or Celecoxib in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee**

de

**Zeng C, Wei J, Lei GH y colaboradores**

integrantes de

Central South University, Changsha, China

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**ScientificReports**

5:16827, Nov 2015

**El estudio demostró la eficacia de la combinación de glucosamina y condrotín sulfato para el tratamiento de los síntomas en la artrosis de rodilla.**

## Introducción

Existe controversia respecto de la eficacia de la glucosamina, el condrotín sulfato, o ambos, en el tratamiento de la artrosis de rodilla; sociedades especializadas, como la *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, no recomiendan el uso de estos fármacos. A pesar de ello, son dos de los suplementos dietarios más populares en la actualidad, según datos citados por los autores; en muchos casos, son dispensados como medicamentos de venta libre. Los autores plantearon como objetivo la ejecución de un metanálisis bayesiano de ensayos aleatorizados y controlados (EAC), que combinó información directa e indirecta, para examinar la eficacia y la seguridad de la glucosamina, el condrotín sulfato, la combinación de ambos, o el celecoxib (como punto de comparación de eficacia demostrada), en el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla.

## Métodos

Los autores consultaron bases de datos electrónicas que incluyeron la Biblioteca Cochrane, PubMed y Embase, entre otras. Los siguientes tipos de estudio fueron considerados para el metanálisis: EAC; estudios referidos a pacientes con artrosis de rodilla; ensayos que incluyesen al menos dos de los siguientes tratamientos: 200 mg/día de celecoxib por vía oral, glucosamina, condrotín sulfato, combinación de glucosamina y condrotín sulfato, y placebo; estudios que informasen dolor, función, efecto de la modificación de la estructura o efectos adversos en los pacientes; artículos publicados en inglés y aquellos con disponibilidad de la información.

Para determinar el riesgo de sesgo de cada estudio, se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane; a mayor riesgo de sesgo, peor la calidad metodológica del trabajo en cuestión.

El criterio de valoración principal analizado en el metanálisis, según lo señalado por los investigadores, fue la eficacia en el alivio del dolor y la mejoría de la función, desde el inicio hasta el final del tratamiento, mediante el uso de 200 mg/día de celecoxib por vía oral, glucosamina, condrotín sulfato, la combinación de glucosamina y condrotín sulfato, o placebo, en la artrosis de rodilla. En los estudios

que informaron más de una escala de dolor, se tomaron los datos de la escala con mayor jerarquía, según los autores. Para evaluar el efecto sobre la función articular, se adoptó la subescala de función del *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC); en caso de no haber sido señalado, se utilizó el índice Lequesne o el WOMAC total. Las diferencias entre varias ramas del tratamiento del dolor y la función (tamaño del efecto) se establecieron mediante el cálculo de la diferencia estandarizada entre medias (DEM).

La seguridad y tolerabilidad de los estudios incluidos se evaluó sobre la base del número de pacientes que abandonaron el tratamiento por la presencia de eventos adversos (EA) y aquellos que experimentaron eventos adversos graves (EAG), así como del número de pacientes que experimentaron EA en el metanálisis bayesiano. Los autores del metanálisis no definieron un estándar uniforme para los EAG, sino que respetaron las definiciones empleadas en los estudios originales. Por otro lado, para el metanálisis clásico, y según artículos previamente publicados, se estudiaron 6 tipos de EA: gastrointestinales (GI), cardiovasculares, del sistema nervioso central, musculoesqueléticos, infecciosos y cutáneos.

En cuanto al análisis estadístico, los autores emplearon un modelo bayesiano en red de efectos aleatorios, que permitió combinar la información directa e indirecta, y las diferencias entre los distintos estudios, para examinar el tamaño del efecto global de las diferentes opciones de tratamiento sobre la artrosis de rodilla.

Conjuntamente, se llevó a cabo un metanálisis clásico, en el cual la heterogeneidad entre los estudios fue evaluada por medio de la prueba  $Q$  de Cochran y el estadístico  $I^2$ ; valores de  $p \leq 0.05$  para la prueba  $Q$  y del estadístico  $I^2 \geq 50\%$  fueron considerados heterogéneos. Para determinar la presencia de sesgo de publicación, se empleó la prueba de Begg; valores de  $p \leq 0.05$  indicaron la existencia de sesgo de publicación.

## Resultados

Se incluyeron 54 estudios para el análisis final, con un total de 16 427 pacientes con artrosis de rodilla. De los estudios, 13 fueron considerados de baja calidad metodológica.

En cuanto a la eficacia analgésica, 34 estudios informaron cambios en el puntaje de dolor, desde el inicio del estudio hasta el último momento de seguimiento. El celecoxib, la glucosamina, el condroitín sulfato y la combinación de glucosamina y condroitín sulfato mostraron todos mejor efecto sobre el alivio del dolor que el placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los grupos de tratamiento; por otro lado, el celecoxib mostró la mayor probabilidad de éxito en el alivio del dolor (81%), seguido de la combinación de glucosamina y condroitín sulfato (74%); en último lugar se ubicó el placebo (1%). El efecto del tratamiento fue más notable en los estudios que incluyeron a pacientes con dolor de moderado a grave. Los autores señalaron evidencia de heterogeneidad en algunas de las comparaciones, pero no detectaron sesgo de publicación significativo.

Con respecto a la mejoría funcional, 30 estudios comunicaron cambios en el puntaje de la función, desde el inicio hasta el último momento de seguimiento. El celecoxib, la glucosamina y la combinación de glucosamina y condroitín sulfato produjeron mejoría en la función articular, frente al placebo. Sin embargo, la combinación de glucosamina más condroitín sulfato fue la única opción que alcanzó los criterios de mejoría clínica significativa previamente establecidos. En términos de probabilidad de éxito, el celecoxib tuvo mayor porcentaje (92%), seguido de la combinación de glucosamina y condroitín sulfato (72%), mientras que placebo estuvo en último lugar. Solo en algunas de las comparaciones se observó heterogeneidad significativa; los autores no observaron sesgo de publicación.

El análisis de los efectos sobre el estrechamiento del espacio articular estuvo limitado por la escasez de datos, puesto que solo 7 estudios lo informaron; el metanálisis indicó que el tratamiento con glucosamina y condroitín sulfato demostró ejercer una reducción significativa del estrechamiento del espacio articular, frente al placebo. Hubo heterogeneidad significativa en algunas de las comparaciones, pero no se detectó sesgo de publicación.

Finalmente, 38 estudios comunicaron el retiro de pacientes debido a EA; en 21 investigaciones se indicó la presencia de EAG y 25 estudios comunicaron el número de pacientes con EA. El análisis bayesiano no arrojó diferencias significativas en la comparación entre las opciones de tratamiento. Por el contrario, el metanálisis clásico arrojó que el celecoxib fue el único tratamiento en el cual se observó mayor incidencia de EA GI que el placebo; luego de excluir estudios con escasa calidad metodológica, los resultados no cambiaron significativamente. Se demostró heterogeneidad significativa en la comparación entre condroitín sulfato y placebo para efectos musculoesqueléticos. No se detectaron sesgos de publicación.

## Discusión

En concordancia con estudios previos, los autores del metanálisis puntualizaron el efecto significativo de la combinación de la glucosamina más condroitín sulfato en el alivio del dolor y en la mejoría funcional en la artrosis de rodilla, en comparación con el placebo; dicha combinación, además, fue la única opción terapéutica capaz de lograr una mejoría significativa al momento del corte del estudio respecto del inicio. El mecanismo de acción de estos fármacos, según hallazgos adicionales citados, implica efectos antiinflamatorios, proanabólicos, estimulación de la proliferación osteoblástica

e inhibición de la acción de intermediarios catabólicos. Por otro lado, con relación a la utilidad de la glucosamina, el condroitín sulfato, o su combinación, como modificadores de la estructura articular, los autores consideraron que aún no hay información suficiente.

De acuerdo con lo expresado por los autores, los resultados sirvieron para corroborar la eficacia del celecoxib en el alivio del dolor en la artrosis, aunque el metanálisis bayesiano no demostró una mejoría significativa en la función respecto del inicio, con el uso del fármaco; no hubo datos suficientes para llegar a una conclusión definitiva respecto de su efecto estructural. De las opciones terapéuticas evaluadas, el celecoxib fue el único que mostró diferencias significativas, frente al placebo, en cuanto a la tasa de EA GI; dichos efectos, según estudios citados, podrían disminuirse con la administración del medicamento en dosis de 100 mg, dos veces por día, a diferencia de la administración de 200 mg del fármaco en una sola toma diaria.

Los investigadores admitieron la existencia de ciertas limitaciones, principalmente la ausencia de comparación entre varios de los EA para el análisis bayesiano; la presencia de cierto nivel de incongruencia en los datos respecto al dolor y el estrechamiento del espacio articular, quizá por la influencia de algunos factores de confusión; finalmente, la heterogeneidad en la información, que pudo deberse a variaciones en la duración del tratamiento, la dosis (especialmente para la glucosamina y el condroitín sulfato), la marca, el valor de corte y el tamaño de la muestra.

En conclusión, los investigadores reafirmaron la similitud de la eficacia de la glucosamina y el condroitín sulfato con el celecoxib en el alivio del dolor y la mejoría funcional; igualmente, recalcaron que la combinación fue la única opción terapéutica con la cual se observó mejoría al final del tratamiento, respecto del inicio. Por ello, estimaron que no debería excluirse de la práctica clínica el uso de glucosamina más condroitín sulfato para el tratamiento de la artrosis de rodilla, especialmente en pacientes con dolor de moderado a grave; más aún, los lineamientos futuros de las sociedades especializadas deberían incluir, a juicio de los autores, el uso de la combinación de estos fármacos. Por otro lado, acotaron que es necesario llevar a cabo mayor cantidad de EAC, independientes de dictámenes de las compañías farmacéuticas, para confirmar la eficacia y seguridad de la combinación de glucosamina y condroitín sulfato, en particular sobre sus propiedades estructurales, efectos cardiovasculares y renales, con tiempos de seguimiento más largos e implementados desde etapas tempranas de la artrosis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.info/dato/resic.php/160682](http://www.siic.info/dato/resic.php/160682)



# Preparaciones Farmacéuticas de Condroitín Sulfato Combinado con Glucosamina

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Systematic Analysis of Pharmaceutical Preparations of Chondroitin Sulfate Combined with Glucosamine**

de

**Santos G, Piquet A, Mourão P y colaboradores**

integrantes de

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Río de Janeiro, Brasil

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por

**Pharmaceuticals**

10(38), Abr 2017

**El presente estudio propone un protocolo sistemático para evaluar las preparaciones farmacéuticas de condroitín sulfato combinado con glucosamina.**

## Introducción

Las formulaciones de condroitín sulfato (CS) combinado con sulfato de glucosamina (glucosamina) se utilizan para tratar la artritis y la artrosis. El CS se obtiene de diferentes fuentes animales y, por lo tanto, puede presentar diferencias estructurales y moleculares. Los preparados farmacéuticos también pueden estar contaminados con otros glucosaminoglicanos. Además, los estándares internacionales de CS discrepan. El mecanismo de acción del CS y el del sulfato de glucosamina se desconocen. Debido a que los preparados de CS presentan importantes variaciones químicas, sería importante establecer protocolos para evaluar cada tipo de CS presente en los productos farmacéuticos.

En este estudio se propone un protocolo para evaluar los preparados farmacéuticos de CS combinado con sulfato de glucosamina.

## Métodos

Los autores obtuvieron 65 lotes de preparaciones farmacéuticas de CS (50 de CS de tiburón y 15 de CS de origen bovino) combinado con sulfato de glucosamina disponibles en el mercado para administración oral en cápsulas o en sachets de dos compañías brasileñas diferentes. Los estándares del CS se obtuvieron de la farmacopea tanto europea como de los Estados Unidos. Para analizar el CS sobresulfatado obtuvieron CS de cartílago de ballena y de cartílago de tiburón. El estándar del CS sobresulfatado se obtuvo de la farmacopea estadounidense. El contenido de ácido urónico en el CS de los preparados se midió usando la reacción de carbazol. La absorbancia se midió a 525 nm en un espectrofotómetro. La concentración de CS se calculó con una curva estándar trazada con CS estándar. La cantidad de glucosamina de los preparados se estimó mediante una reacción colorimétrica. La absorbancia se midió a 530 nm en un espectrofotómetro. La concentración de glucosamina se calculó con una curva estándar trazada con una solución de glucosamina libre. Las soluciones con CS de los preparados y los estándares de CS se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa y cromatografía de intercambio aniónico. El peso molecular de CS de origen bovino o de tiburón y los estándares de CS se calcularon mediante cromatografía de exclusión por tamaño. Los espectros de los CS se analizaron

mediante resonancia magnética (RM). También se analizó la composición de disacáridos de los preparados de CS.

## Resultados y discusión

Los contenidos de CS y glucosamina medidos en el presente estudio fueron bastante similares a los declarados por los fabricantes para ambas formulaciones. Las cantidades de compuesto activo de los preparados de CS de tiburón combinado con glucosamina en cápsulas fueron idénticas a las de los preparados de CS bovino combinado con glucosamina en cápsulas. La importancia de medir la cantidad exacta de ingredientes activos de cada uno de los preparados de CS con glucosamina radica en que esta debería concordar con la dosis recomendada. Se observó que los diferentes lotes de CS bovino y de tiburón tuvieron movilidad electroforética idéntica a la estándar del CS, y tanto el CS bovino como el de tiburón de las formulaciones fueron completamente susceptibles a la digestión. El CS bovino y el de tiburón se distinguieron de manera clara en los cromatogramas. Los lotes de CS de tiburón presentaron pequeñas cantidades de queratán sulfato (SK). La pureza y la homogeneidad de los diferentes CS presentes en los preparados farmacéuticos utilizados para tratar la artritis y la artrosis concordaron con los estándares internacionales. Tanto la farmacopea europea como la de los Estados Unidos recomiendan evaluar la pureza de los preparados de CS mediante electroforesis de acetato de celulosa teñido con azul de toluidina. Sin embargo, esta técnica no tendría la resolución adecuada para detectar la presencia de CS sobresulfatado ni cantidades menores de contaminaciones con SK. Al igual que en otros estudios, el presente estudio no habría podido, mediante técnicas electroforéticas, diferenciar el CS de ballena del CS de tiburón ni detectar cantidades pequeñas de SK. Según los autores, puede afirmarse que la cromatografía por intercambio de aniones es una herramienta analítica robusta para evaluar el origen, la homogeneidad y la pureza de los preparados de CS. El CS de tiburón tendría un peso molecular significativamente más alto que el CS bovino. El tiempo de retención del CS bovino y el de tiburón de los preparados fueron similares a los de los estándares de CS de las farmacopeas europeas (tiburón) y de los EE.UU. (bovino), respectivamente. El estándar de CS de la farmacopea europea

tuvo un mayor componente de peso molecular formado por polímero de CS. La cromatografía de exclusión por tamaño podría distinguir los diferentes CS, pero no sería útil para detectar contaminaciones con SK en los preparados de CS de cartílago de tiburón. En el análisis de RM se halló que el componente activo presente en los preparados de CS bovino con glucosamina (no sulfatado) difirió del aprobado para su uso por las agencias reguladoras. Las formulaciones en cápsulas y en sachet tuvieron los mismos componentes activos, pero excipientes diferentes. En el espectro de la RM 1D de los CS purificados se obtuvieron señales bien definidas. En el espectro del CS de tiburón se observaron señales adicionales asociadas con el SK. El espectro de CS bovino fue más homogéneo que el del CS de tiburón. Además, este último sería principalmente 6-sulfatado, mientras que el CS bovino sería preponderantemente 4-sulfatado, lo que concordaría con la estructura esperada para estos compuestos. El espectro en la RM de los preparados de CS combinado con glucosamina de diferentes fuentes animales proporciona datos suficientes para evaluar la calidad y cantidad de los ingredientes activos y excipientes presentes en los diferentes preparados farmacéuticos. Por lo tanto, la RM permitiría analizar de manera eficaz los ingredientes activos de este tipo de formulaciones. La cantidad de disacáridos presentes en los diferentes CS analizados concuerda con los datos bibliográficos.

### Conclusiones

La cromatografía de intercambio aniónico sería más eficaz que la electroforesis en gel de agarosa para determinar el tipo de CS presente en las formulaciones y para detectar contaminaciones con SK. No obstante, el análisis electroforético permite detectar contaminaciones con CS sobresulfatado. Esta sustancia estaría asociada con efectos adversos graves y muerte. La cromatografía de exclusión por tamaño no detectaría contaminaciones con SK y, por lo tanto, sería ineficaz para evaluar la pureza de estos preparados farmacológicos. El análisis estructural mediante RM de los ingredientes activos reveló la presencia de glucosamina no sulfatada en lugar de sulfatada en las formulaciones. Esto es preocupante, ya que los estudios de seguridad y eficacia de glucosamina para tratar la artrosis habrían sido realizados con compuestos sulfatados. Las técnicas recomendadas

por la farmacopea de los Estados Unidos para analizar las características químicas de la glucosamina no tendrían la suficiente precisión o especificidad para determinar la presencia y las proporciones de glucosamina sulfatada y no sulfatada en los preparados farmacéuticos. Por el contrario, la RM podría determinar de forma precisa si la glucosamina es sulfatada o no sulfatada y permitiría cuantificar mezclas de estos azúcares diferentes en las formulaciones farmacéuticas. Además, la espectroscopia de RM sería útil para determinar la estructura química del CS y el SK. Las técnicas que recomiendan la farmacopea europea y la de los Estados Unidos para analizar la pureza y las composiciones químicas de los preparados de CS combinado con glucosamina no serían lo suficientemente robustas para determinar el tipo de CS presente en las formulaciones, la presencia y la cantidad de SK ni la composición química de glucosamina presente en las combinaciones. Las agencias reguladoras deberían crear de manera urgente guías más completas y detalladas que contemplen tipos diferentes de CS y composiciones discordantes de glucosamina. Los autores del presente estudio recomiendan la cromatografía de intercambio aniónico para evaluar la homogeneidad y la pureza del CS presente en los preparados farmacéuticos. Además, recomiendan utilizar la espectroscopia de RM en lugar de la espectroscopia infrarroja para valorar la estructura química del CS y la glucosamina presentes en los preparados. La implementación de estos protocolos permitiría mejorar la calidad de los preparados farmacéuticos de CS combinado con glucosamina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
www.siic.info/dato/resiic.php/160687

# Glucosamina, Condroitín Sulfato, Paracetamol o Celecoxib en la Artrosis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Comparative Effectiveness of Glucosamine, Chondroitin, Acetaminophen or Celecoxib for the Treatment of Knee and/or Hip Osteoarthritis: a Network Meta-Analysis**

de

**Zhu X, Wu D, Jiang L y colaboradores**

integrantes de

Nantong University, Nantong, China

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**Clinical and Experimental Rheumatology**

36(4):595-602, Jul 2018

**La glucosamina y el condroitín sulfato, especialmente administrados en combinación, mostraron un buen perfil de alivio del dolor y mejoría de la función articular, en pacientes con artrosis de rodilla o cadera.**

## Introducción

El tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y cadera es esencial en la práctica clínica. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el celecoxib, ampliamente utilizados y de eficacia demostrada, y los fármacos sintomáticos de acción lenta (FSAL), como la glucosamina y el condroitín sulfato, son fácilmente accesibles. La glucosamina y el condroitín sulfato son sustratos principales en la biosíntesis de proteoglicanos y, aunque el organismo los produce naturalmente, pueden administrarse como complementos; se absorben de manera parcial y luego alcanzan las articulaciones, donde alivian el dolor y disminuyen la velocidad de destrucción articular y la pérdida cartilaginosa, según informes previos. Su eficacia real en la práctica clínica, no obstante, ha sido motivo de estudios con resultados contradictorios en años recientes.

No existe una cantidad suficiente de investigaciones disponibles que hayan comparado los efectos de los AINE y los FSAL; según hallazgos de varios ensayos aleatorizados y controlados (EAC) citados por los autores, la eficacia de los FSAL resulta difícil de determinar. Por ello, y sobre la base de la información disponible, los investigadores evaluaron la eficacia y seguridad de la glucosamina, el condroitín sulfato, su combinación, el celecoxib y el paracetamol en el tratamiento de la artrosis primaria de rodilla o cadera, mediante un metanálisis bayesiano de red, capaz de integrar las comparaciones directas e indirectas de los EAC incluidos.

## Métodos

Los autores siguieron los lineamientos de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA); la búsqueda de los artículos se llevó a cabo en las bases de datos electrónicas Pubmed, Embase, la Biblioteca Cochrane y *ClinicalTrials.gov*, hasta octubre de 2017.

Fueron considerados los EAC; referidos a artrosis primaria en cadera o rodilla en pacientes con diagnóstico clínico o radiológico; con al menos dos de los siguientes tratamientos: glucosamina, condroitín sulfato, ambos en combinación, paracetamol, celecoxib y placebo; por último, que informasen datos sobre dolor, función, rigidez y eventos adversos (EA). Se excluyeron los estudios no aleatorizados o no controlados; aquellos con tratamientos descritos de manera poco clara; con repetición en el informe de los datos; con ramas de ensayos con dosis subterapéuticas (celecoxib distinta

de 200 mg/día; paracetamol por debajo de 3000 mg/día; < 1500 mg/día de glucosamina y < 800 mg/día de condroitín sulfato [según dosis europeas]). De los estudios finalmente incluidos en el metanálisis, se extrajo el promedio de edad, el sexo, la duración de los síntomas, el índice de masa corporal (IMC), la duración del seguimiento, el tipo de resultado evaluado (dolor, función, rigidez y EA), el diseño metodológico, el tamaño de la muestra, los detalles de la intervención, la duración del tratamiento y los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ensayos se empleó la *Cochrane Risk of Bias Tool*; la calidad de la evidencia respecto al dolor, la función y la rigidez fueron evaluadas por el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Los criterios de valoración primarios fueron intensidad del dolor, mejoría de la función y puntaje de la rigidez, desde el momento de inicio hasta el final del tratamiento. En segundo lugar se evaluó la seguridad de los estudios, sobre la base del número de pacientes que abandonó los ensayos debido a los EA.

El dolor fue informado mediante la subescala del *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC); se empleó la discapacidad para caminar, la subescala de función de WOMAC o el índice Lequesne cuando los estudios no informaban función global.

Para el análisis estadístico, los autores aplicaron tanto un metanálisis clásico, como un modelo bayesiano en red de efectos aleatorios. La diferencia estandarizada entre medias (DEM) se utilizó para calcular las diferencias entre diversas intervenciones; la probabilidad de clasificación acumulada (*surface under the cumulative ranking*, SUCRA) fue empleada para expresar la eficacia del tratamiento en porcentaje; mientras más cerca del 100% fue el valor de SUCRA de un tratamiento, mayor fue su eficacia.

Finalmente, la sensibilidad y consistencia de la red de estudios fue establecida por medio de varios análisis; el sesgo de publicación se evaluó con el gráfico en embudo.

## Resultados

El análisis final constó de 61 EAC; 47 incluyeron a participantes solo con artrosis de rodilla, 2 ensayos incluyeron participantes solo con artrosis de cadera, y 12 ensayos incluyeron pacientes con artrosis de rodilla o



cadere. En ninguno de los estudios se demostró baja calidad metodológica y todos mencionaron la aleatorización. La calidad de la evidencia de la mayoría de los estudios fue de moderada a alta. No se detectaron sesgos de publicación.

Para el análisis del efecto de los tratamientos sobre el alivio del dolor, 56 estudios (total de 22 128 participantes) fueron incluidos en el metanálisis. Con todos los tratamientos se observó un alivio significativo del dolor frente al placebo; igualmente, todos los tratamientos alcanzaron la mejoría clínica mínimamente significativa preestablecida. Los tres tratamientos más eficaces fueron el celecoxib (96%), la combinación de glucosamina y condroitín sulfato (67%) y el condroitín sulfato (64%). No se detectaron incongruencias entre la información directa e indirecta.

Con respecto a la función articular, 47 EAC, con un total de 19 727 pacientes, contribuyeron al metanálisis en red; todas las intervenciones, menos el paracetamol, fueron significativamente más eficaces que el placebo. El tratamiento más eficaz fue el celecoxib (96%), seguido por la combinación de glucosamina y condroitín sulfato (65%), el condroitín sulfato (62%) y la glucosamina (44%). No se informaron incongruencias entre la información directa y la indirecta.

En cuanto a la rigidez, 30 EAC, con 12 404 pacientes, contribuyeron al metanálisis en red. La glucosamina y el celecoxib fueron significativamente superiores frente al placebo; no se encontró una diferencia significativa en otras comparaciones. En cuanto al porcentaje de eficacia, en primer lugar estuvo la glucosamina (82%), seguida por el celecoxib (73%), la combinación de glucosamina y condroitín sulfato (58%), el paracetamol (37%), el condroitín sulfato (31%) y el placebo (20%).

Finalmente, con respecto a la seguridad, los EA más frecuentemente comunicados fueron diarrea, dolor abdominal, náusea y cefaleas. No hubo diferencias significativas en cuanto a la seguridad al comparar los FSAL con placebo; por su parte, el celecoxib y el paracetamol estuvieron asociados con mayor riesgo de EA al compararlos con glucosamina y placebo.

## Discusión

Los autores recalcaron que la glucosamina, y la combinación de glucosamina y condroitín sulfato, lograron una mejoría más notable sobre el alivio del dolor y la función, al compararlos con el inicio del estudio. Esto, en contraposición con lo informado por estudios previos. Los hallazgos referentes al celecoxib en la artrosis de rodilla y cadera concordaron con los datos comunicados en otros estudios. Por su parte, el paracetamol demostró ser, en el presente metanálisis, la menos eficaz de las opciones terapéuticas, de manera similar a lo señalado por otras investigaciones, pero en discrepancia con un metanálisis que informó la superioridad del paracetamol sobre el celecoxib.

A pesar de la controversia respecto del uso de los FSAL, la literatura indica que son fármacos ampliamente utilizados en el mundo occidental, y una buena comprensión de su eficacia real es de gran importancia en salud pública. Los autores reiteraron que el presente metanálisis demostró la eficacia de la combinación de glucosamina y condroitín sulfato sobre el alivio del dolor y la mejoría de la función articular; más aún, la glucosamina parece ser más eficaz en la disminución de la rigidez y se asocia con menor frecuencia de EA. Por ello, los investigadores aseguraron no oponerse al uso de glucosamina y condroitín sulfato; asimismo, recomendaron que las sociedades especializadas consideren, en el futuro, la inclusión de estos fármacos en el diseño de sus lineamientos oficiales para el tratamiento clínico de la artrosis. En este sentido, la integración de información directa e indirecta por el uso del metanálisis bayesiano permitió llegar a conclusiones más sólidas.

Los autores reconocieron la presencia de algunas limitaciones. Estas comprenden la variación en el tiempo de seguimiento entre los estudios fue una potencial fuente de heterogeneidad; los EA no fueron informados de manera uniforme en todos los estudios; los diagnósticos radiológicos, en los trabajos originales, probablemente incluyeron casos leves; finalmente, los autores no lograron aplicar análisis de subgrupos basados en el grado de artrosis, por limitaciones en la disponibilidad de los datos originales. Hacen falta mayor cantidad de estudios que comparen el efecto de los FSAL y los AINE.

En conclusión, los autores hicieron hincapié en la congruencia entre el metanálisis clásico y el metanálisis en red; en cuanto a las opciones de tratamiento, de los fármacos tradicionalmente utilizados, el paracetamol mostró un efecto significativo pero mínimo, mientras que el celecoxib arrojó mejores resultados a la hora de aliviar los síntomas en pacientes con artrosis de rodilla o cadera. Por su parte, los FSAL mostraron un buen perfil de alivio del dolor y mejoría de la función, en especial la combinación de glucosamina y condroitín sulfato, y en vista de la baja tasa de EA, pueden ser considerados para el tratamiento a largo plazo de la artrosis de rodilla y cadera.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siic.info/dato/resiic.php/160681](http://www.siic.info/dato/resiic.php/160681)

# Efectos Antiinflamatorios de la Glucosamina en la Artrosis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Glucosamine Downregulates the IL-1beta-Induced Expression of Proinflammatory Cytokine Genes in Human Synovial MH7A Cells by O-GlcNAc Modification-Dependent and -Independent Mechanisms**

de

**Someya A, Ikegami T, Sakamoto K, Nagaoka I**

integrantes de

Juntendo University, Tokio, Japón

El artículo original, compuesto por 18 páginas, fue editado por

**PlosOne**

11(10):e0165158, Oct 2016

**La glucosamina suprime la expresión de los genes asociados con citoquinas proinflamatorias, lo cual fundamenta sus efectos antiinflamatorios protectores en la artrosis.**

## Introducción y objetivos

La artrosis es una de las principales enfermedades articulares, caracterizada por degeneración cartilaginosa, formación de osteofitos, dolor y pérdida de movilidad. Se considera que son componentes importantes en la patogénesis de la artrosis la pérdida de cartílago asociada con la edad, la inflamación sinovial y el daño acumulado producido sobre el cartílago articular (traumatismos deportivos, traumatismos accidentales). Durante la inflamación sinovial, las células sinoviales son activadas y se producen localmente citoquinas proinflamatorias, cuya concentración en el líquido sinovial se correlaciona con la gravedad del daño articular de la artrosis. Los expertos coinciden en la necesidad de aclarar el mecanismo de activación de las células sinoviales en el tejido sinovial inflamado, como forma de dilucidar la patogenia de la artrosis y su progresión.

La glucosamina es un aminomonosacárido natural, componente del ácido hialurónico y de otros glucosaminoglucanos presentes en el cartílago, en el tejido conectivo y en el líquido sinovial. La glucosamina contribuye a mantener tanto la estructura articular como su función, y se utiliza ampliamente como complemento nutricional. La glucosamina ejerce también acciones antiinflamatorias, relacionadas con la supresión de la producción de mediadores inflamatorios –como el óxido nítrico, la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) y la interleuquina 8 (IL-8)– por parte de los condrocitos y de las células sinoviales. Estas observaciones sugieren que la glucosamina tiene la capacidad de ejercer una acción protectora sobre las articulaciones afectadas por la artrosis.

La glucosamina se incorpora a las células principalmente a través del transportador de glucosa 2, es convertida a UDP-N-acetilglucosamina en la vía metabólica de las hexosaminas, y es luego utilizada para la síntesis de glucosaminoglucanos. En la incorporación de la glucosamina a las vías metabólicas aparece la O-N-acetilglucosamina (O-GlcNAc), que regula varias funciones celulares, como la modificación de proteínas blanco, la expresión de diversos genes, la transducción de señales intercelulares y la localización subcelular de las proteínas.

Estudios previos en células endoteliales de la vena umbilical humana han mostrado que la glucosamina suprime

la expresión inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y de la quimioquina proteína quimioatrayente monocitaria-1 (MCP-1), ambas moléculas asociadas con los mecanismos inflamatorios. Por otro lado, la glucosamina inhibe también la fosforilación mediada por el TNF-alfa de la proteína quinasa activada por el mitógeno p38 (p38MAPK) y del factor nuclear kappa B (NF-kappaB). Se observó que el efecto supresor de la glucosamina sobre estas moléculas era, a su vez, suprimido por el aloxano. Todas estas observaciones sugieren que la glucosamina ejerce un efecto antiinflamatorio al inhibir la expresión de moléculas proinflamatorias.

El presente estudio fue diseñado con el objetivo de dilucidar con mayor profundidad los mecanismos moleculares subyacentes a las acciones antiinflamatorias de la glucosamina, para lo cual los autores estudiaron los efectos de la glucosamina sobre la expresión génica y sobre la modificación de la O-GlcNAc en un cultivo de células sinoviales humanas.

## Materiales y métodos

Se utilizó una línea de cultivo de células sinoviales humanas MH7A, mantenida en un medio RPMI-1640, con suero bovino fetal al 10%, a 37 °C, en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Las células fueron cultivadas en presencia de glucosamina y en ausencia de ella, y luego estimuladas con interleuquina (IL)-1 beta. Se midieron las concentraciones de IL-6, IL-8 y TNF-alfa después de la estimulación. En algunas de las pruebas se realizó, además, preincubación con aloxano.

El análisis de las proteínas se hizo con la técnica de *Western blot*. Se efectuaron estudios específicos para detección de efectos citotóxicos (prueba de la actividad de la lactato deshidrogenasa [LDH]), análisis de micromatriz del ADN (algoritmo de promediación consistente) y transcripción inversa cuantitativa en tiempo real.

Para el análisis estadístico, los datos se expresaron como medias ± error estándar (EE). La significación estadística se determinó mediante las pruebas de la *t* y ANOVA (seguida por la prueba de Tukey para comparaciones múltiples). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

El estudio halló que la glucosamina causó la inhibición de la producción de IL-8 inducida por la IL-1beta de una manera dependiente de la dosis. Se detectó la concentración basal de las modificaciones de la O-GlcNAc en las células sinoviales en reposo, y se comprobó que la estimulación con IL-1beta no afectó esencialmente a la O-GlcNAc. Por otro lado, la glucosamina favoreció la modificación de la O-GlcNAc, mientras que el aloxano (un inhibidor de la O-GlcNAc) suprimió eficazmente la modificación de la O-GlcNAc inducida por la glucosamina. Los autores interpretan estos hallazgos como indicación que el efecto supresor de la glucosamina sobre la producción de IL-8 está mediado por la modificación de la O-GlcNAc inducida por la glucosamina en las células MH7A. La escasa liberación de LDH durante la estimulación con IL-1beta fue considerada indicativa de ausencia de citotoxicidad.

Los estudios por análisis de micromatriz para determinar los efectos sobre la expresión de genes mostraron que la estimulación de las células MH7A con IL-1beta regulaba por aumento a 6 genes (la mayoría de ellos asociados con la inflamación), y por disminución, a un gen. La exposición de las células a la glucosamina produjo la regulación por disminución de 227 genes, y la regulación por aumento de 247 genes. Los resultados indicaron que los genes regulados por la glucosamina pueden categorizarse principalmente en 4 vías metabólicas relacionadas con la inmunidad, y en 4 vías metabólicas vinculadas con la síntesis de aminoácidos. La glucosamina reguló por disminución la expresión de los genes controladores de citoquinas proinflamatorias. En contraste, la expresión de los genes de citoquinas antiinflamatorias no fue afectada significativamente por la glucosamina, por lo que los autores concluyen que el efecto antiinflamatorio de la glucosamina se debe a la inhibición de los genes proinflamatorios más que a la estimulación de los genes antiinflamatorios.

Los cambios observados con la introducción del aloxano al cultivo celular sugieren que, entre los genes regulados

por la glucosamina (tanto por aumento como por disminución), la expresión de más del 50% de los genes está mediada por la modificación de la O-GlcNAc. Sobre la base de los efectos combinados de la glucosamina y del aloxano sobre la IL-8 y la IL-6, los autores concluyeron que la glucosamina suprime al ARN mensajero y las concentraciones de citoquinas proinflamatorias mediante un mecanismo dependiente de la modificación de la O-GlcNAc (que puede ser restaurado por el aloxano) y mediante un mecanismo independiente de modificación de la O-GlcNAc (que no es restaurado por el aloxano).

## Discusión

En este estudio, los investigadores quisieron dilucidar los mecanismos moleculares por los cuáles la glucosamina participa en la regulación de la activación de las células sinoviales. Con este objetivo, se estudió el efecto de la glucosamina sobre la expresión de genes en una línea de cultivo de células sinoviales humanas MH7A, que para los autores representan un modelo adecuado de inflamación sinovial. Las células fueron estimuladas con concentraciones bajas de IL-1beta, dado que la progresión de la artrosis se asocia con inflamación sinovial crónica de bajo grado.

Los investigadores hallaron que la expresión de los genes que activan la producción de citoquinas proinflamatorias (como IL-6 e IL-8) era regulada por aumento por la IL-1beta en una magnitud estadísticamente significativa. Los mecanismos de acción de la glucosamina en la artrosis han sido parcialmente dilucidados por estudios sobre condrocitos, porque esta afección se caracteriza por destrucción del cartílago articular. Los estudios en modelos con animales de experimentación han mostrado que la glucosamina inhibe la expresión génica inducida por la IL-1beta de citoquinas, de quimioquinas, de factores de crecimiento, de enzimas de síntesis de PGE<sub>2</sub> y de enzimas sintetizadoras de óxido nítrico. Estas observaciones indican que la glucosamina ejerce un efecto protector sobre las articulaciones con artrosis, con destrucción articular y con inflamación

**Tabla 1.** Genes regulados por la interleuquina 1 beta.

Gen (símbolo)	Regulación por aumento	Regulación por disminución	Magnitud del cambio (veces)	Gen (denominación)
<i>TNFRSF9</i>	x		3.5	Miembro #9 de la superfamilia del receptor del TNF
<i>C3</i>	x		2.8	Componente 3 del complemento
<i>IL-6</i>	x		2.4	Interleuquina 6
<i>NFKBIA</i>	x		1.8	I-kappa-B-alfa
<i>CLDN1</i>	x		1.6	Claudina-1
<i>NFE2L3</i>	x		1.6	Factor nuclear 3
<i>RNU4-2</i>		x	0.51	Factor U4 nuclear pequeño 2 del ARN

Las pruebas con micromatriz de ADN fueron repetidas 3 veces. Los niveles de expresión génica fueron comparados entre células no estimuladas por IL-1beta y células estimuladas por esta IL.

La magnitud del cambio (en veces) se calculó como el cociente entre la señal estimulada por IL-1beta y la señal no estimulada. La lista enumera los genes regulados significativamente por aumento y por disminución ( $\geq 1.5$  veces o  $\leq 1/1.5$  veces,  $p < 0.05$ ).

IL, interleuquina; TNF, factor de necrosis tumoral

sinovial, al suprimir la expresión de moléculas inflamatorias (citoquinas, quimioquinas, enzimas y receptores) tanto en los condrocitos como en las células sinoviales.

Para avanzar en la investigación de los mecanismos moleculares detrás de las acciones de la glucosamina, los investigadores utilizaron aloxano, un inhibidor de la enzima O-GlcNAc transferasa, que suprime la aparición de modificaciones de la O-GlcNAc. Los resultados basados en los efectos del aloxano sobre el modelo de estudio indicaron que la expresión de más del 50% de los genes (regulados por la glucosamina tanto por aumento como por disminución) está mediada por modificaciones de la O-GlcNAc.

Un hallazgo destacado por los investigadores es que la glucosamina suprimió la expresión de los genes relacionados con las citoquinas proinflamatorias, pero no los genes antiinflamatorios. Enfocaron su estudio en los efectos del aloxano sobre la supresión inducida por la glucosamina de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-24 y TNF-alfa. Los resultados revelaron modificaciones del TNF-alfa y de la IL-8. La transcripción de los genes de la IL-6, la IL-8, la IL-24 y el TNF-alfa está controlada por múltiples factores de transcripción, como el NF-kappa B, que, a su vez, está regulado por modificaciones de la O-GlcNAc. En este estudio se confirmó que la glucosamina inhibe la expresión de las quimioquinas inducidas por el TNF-alfa por medio de la modificación de la O-GlcNAc, que actúa sobre el NF-kappa B, y que, a la vez, suprime la síntesis de las citoquinas, lo que sugiere que la expresión de los genes de las citoquinas proinflamatorias es regulada por un mecanismo que involucra la acción sobre el NF-kappa B de la modificación de la O-GlcNAc.

Además de la supresión de las citoquinas proinflamatorias, los resultados del presente estudio indican que la glucosamina regula por disminución la expresión de genes denominados ADAMTS, que dirigen la síntesis de varias enzimas, como la desintegrina, la metaloproteinasa y la

trombospondina. Los genes ADAMTS participan en la degradación de componentes del cartílago, como el agregano y la proteína de la matriz oligomérica, y contribuyen así al daño estructural que se produce en la artrosis. La glucosamina suprime el ARN mensajero de los genes ADAMTS, un efecto que no puede ser restaurado por el aloxano. La observación sugiere que la glucosamina ejerce una acción protectora sobre el cartílago en la artrosis, al regular por disminución los genes ADAMTS en las células sinoviales, posiblemente por un mecanismo independiente de la modificación de la O-GlcNAc.

**Conclusión**

En conclusión, los resultados de este estudio indican que la glucosamina suprime la expresión de los genes asociados con citoquinas proinflamatorias por medio de mecanismos relacionados con la modificación de la O-GlcNAc y de mecanismos independientes de esta modificación. El resultado neto es que la glucosamina ejerce efectos antiinflamatorios protectores en las células sinoviales de la artrosis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

<b>Acceda a este artículo en siicsalud</b>	
	<p><b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.info/data/resiic.php/160686">www.siic.info/data/resiic.php/160686</a></p>



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Arias 2624  
Ciudad de Buenos Aires,  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4 702-1011  
[comunicaciones@siicsalud.com](mailto:comunicaciones@siicsalud.com)  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2019. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.