



Gaceta Médica de Bilbao

www.elsevier.es/gmb



ARTÍCULO ESPECIAL

Sulfato de glucosamina y condroitín sulfato, fármacos para el tratamiento de la artrosis, acusados de no presentar eficacia clínica. ¿Culpables?

Rosario Calvo

Catedrática de Farmacología, Algorta, Vizcaya, España

Recibido el 3 de julio de 2012; aceptado el 17 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Glucosamina;
Chondroitín;
Eficacia clínica;
Artrosis;
Críticas infundadas

KEYWORDS

Glucosamine;
Chondroitin;
Clinical efficacy;
Arthritis;
Unfounded criticism

Resumen Dos fármacos, sulfato de glucosamina y condroitín sulfato, aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios para el tratamiento sintomático de la artrosis, y cuya eficacia y seguridad han sido demostradas en numerosos ensayos clínicos y metaanálisis, han sido recientemente inculpadados en un cuestionable metaanálisis publicado en la revista *British Medical Journal* (2010) de no suponer o aportar una ventaja terapéutica frente a otros fármacos más antiguos. La publicación suscitó numerosas críticas de expertos en el campo y la revista publicó una rectificación en la que cuestionaba algunos aspectos del trabajo y, concretamente, las conclusiones sobre el posible veto de financiación y prescripción por no estar directamente relacionadas con los resultados. La metodología empleada en él ha sido ampliamente criticada, por lo que todo el trabajo debe interpretarse con precaución. Aunque se ha escrito mucho sobre el tema, avalando y respaldando el uso de estos fármacos, el impacto de la primera publicación en la toma de decisiones sobre su financiación y utilización sigue siendo importante.

En el presente trabajo se analizan las causas que han podido contribuir a desencadenar esta falsa e imprudente acusación, con el objetivo de contribuir, desde un punto de vista farmacológico, a situar de nuevo a los fármacos implicados en el lugar que les corresponde en el tratamiento de la artrosis, enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando y que puede llegar a ser en el 2020 la cuarta causa de discapacidad de la población mundial.

© 2012 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Glucosamine sulphate and chondroitin sulphate, 2 drugs for osteoarthritis arthritis treatment accused of lacking clinical efficacy: are they guilty?

Abstract Glucosamine sulphate and chondroitin sulphate have been approved by the Spanish Medications and Health Products Agency for the symptomatic treatment of osteoarthritis arthritis. Their efficacy and safety have been demonstrated in multiple clinical studies and

Correo electrónico: rcalvo@dynakin.com

GAKO-HITZAK

Glucosamina;
Kondroitin;
Eraginkortasun klinikoa;
Artrosia;
Oinarririk gabeko kritikak

via meta-analyses. Recently, based on a meta-analysis published in the British Medical Journal (2010), the therapeutic advantage of glucosamine and chondroitin sulphate versus other older drugs has been seriously questioned. The publication was criticized from key opinion leaders in the field and the journal published a rectification criticizing some aspects of the paper, particularly its conclusions on a possible veto on funding and prescription of these drugs, which were not directly related to the results. The methodology employed was also widely criticized and therefore the entire paper should be interpreted with reserve. Despite subsequent support for the use of these drugs, the impact of that first publication on their funding and use remains considerable.

The present study analyzes, from a pharmacological point of view, the causes that may have contributed to a false and imprudent accusation. The aim is to define the correct place of glucosamine sulphate and chondroitin sulphate in the treatment of osteoarthritis arthritis, a chronic disease whose prevalence is increasing and which, by 2020, could become the fourth most important cause of disability worldwide.

© 2012 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Glukosamina sulfatoa eta kondroitin sulfatoa, artrosia tratatzeko erabilitako farmakoak, klinikoki eraginkorrak ez izatearen salaketapean: errudunak al dira?

Laburpena Medikamenduen eta Produktu Sanitarioen Espainiako Agentziak glukosamina sulfatoa eta kondroitin sulfatoa onartu zituen, artrosiaren sintomak tratatzeko. Haien eraginkortasuna eta segurtasuna hainbat saiakuntza kliniko eta meta-analisetan erakutsi da. Berriki, ordea, *British Medical Journal* (2010) aldizkarian argitaratutako zalantzazko meta-analisi batek akusatu egin ditu abantaila terapeutikorik ez omen dituztelako zaharragoak diren beste farmako batzuekin alderatuta. Argitalpenak arloko adituen kritikak eragin zituen, eta aldizkariak zuzenketa bat argitaratu zuen, non lanaren hainbat alderdi zalantzan jartzen ziren. Zehazki, farmakoak finantzatzeari eta agintzeari betoa jartzeko aukerari buruzko ondorioak jarri zituen zalantzan, ez baitzeuden lotuta emaitzekin. Lanean erabili zen metodologiak kritika ugari jaso zituen; hortaz, lan osoaren interpretazioa kontu handiz egin behar da. Farmako horien erabilera bermatze eta bultzatze aldera gaiari buruz asko idatzi den arren, lehen argitalpenak eragin nabarmena izan zuen, haien finantzaketari eta erabilerari buruzko erabakietan.

Lan honek salaketa faltsu eta arduragabe horretan izandako arrazoiak aztertzen ditu, eta, farmakologiaren ikuspegitik, inplikaturako farmakoak artrosiaren tratamendurako dagokien lekuan jartzen laguntzeko xedea du. Gaixotasun kroniko horren prebalentzia areagotzen ari da, eta 2020 urtean, munduko biztanleriaren ezigaitasun kausen artean, laugarren lekua izatera irits daiteke.

© 2012 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Argitaratzailea: Elsevier España, S.L. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

El considerable número de datos generados y publicados en la bibliografía durante el proceso de aprobación de un nuevo fármaco, especialmente en las etapas clínicas, ha contribuido al desarrollo de potentes herramientas de análisis y gestión de datos, que no deben interpretarse fuera de contexto. El contexto se refiere al conocimiento de las características farmacológicas y de los datos contrastados disponibles, a su comparación, al conocimiento de la evolución de la enfermedad, etc.

El contexto en el que se encuentran el sulfato de glucosamina (SG) y el condroitín sulfato (CS), clave para entender la situación que se discutirá en este artículo, puede resumirse en las siguientes líneas:

Existen numerosos ensayos clínicos (14 ensayos clínicos realizados con CS comparados con placebo y 2 con antiinflamatorios no esteroideos [AINE]; 13 ensayos clínicos realizados con SG) y 5 metaanálisis que demuestran la eficacia y seguridad de ambos fármacos en el tratamiento sintomático

de la artrosis (reducción del dolor articular y mejora de la capacidad funcional). Estos resultados han sido publicados en numerosos artículos internacionales citados en excelentes revisiones¹⁻³.

El CS y el SG tienen concedido el grado de recomendación A y el nivel de evidencia 1A por parte de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Dichas calificaciones también se encuentran en las guías publicadas por la Sociedad Europea de Reumatología y la Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis (OARSI)⁴⁻⁷.

Además de su probada actividad como fármacos para el tratamiento sintomático de la enfermedad, son los únicos compuestos que pueden producir efectos beneficiosos sobre el cartílago articular frenando o retrasando el curso de la misma. Tanto el mecanismo de acción de los fármacos a este nivel como los ensayos clínicos avalan esta importante propiedad farmacológica, y están excelentemente expuestos en el artículo publicado en 2011 en la revista *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* por Abad Santos et al.³. El resto de los fármacos disponibles, AINE y paracetamol, actúan

exclusivamente reduciendo los síntomas de la enfermedad sin ninguna capacidad de afectar a su progresión.

Sin embargo, y a pesar de toda esta evidencia científica sobre su eficacia y seguridad, ambos fármacos, tanto solos como en combinación, han sido acusados de no suponer una ventaja terapéutica para el tratamiento de la artrosis de rodilla o cadera. La acusación fue realizada por Wandel et al.⁸, quienes utilizaron un cuestionable y complejo metaanálisis a partir de los datos procedentes de 10 heterogéneos ensayos clínicos referidos a la literatura. Los resultados fueron publicados en la revista *British Medical Journal* (BMJ en 2010). La imprudencia de los autores (asumiendo no intencionalidad) les llevó a indicar en el resumen del trabajo (lo primero que es leído, especialmente si la metodología es complicada) que: «en comparación con placebo, los fármacos de referencia no reducen el dolor articular ni ejercen efecto sobre el estrechamiento del espacio articular. Las autoridades sanitarias y los seguros de salud no deben cubrir los gastos de estos preparados, y no se debe recomendar hacer nuevas prescripciones a pacientes que no han recibido tratamiento», afirmaciones no justificadas y concretamente las 2 últimas fuera de todo contenido científico.

Inmediatamente, la publicación suscitó innumerables críticas y la metodología empleada en el metaanálisis fue cuestionada. Numerosos científicos enviaron cartas a la revista criticando el análisis realizado, 20 de las cuales fueron publicadas en la edición electrónica de la revista⁹, y 3, por su importancia, publicadas de forma impresa¹⁰⁻¹². La revista publicó también un informe de la reunión pospublicación del metaanálisis donde se comentaban los posibles errores del trabajo, y por tanto, la falta de fundamento en las conclusiones¹³. Sin embargo, el mal ya estaba hecho. El efecto dominó hizo que autoridades sanitarias de diversas Comunidades Autónomas se planteasen el uso clínico de dichos fármacos en el tratamiento de la artrosis ante la lógica duda suscitada por la mencionada publicación. Lógicamente, las múltiples publicaciones y debates posteriores criticando el trabajo y avalando el uso clínico de los fármacos acusados pueden tener menos impacto en la opinión sobre su potencial farmacológico ya que, en general, son muy técnicas, no son tan llamativas como la inicial o simplemente han sido publicadas en revistas de menor impacto, o por la tendencia a no asumir riesgos, especialmente cuando la situación económica actual «premia» o pondera el ahorro en el gasto del medicamento.

Para comprender la magnitud del problema conviene tener en cuenta los siguientes datos:

- Que, según la OMS, cerca del 28% de la población mayor de 60 años presenta artrosis sintomática y el 80% de esta tiene alteraciones en el movimiento, y que el aumento de la esperanza de vida convertirá a esta patología en la cuarta causa de discapacidad en 2020. Concretamente en España, según los datos de la SER, cerca de 7 millones de personas padecen artrosis de rodilla, mano o columna, y en el País Vasco, según la misma fuente, el número de afectados asciende a 348.845, lo que constituye casi el 17% de los habitantes de la Comunidad Autónoma, y el 1% del Estado.
- Que tradicionalmente el tratamiento farmacológico disponible para hacer frente a la artrosis ha sido únicamente sintomático ya que parecía imposible, por el mecanismo

de la propia enfermedad, modificar mediante fármacos el proceso de la misma. El objetivo se centraba hasta hace una década en quitar el dolor con analgésicos y antiinflamatorios, fármacos que como bien es sabido no están exentos de efectos adversos, sobre todo a largo plazo. El avance en los conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad, los cambios inmunológicos que intervienen en el proceso degenerativo y las técnicas de diagnóstico han conducido a importantes avances en la búsqueda de un tratamiento con potencial de modificar a largo plazo el curso de la enfermedad (beneficio importante) con igual o menor riesgo que los fármacos sintomáticos disponibles.

- Todo ello ha conducido a la introducción de los fármacos denominados SYSADOA (siglas del inglés *symptomatic slow acting drugs for oostearthritis*), entre los que se encuentran los 2 fármacos afectados, CS y SG, de acción más lenta pero con capacidad de modificar la enfermedad por actuar en el espacio articular y por ello también denominados S/DMOAD (del inglés, *structure/disease modifying oostearthritis drugs*); este efecto, lógicamente, no se puede esperar de los AINE o el paracetamol.
- Que teniendo en cuenta, además de lo comentado, que la seguridad de la medicación es un aspecto principal a considerar en enfermedades crónicas y recordando el concepto de innovación terapéutica como: «fármacos que permiten tratar patologías que no tienen tratamiento o aportan ventajas significativas de eficacia y seguridad frente a medicamentos para la misma indicación», se hace evidente que SC y SG pueden contar con esta mención y, por lo tanto, la conclusión del trabajo de Wandel et al. es, como mínimo, imprudente.

Las importantes consecuencias que puede ocasionar la falsa acusación merecen cuando menos un análisis de la situación. En el presente trabajo no se realizará una revisión de las propiedades de estos fármacos ni de los ensayos clínicos publicados, dado que ya existen excelentes publicaciones sobre ello¹⁻³, ni se realizará una crítica científica del metaanálisis, ya que también hay excelentes publicaciones en ese sentido destacando las 3 cartas al editor previamente mencionadas¹⁰⁻¹², el editorial de Antonio García García publicado en la revista *Actualidades de Farmacología y Terapéutica*¹⁴ o el de Henrotin, publicado en la revista *Journal of Rheumatology*¹⁵. La intención del presente trabajo es extraer de dichas publicaciones aquellos aspectos que puedan ayudar a los responsables de la salud a entender las circunstancias de esta situación y a aceptar la evidencia que declara a los fármacos acusados, no culpables.

Análisis de la situación

En primer lugar, se comentarán algunas características fisicoquímicas y/o farmacológicas específicas de estos fármacos (primer contexto), que deberían tenerse en cuenta a la hora de interpretar en conjunto los resultados de ensayos clínicos heterogéneos. Posteriormente, se detallarán aquellos fallos del metaanálisis relacionados con estas características y que se podían haber evitado si el conocimiento de los fármacos hubiese sido considerado por los autores.

Características fisicoquímicas y farmacológicas de los *symptomatic slow acting drugs for oostearthritis* relacionadas con el problema suscitado por un metaanálisis

En este apartado se mencionarán algunas características de CS y SG que deberían ser consideradas en general cuando se quiera extraer conclusiones de múltiples estudios o ensayos clínicos, y que pueden facilitar entender el motivo de posibles errores en los resultados.

1. Estos productos pueden comercializarse tanto como fármacos como nutracéuticos. En los países donde se comercializan como fármacos han tenido que superar la aprobación de las Agencias Reguladoras correspondientes, contrariamente a lo que ocurre cuando se consideran como nutracéuticos, para los cuales la regulación es escasa. En nuestro país, SG y CS han sido aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento sintomático de la artrosis, pero la situación no es similar en otros países, por ejemplo Reino Unido y Estados Unidos, por lo que no se pueden mezclar resultados de estudios de distinto origen. En este sentido, CS ha sido catalogado por sus características químicoestructurales como producto biológico por la AEMPS y la EMA (del inglés, *European Medicines Agency*), lo que significa que sus propiedades químicas dependen del proceso de fabricación y de la fuente del material biológico de partida. Por ello, solo se pueden comparar estudios que hayan utilizado el fármaco obtenido de forma similar asegurando de esta manera la fiabilidad de los resultados.
2. Son productos cuya cinética es influida por la formulación. La farmacocinética de SG, de referencia, se ha investigado ampliamente tras administración intravenosa, intramuscular y oral en perros, ratas y humanos. Más del 50% de la glucosamina no está ionizada, lo que permite una rápida absorción intestinal, y una absorción casi completa tras su administración oral. La eliminación es principalmente como CO₂ exhalado, por vía renal, y lo que es muy importante para explicar su efecto a largo plazo, se retiene en el cartilago entre un 8 y un 12%¹⁶.
Hay que destacar también que el grupo sulfato desempeña un importante papel en la síntesis de proteoglicanos, ya que los componentes de los glucosaminoglicanos (GAG) están altamente sulfatados. Una reducción en la concentración de sulfato de 0,3 mm (el fisiológico) a 0,2 mm causa una reducción del 33% en la síntesis de GAG, que son importantes constituyentes del cartilago. No se debería, por tanto, comparar los estudios realizados con sales diferentes¹⁷.
3. Son productos con menor potencial de variabilidad farmacocinética. A nivel farmacocinético, interesa también destacar 2 peculiaridades de estos fármacos que les confieren una mayor seguridad en la práctica clínica: a) CS no es metabolizado vía el citocromo P450 y por tanto las interacciones que se observan con AINE y paracetamol no son aquí de consideración, y b) CS y SG no se fijan a proteínas plasmáticas ni son sustratos de proteínas transportadoras responsables de extraer el fármaco del organismo (transportadores contra

corriente) o lugar de acción, lo que de nuevo les confiere menor fuente de variabilidad. Este aspecto debería considerarse a la hora de comparar índices de beneficio/riesgo.

4. Son productos de difícil intercambio. Los estudios de bioequivalencia clásicos (con base en los niveles plasmáticos) comparando la nueva formulación con la de referencia no permiten establecer si los 2 productos tienen el mismo nivel de eficacia y seguridad, siendo necesario realizar estudios demostrando la bioequivalencia clínica¹⁸. Esta situación, en general, no suele aceptarse del todo por las Agencias Reguladoras. Sin embargo, la necesidad de llevar a cabo una bioequivalencia clínica se puede entender aceptando que el efecto farmacológico está relacionado con la concentración de fármaco en el lugar del efecto (por ejemplo, la articulación), no con la concentración en plasma. En general, para la mayoría de los fármacos se asume que ambas concentraciones están relacionadas, pero hay excepciones a esta regla. Un claro ejemplo es el trabajo clínico publicado por nuestro grupo¹⁹, en el que se demostraba que 5 formulaciones de propofol supuestamente genéricas no producían el mismo efecto anestésico medido objetivamente con técnicas de BIS espectral. Aunque no se trata de un producto biológico, la situación tiene una similar interpretación. Propofol es un fármaco muy liposoluble, que requiere un vehículo específico para su distribución; la composición del vehículo podía diferir entre formulaciones y sin embargo la técnica analítica en sangre no detectaba las diferencias. Con relación a SG y CS puede darse este problema²⁰, y por ello, solo se deberían considerar bioequivalentes aquellos productos que hayan demostrado similar relación concentración-efecto clínico (farmacodinamia).
La medida del efecto suele ser un problema para establecer estas bioequivalencias clínicas, pero en el caso de SG y CS y gracias a su capacidad para mejorar la enfermedad, se tiene la suerte de disponer de métodos de medida objetivos como son radiografías, resonancia magnética, técnicas de evaluación, que se han usado ya en estudios clínicos de larga duración con ambos fármacos, bien solos o en combinación²¹⁻²⁵.
5. El comienzo de acción es lento, por eso se denominan SYSADOA (*symptomatic slow acting drugs for oostearthritis*) y por ello no se pueden comparar estudios con diferentes periodos de tratamiento, por ejemplo, analizando datos de procedimientos con una duración de tan solo un mes con otros de hasta 3 años. En este sentido es importante comentar que se incumpliría incluso la directriz de la EMA, que recomienda que el efecto analgésico de los SYSADOA para la artrosis se determine tras al menos 6 meses de tratamiento, y el efecto sobre la estructura articular tras 2 años de tratamiento (EMA, 2009)²⁵.
6. El grado de progresión de la enfermedad. Existen distintos grados de afectación de la enfermedad, que suelen valorarse por escalas validadas, y que no son similares en la respuesta a los fármacos con efecto sobre el cartilago. Por ejemplo, pacientes en grado 4 según clasificación de Kellgren-Lawrence, penalización más alta donde ya no existe cartilago, no responden al tratamiento con glucosamina²⁶. La comparación de ensayos clínicos que

incluyen estos pacientes junto con ensayos donde se han excluido, conduce a conclusiones cuestionables.

7. Las distintas localizaciones de la enfermedad: no se pueden analizar conjuntamente resultados del tratamiento de rodilla o cadera.
8. La estimación cuantitativa del dolor es otro aspecto clave en los estudios sobre la artrosis. Es especialmente importante tener en cuenta el placebo para cada estudio, los valores basales del dolor al inicio del tratamiento y fijar siempre el mismo umbral en la escala del dolor¹⁴. Por ejemplo, un umbral para el efecto analgésico de 0,9 (en una escala analógica visual de 0 a 10). Esta diferencia de 0,9 unidades para un dolor acusado (mayor de 7) es clínicamente diferente para la misma diferencia cuando el dolor basal es leve (menor de 4). En este sentido se debe ser especialmente cuidadoso ya que se ha podido apreciar que el efecto de la administración conjunta de CS y SG a pacientes con artrosis de rodilla mejoraba significativamente respecto a placebo cuando se analizaban pacientes con dolor moderado o grave mientras que, cuando se incluían también pacientes con dolor leve, las diferencias no eran significativas²⁷.
9. La estimación objetiva del progreso de la enfermedad: este aspecto ha mejorado mucho en los últimos años. Ante la subjetividad de las escalas del dolor (aunque mejor validadas), los efectos sobre el cartílago pueden medirse con técnicas objetivas. Estos efectos deben considerarse a largo plazo y las medidas radiológicas muestran su utilidad en el momento en que el fármaco afecte al cartílago. Por ello, no se deben mezclar los conceptos. Si se está queriendo obtener conclusiones sobre el efecto sintomático de los fármacos, no se deben combinar estudios en los que el objetivo sea medir su capacidad sobre el progreso de la enfermedad. Además, de nuevo hay que comentar el peligro del establecimiento de umbrales (intervencionismo) con más sentido estadístico que clínico. Recientemente, el uso de la técnica de resonancia magnética para la evaluación de 69 pacientes con artrosis de rodilla en tratamiento con CS durante 6 meses²⁸ ha permitido afianzar los resultados positivos a nivel de cartílago. Es, por tanto, inocente de las acusaciones. Además, el seguimiento a 4 años de este mismo estudio ha demostrado que el CS podría retrasar la implantación de prótesis en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Estos datos han sido presentados este año 2012 en el Congreso Mundial de la OARSI.

En lo que se refiere al SG, los resultados de 2 ensayos clínicos con duración de 3 años cada uno demuestran su potencial para reducir 0,2 mm la progresión del estrechamiento del espacio articular²⁹. Parece poco, pero constituye un importante beneficio para el paciente si se tiene en cuenta que se ha podido evitar la necesidad, por ejemplo, de una sustitución de rodilla. Un metaanálisis puede colocar el umbral en esta cifra y considerar el resultado negativo.

Con relación al metaanálisis

El metaanálisis surgió de la creciente documentación sobre literatura científica y de su complicada interpretación. Se distingue de una revisión en que se realiza un análisis

estadístico que permita extraer conclusiones sobre, por ejemplo, distinguir el más eficaz de 2 fármacos partiendo de los ensayos clínicos publicados.

En el presente trabajo no se va a realizar una crítica del metaanálisis por considerarlo una buena herramienta cuando se utiliza adecuadamente, sino que se tratará de explicar los errores cometidos en el análisis de Wandel et al., y relacionarlos con las características fisicoquímicas y farmacológicas de los fármacos implicados.

En general los fallos del metaanálisis están ligados a:

1. La selección del estudio o ensayo clínico, importante cuando se analizan datos de ensayos clínicos. Pueden deberse a múltiples causas, destacando la inclusión de estudios sin adecuada ponderación de la precisión de cada investigación y sus variables (no es lo mismo un estudio controlado por placebo bajo buenas prácticas clínicas que uno observacional, no es lo mismo uno prospectivo que uno retrospectivo, no es lo mismo uno hecho con métodos de 1970 o de 2010, etc.).

En el metaanálisis en debate se cometieron fallos importantes a este nivel ya que se eligieron estudios donde los pacientes sufrían artrosis de distinta localización (rodilla, cadera), combinaron estudios de tratamientos desde un mes de duración hasta 3 años; un estudio de los 10 fue demasiado corto para el objetivo buscado, mientras que en otro era mostrar el efecto de fármacos de acción lenta. Se combinaron estudios realizados con fármacos (aprobados por una Agencia Reguladora) con otros que incluían nutracéuticos, 2 ensayos estaban realizados con otra sal de glucosamina (no contenía sulfato) y todo ello, como se ha comentado en el apartado anterior (Características fisicoquímicas y farmacológicas de los *symptomatic slow acting drugs for oostearthritis* relacionadas con el problema suscitado por un metaanálisis), implica que el estudio tenía importantes fallos conceptuales, además de una importante heterogeneidad^{30,31}.

2. La heterogeneidad significa que hay variabilidad estadística entre los estudios que se combinan³². Esta variabilidad es inevitable y tiene un tratamiento estadístico convencional que es la prueba Q o prueba de la ji, que compara los estudios incluidos en un metaanálisis, en la que la magnitud del efecto de cada estudio individual se compara con el estimador combinado. La aportación de cada estudio a la media se pondera asignando los pesos teniendo en cuenta la precisión de cada trabajo, generalmente el inverso de la varianza de la estimación correspondiente. De esta forma, los estudios con mayor variabilidad (por ejemplo, aquellos con tamaño muestral más reducido) tienen una contribución menor en el estimador global³³.

Los autores del metaanálisis al que hace referencia este artículo optaron por una metodología más compleja y no bien contrastada para evaluar la heterogeneidad entre estudios, el llamado modelo de efectos aleatorios (*random effects model*). En este modelo, consideran 2 posibles fuentes de variabilidad: la variabilidad intraestudio y la variabilidad entreestudios, que se incorporan al estimador combinado a través de los pesos correspondientes. No obstante, debe tenerse en cuenta que cuando existe una gran heterogeneidad entre estudios, el metaanálisis, aun bajo la suposición de efectos

aleatorios, no es apropiado y lo que procede es aplicar las fuentes de variabilidad y realizar un análisis por subgrupos. Se recomienda cuando el número de estudios es pequeño, siempre y cuando no haya sesgo de publicación ya que es un método que da más importancia a los estudios pequeños. El metaanálisis de referencia se basó en 10 ensayos clínicos con 3.803 pacientes.

Pero además, los autores del metaanálisis fallaron en otros aspectos en relación con la estimación del dolor, al placebo y estableciendo un umbral predeterminado del dolor, que como se ha comentado puede ser un sesgo importante cuando se incluyen pacientes con dolor leve. También es discutible el valor del umbral del dolor que consideraron como clínicamente relevante, que fue establecido de forma arbitraria, al igual que la interpretación de los estudios radiológicos, considerando como poco importantes los cambios en la medida de la anchura del espacio articular. Curiosamente, estos resultados se contradicen con los resultados de otro metaanálisis realizado con los mismos ensayos clínicos y ya comentado en el apartado anterior (Características físicoquímicas y farmacológicas de los *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* relacionadas con el problema suscitado por un metaanálisis) de este artículo.

Considerando en conjunto las 2 partes de este trabajo y siguiendo lo ya discutido por diversos autores como el editorial de Henrotin (2012)¹⁵, puede entenderse que el metaanálisis de Wandel et al. ha fallado tanto desde el punto de vista de no considerar los aspectos farmacológicos, como en el uso de la herramienta utilizada para tratar de paliar la heterogeneidad en los ensayos seleccionados:

Se concluye que no tener en cuenta las características físicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas del grupo farmacológico en estudio puede conducir a extraer falsas conclusiones, especialmente si se utilizan modelos estadísticos complejos que son herramientas poderosas, y que por tanto pueden ser muy útiles pero también pueden multiplicar los errores de la información de origen. Además, son difíciles de interpretar por no expertos en el tema, con lo cual la tendencia es a considerar las conclusiones de un artículo publicado en una revista de prestigio.

En el caso concreto de SG y CS se considera que existe documentación suficiente que avala su importante papel en el tratamiento tanto sintomático como de modificación de la enfermedad, con mayor margen de seguridad que los fármacos disponibles para el mismo tratamiento: AINE, paracetamol y en algunos países celecoxib, del que se está valorando su potencial toxicidad. Ante esta situación, se puede considerar que la balanza de riesgo-beneficio se inclina hacia el segundo con SG y CS. Son, por todo ello, «no culpables» de la acusación.

El futuro de estos fármacos es prometedor siempre que la investigación continúe en la línea del mayor conocimiento de su farmacología y de los mecanismos implicados en la enfermedad, así como de la búsqueda de metodologías que permitan cuantificar objetivamente la respuesta farmacológica.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vangsness Jr CT, Spiker W, Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2009;25:86–94.
2. Bruyère O, Burllet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:165.
3. Abad Santos F, Ochoa D, García García A. Actualización de la eficacia de condroitín sulfato y sulfato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis. *Actualidad en farmacología y terapéutica*. 2011;9:97–108.
4. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al., EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669–81.
5. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:981–1000.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137–62.
7. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476–99.
8. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
9. Replies to “Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis” [consultado 10 Ene 2011]. Disponible en: www.bmj.com/content/341/bmj.C4675/reply
10. Pelletier JP, Hochberg MC, du Souich P, Kahan A, Michel BA. Glucosamine and osteoarthritis. Effect size is encouraging. *BMJ*. 2010;341:c6328.
11. Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine and osteoarthritis. Conclusions not supported by methods and results. *BMJ*. 2010;341:c6338.
12. Reginster JY, Altman RD, Hochberg MC. Glucosamine and osteoarthritis. Prescribed regimen is effective. *BMJ*. 2010;341:c6335.
13. Groves T. Report from BMJ post publication review meeting. *Bmj com*. 2011 [consultado 6 feb 2012]. Disponible en: <http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/rereport-bmj-post-publication-review-meeting>.
14. García García A. Controversias en el tratamiento de la artrosis con glucosaminoglicanos. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2011;9:85–91.
15. Henrotin YE. Interpretation of metaanalyses: pitfalls should be more widely recognized. *J Rheumatol*. 2012;39:1107–9.
16. Ponce-Vargas A. Sulfato de glucosamina. De la condromodulación a la reducción sintomática de la artrosis. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2006;7:3–11.
17. Van der Krann PM, Vitters EL, de Vries BJ, van den Berg WB. High susceptibility of human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis to changes in inorganic sulfate availability. *J Orthop Res*. 1990;8:565–71.

18. Vergés J, Castañeda-Hernández G. On the bioavailability of oral chondroitin sulfate formulations: proposed criteria for bioequivalence studies. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004;47: 50–3.
19. Calvo R, Telletxea S, Leal N, Aguilera L, Suarez E, de la Fuente L, et al. Influence of formulation on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthetized patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:1038–48.
20. Souich P, Vergés J. Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70:5–9.
21. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol.* 2002; 21:231–43.
22. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:524–33.
23. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18 Suppl. 1:S28–31.
24. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:982–9.
25. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulphate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6 Suppl. A:39–46.
26. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946, doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2 Updated 2008.
27. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52: 779–86.
28. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Dorais M, Abram F, Haraoui B, Choquette D, et al. Prediction of total knee replacement in a 6-month multicentre clinical trial with chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: results from a 4-year observation. *Osteoarthritis and Cartilage.* *Arthritis Rheum.* 2012;20 Suppl. 1:S175–344.
29. Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacobelli G, Olejarová M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:254–60.
30. Bruyère O. Large review finds no clinically important effect of glucosamine or chondroitin on pain in people with osteoarthritis of the knee or hip but results are questionable and likely due to heterogeneity. *Evid Based Med.* 2011;16:52–3.
31. Markenson JA, ACP Journal Club. Review: glucosamine and chondroitin, alone or in combination, do not clinically improve knee or hip pain in osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2011;154:JC3–4.
32. Takkouche B, Cadarso-Suárez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1999;150:206–15.
33. Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med.* 2001;20:825–40.