

26 de Septiembre de 2016

**INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
 SANITARIA**

**GLUCOSAMINA Y GLUCOSAMINA-CONDROITÍN SULFATO EN EL
 TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTROSIS**

Autor/es: Programa ETS
 Fecha de realización: 22/09/2016
 Fecha de última actualización: 08/08/2016
 Código interno: IURETS006_20160919_ANMAT

INDICE

Carátula e Índice	1
Resumen ejecutivo	2
Contexto	3
Introducción	4
Información Epidemiológica	4
Tecnología	5
Objetivo o Pregunta	6
Búsqueda y análisis de la evidencia	6
Criterios de Elegibilidad de los estudios	7
Flujograma de estudios incluidos	7
Resultados Generales y Aclaraciones	8
Conclusiones por punto final	18
Conclusiones dolor	18
Conclusiones rigidez	20
Conclusiones discapacidad	21
Conclusiones función	21
Conclusiones eventos adversos	22
Conclusiones riesgo de progresión de la enfermedad y anchura del espacio articular	22
Conclusiones evaluación global del paciente	23
Conclusiones evaluación global del médico	23
Conclusiones respuesta criterios OARSI	23
Conclusiones respuesta criterios OMERAC-OARSI	24
Discusión	25
Conclusiones	28
Conflicto de intereses	28
Bibliografía	29

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes: La osteoartritis es la enfermedad más común del sistema músculo-esquelético y constituye la principal causa de discapacidad o invalidez de todas las enfermedades crónicas. Desde 1990 surgen agentes "condromoduladores", muchos de venta libre, con discutido valor terapéutico y creciente demanda inducida por el complejo médico industrial.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la Glucosamina y de la combinación Glucosamina y Condroitín sulfato en el tratamiento de la osteoartritis.

Método: Revisión sistemática donde se incluyeron 11 revisiones sistemáticas y metaanálisis, de 106 elegibles, publicados entre 2000 y 2015, con los siguientes puntos finales primarios: dolor evaluado por diferentes escalas, función, rigidez y eventos adversos; puntos finales secundarios: disminución del ancho del espacio articular, evaluación global del paciente y evaluación global del médico.

Resultados: Para los puntos finales primarios, las revisiones que ajustaron por sesgos y estratificaron por cada uno de ellos: ICCAs de alta calidad, el ocultamiento y el enmascaramiento adecuado, el análisis por intención de tratar, la independencia de la financiación de la industria y el mayor tamaño de la muestra, observaron un tamaño del efecto de moderado a leve o nulo (índice de Cohen de 0.0 a 0.5) en los grupos tratados con glucosamina o glucosamina-condroitín asociados, cuando se los comparó con placebo o AINES. Otras debilidades metodológicas fueron las diferencias en el periodo de seguimiento entre los participantes, las dosis y vías de administración, el tipo de preparaciones de glucosamina y sesgos de publicación. Esto genera heterogeneidad entre los estudios primarios con un elevado índice de inconsistencia, que tiene potencialidad para desviar la medida común de resultados de los MA.

Conclusiones

Para los puntos finales primarios, no hubo diferencias significativas de eficacia al comparar el sulfato de glucosamina contra placebo, aunque parecería mejorar su efecto si está asociada al condroitín sulfato.

Tampoco se encontraron diferencias cuando se comparó la glucosamina o su asociación a condroitín sulfato con AINES.

Los eventos adversos de la glucosamina, ya sea administrada sola o en combinación al condroitín sulfato, son más infrecuentes y menos serios que los que presentan los AINES, pero aún no está claro si modifica el metabolismo de la glucosa. El clorhidrato de glucosamina no es efectivo por vía oral.

Las evidencias muestran que el efecto de estos compuestos sobre el dolor y la funcionalidad articular es, nulo o leve, por lo que su valor en la clínica es limitado y no agregan valor terapéutico al tratamiento de la osteoartritis.

CONTEXTO

La osteoartritis (OA) es la enfermedad más común del sistema músculo-esquelético y constituye la principal causa de discapacidad o invalidez de todas las enfermedades crónicas. La carga de enfermedad que impone en una sociedad que cada vez tiene más expectativa de vida, supone un alto gasto y al no haber un definido método de prevención ni un tratamiento altamente eficaz y seguro, permite que haya en el mercado, distintos métodos de abordaje y medicamentos que no demuestran totalmente el valor agregado que se espera para cubrir el objetivo: disminuir el dolor, retrasar la discapacidad y modificar el curso de la enfermedad, sin efectos adversos de importancia.

En la década de 1990 han aparecido como nueva modalidad terapéutica, el sulfato de glucosamina, el condroitín sulfato y su asociación, fármacos llamados condroprotectores o agentes condromoduladores que se los conoce como SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis). La expectativa de los adultos mayores es vivir de la mejor manera posible y es muy influenciada por las promesas de medicamentos, muchos de ellos de venta libre. Si bien los efectos adversos son leves, el costo de oportunidad para la persona y para la sociedad significa destinar fondos a medicamentos de eficacia menor o marginal que no se destinan a otros fines de mayor beneficio. Comprometer de esta forma una parte de los ingresos, también conlleva un problema ético en su recomendación. La promoción por parte del complejo médico industrial contribuye también a generar una demanda inducida y una expectativa alta de la virtud de los tratamientos. Políticamente también representa un desafío para las autoridades de salud y los seguros, con respecto a la disminución de su cobertura o el aumento del coseguro para los pacientes.

En este contexto resulta necesario obtener evidencia de los beneficios y seguridad de estos tratamientos, dado que los antiinflamatorios no esteroides se asocian con morbi-mortalidad elevada por compromiso gastrointestinal y renal.

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) constituye la patología articular mas prevalente ¹⁻². Es una enfermedad degenerativa de las articulaciones caracterizada por deterioro progresivo del cartílago articular, lo cual conlleva a la aparición de dolor, deformidad y disminución de la función de la articulación afectada. Constituye una de las principales causas de disfunción y discapacidad. En el Reino Unido es considerada la causa más frecuente de discapacidad ³.

Los factores de riesgo para la OA son: la edad avanzada, el sexo femenino, la predisposición genética, la obesidad, y la lesión de la articulación (incluyendo: traumatismo, uso repetitivo, inflamación).

La etiología de la OA no es clara, puede ser secundaria a trastornos congénitos articulares y a distintas enfermedades metabólicas o endócrinas. Distintos factores, entre ellos genéticos, mecánicos y bioquímicos juegan un rol en la fisiopatogenia de la OA ⁴.

Clásicamente afecta las caderas, rodillas, manos, pies o la columna vertebral. Existen numerosas clasificaciones de esta entidad, pero podemos simplificarlas y mencionar aquellas que la diferencian en OA primaria y secundaria, monoarticular o generalizada (cuando compromete 3 o más de los sitios mencionados), hipertrófica o atrófica ⁵.

La radiología simple es el método de elección para el diagnóstico y evaluación del daño en OA ⁵.

Los principales objetivos del tratamiento son reducir los síntomas, minimizar la discapacidad y limitar la progresión de la enfermedad ⁵.

Con respecto a las estrategias terapéuticas disponibles se encuentran: las terapias no farmacológicas y las terapias farmacológicas. Los fármacos utilizados en el tratamiento de la OA se clasifican en aquellos que modifican los síntomas y aquellos que modifican la estructura; estos últimos son capaces de alterar la progresión de la enfermedad.

Información Epidemiológica

Diversos estudios han demostrado que hay gran variación geográfica en la prevalencia de la OA. Por ejemplo, la OA de cadera es poco prevalente en Jamaica, Sudáfrica, Nigeria, Liberia y algunas regiones de China (1-4%) en comparación con los países europeos, en los que alcanza hasta un 25%.

También se ha encontrado diferencias en poblaciones geográficamente similares pero de diferentes etnias. En Estados Unidos las mujeres de raza negra tienen mayor riesgo de OA de rodillas que las caucásicas ⁶.

En publicaciones recientes, la prevalencia de OA sintomática de caderas y rodillas en personas ≥ 45 años fue casi del 10% y 16%, respectivamente. En pacientes ≥ 70 años de edad, con radiología característica de OA en las manos y manifestaciones clínicas que alteraban frecuentemente la función, se demostró una prevalencia del 26,2% en las mujeres y del 13,4% en los hombres ².

Se espera que para el 2020 la OA mano ocupe el 4to lugar como causa de discapacidad, como consecuencia del envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida⁷.

La prevalencia radiográfica y sintomática de OA se incrementa con la edad. La evidencia radiográfica se observa en menos del 1% de la población en la 3^{er} década de la vida y en más del 50 % de personas mayores de 70 años. Aunque los signos radiográficos se observan en la mayor parte de las personas mayores, menos de la mitad presenta sintomatología. Se desconoce las razones por las que unas personas sufren síntomas y otras no⁸.

TECNOLOGÍA

Glucosamina y Glucosamina asociado a Condroitín sulfato

La glucosamina es un componente normal de glicosaminoglicanos en la matriz del cartílago y a nivel sinovial, actúa estimulando los condrocitos humanos para sintetizar proteoglicanos, inhibe las acciones de las enzimas catabólicas, y reduce los niveles de interleucina-1 a nivel sinovial.

Por otra parte, el condroitín sulfato es un componente importante de la matriz extracelular del tejido conectivo. Además, en el cartílago articular, los altos niveles de condroitín sulfato juegan un papel importante en la creación de considerable presión osmótica que expande la matriz y lugares de la red de colágeno bajo tensión ⁹.

Lo más popular entre los suplementos para la OA, la glucosamina y condroitín, son componentes naturales del cartílago humano que se encuentran también en el cartílago de tiburón, los mariscos, las orejas y narices de cerdo. La glucosamina es un amino monosacárido soluble en agua (2-amino-2-desoxi-D-glucosa), mientras que el condroitín es un componente de polímero disacárido de glicosaminoglicano. Se plantea la hipótesis de que la disponibilidad de sustrato de estos compuestos constituye el factor limitante en la síntesis del componente de glicosaminoglicano del cartílago. Estos suplementos pueden actuar suprimiendo o reduciendo la expresión de varios mediadores involucrados en la degradación del cartílago articular (por ejemplo, metaloproteasas de la proteinasa, interleucinas [IL] 1 β y 8, la ciclooxigenasa [COX]-2, factor de necrosis tumoral [TNF] - α) ¹⁰.

El condroitín sulfato es un importante componente de la mayoría de los tejidos vertebrados. Está presente principalmente en las células que rodean a la matriz extracelular y es más abundante en los tejidos con una gran matriz extracelular, como los que forman los tejidos conectivos del cuerpo, es decir, cartílago, piel, vasos sanguíneos, los ligamentos y los tendones.

Estos tejidos también contienen grandes cantidades de proteínas fibrilares, en su mayoría colágeno, y sus propiedades son determinadas por el contenido y la orientación del colágeno fibrilar y el contenido de glicosaminoglicanos tales como el condroitín sulfato. Donde el colágeno tiene una única orientación predominante, como en los ligamentos y los tendones, los tejidos están tensados y el contenido de condroitín sulfato es bajo, pero donde el colágeno no tiene una orientación predominante, como en la piel, hay un elevado contenido de condroitín sulfato y el tejido se estira al tensarse, pero es elástico y resiste la compresión.

En las enfermedades articulares degenerativas, tales como la artrosis, se produce un deterioro y una pérdida del cartílago articular. Una fase clave en el proceso degenerativo artrósico es la pérdida de proteoglicano del cartílago y la exposición de su red de colágeno a un mal funcionamiento mecánico ¹¹.

OBJETIVO O PREGUNTA

Evaluar la eficacia y seguridad de la Glucosamina y de la combinación Glucosamina y Condroitín sulfato en el tratamiento de la osteoartritis (OA).

METODOLOGÍA: Búsqueda y análisis de la evidencia científica

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave:

("glucosamine"[MeSH Terms] OR "glucosamine"[All Fields]) AND
("chondroitin"[MeSH Terms] OR "chondroitin"[All Fields]) AND
("osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[All Fields]) AND
(systematic[sb] AND "humans"[MeSH Terms])

Límites: Seres humanos, Revisiones sistemáticas y Metanálisis, sin restricción de lenguaje.

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Tripdatabase, Epistemonikos y se realizó búsqueda manual.

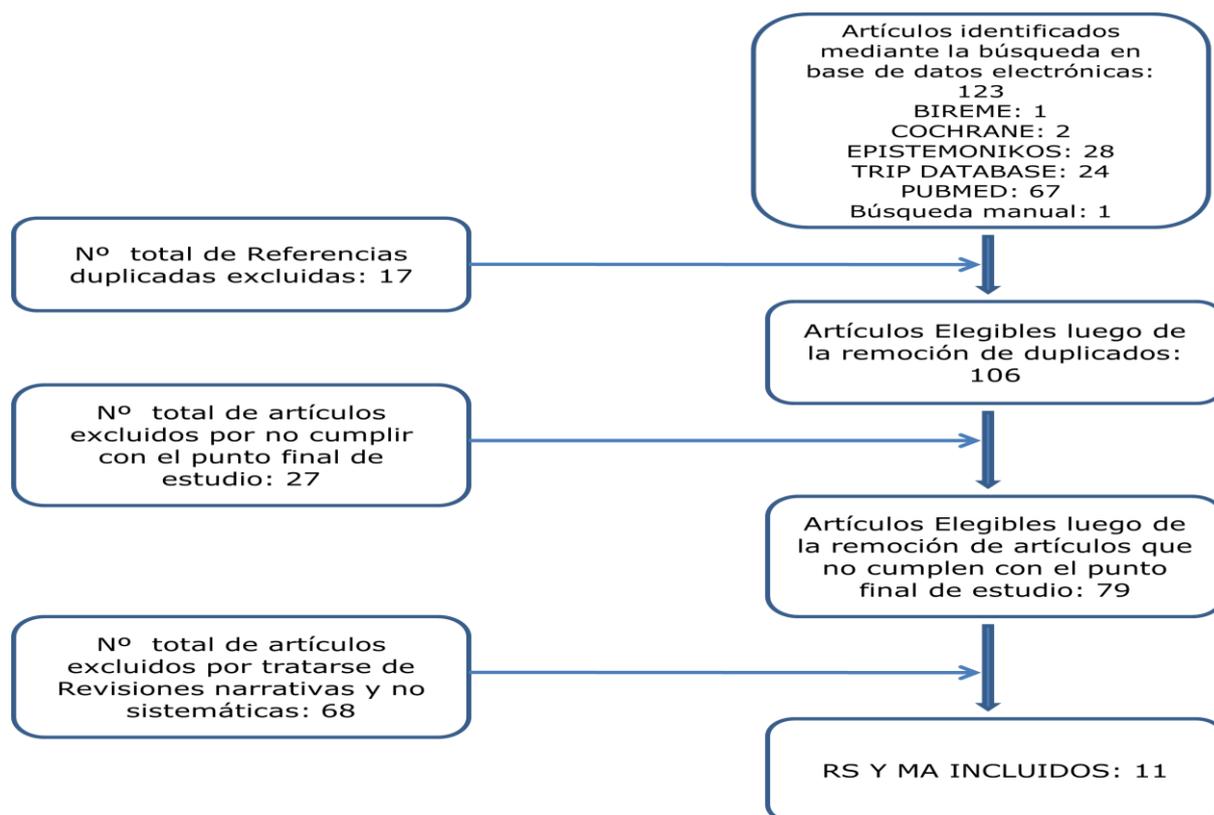
Criterios de elegibilidad de los estudios:

Criterios de elegibilidad: se seleccionaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis sobre condroitín sulfato más glucosamina y sulfato de glucosamina en el tratamiento de la osteoartritis comparados con placebo o AINES. Se incluyeron revisiones de alta calidad metodológica y cuyos puntos finales primarios fueron: dolor evaluado por diferentes escalas, función, rigidez y eventos adversos; y puntos finales secundarios: disminución del ancho del espacio articular, evaluación global del paciente y evaluación global del médico.

Estudios excluidos: Se excluyeron 17 estudios por ser duplicados y 68 revisiones por ser de carácter narrativo o de muy baja calidad metodológica y 27 estudios que no presentaban los puntos finales evaluados.

Estudios incluidos: Se incluyeron un total de 11 revisiones sistemáticas y metaanálisis, que fueron publicados entre los años 2000 y 2015, con los siguientes puntos finales primarios: dolor evaluado por diferentes escalas, función, rigidez y eventos adversos; y como puntos finales secundarios: disminución del ancho del espacio articular, evaluación global del paciente y evaluación global del médico.

Gráfico 1. Flujograma de estudios incluidos



ACLARACIONES

Los puntos finales para la evaluación de la artrosis son conocidos y aceptados, pero las escalas de medición de estos son muy diversas, aún para un mismo punto final. Para sortear las dificultades con respecto a los distintos tipos de medición del efecto, Cohen propone un índice estandarizado que reduce a una medida común los distintos resultados. Salvo aclaraciones en contrario, en la tabla de evidencia, el tamaño del efecto lo han medido de esta forma y consideran: pequeño a 0.2-0.3; mediano 0.5; grande 0.8 o más.

La tabla de evidencias fue diseñada por intervención y secundariamente por autor. Los resultados son comentados por intervención y secundariamente por puntos finales y las conclusiones fueron comentadas en función de los puntos finales y por intervención, para facilitar la lectura de la evaluación.

RESULTADOS GENERALES (Anexo Tabla de Evidencia)

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO: se incluyeron 9 revisiones.

- *Mc Alindon et al (2000)*¹², incluyó 15 ICCAs, de los cuales 6 utilizaban glucosamina. Se evaluó dolor y discapacidad.

Para glucosamina se observó un moderado efecto del tratamiento: 0.44 IC95% 0.24 a 0.64.

Pequeño tamaño del efecto fue observado a un mes de tratamiento: Glucosamina 0.26 IC95% 0.10 a 0.42.

Se observó moderado tamaño del efecto para los ensayos que evaluaron dolor, 3 estudios con Glucosamina: tamaño del efecto 0.51 IC95% 0.05 a 0.96.

Para los estudios que evaluaron el Índice de Lequesne, 3 estudios con Glucosamina en los cuales el tamaño del efecto fue: 0.41 IC95% 0.14 a 0.69.

Análisis de sensibilidad: realizado al mes de tratamiento y ajustado según escala VAS, WOMAC, Likert, Índice de Lequesne y el índice de dolor durante la realización de actividades (distintas al caminar): Glucosamina 0.49 IC95% 0.24 a 0.74

- *Towheed et al (2005)*¹³ incluyó 25 estudios (N=4963) evaluaron:
 - Dolor: en 18 estudios (N=2543) fue medido con la escala WOMAC (Western Ontario and Mc Master Universities Arthritis Index) y VAS (escala visual análoga) DEM (Diferencia Estandarizada de Medias): -0.47 IC95% -0.72 a -0.23. En 10 estudios (N=2017) se evaluó el dolor por medio de la sub-escala WOMAC dolor: DEM: -0.06 IC95% -0.14 a 0.03.
 - Rigidez: en 5 estudios (N=951) fue evaluada por el Índice de Lequesne con una DEM: -0.47 IC95% -0.82 a -0.12. En 7 estudios (N=1390) fue medido a través de la sub-escala WOMAC rigidez con una DEM: -0.02 IC95% -0.13 a 0.08.
 - Función: se incluyeron 10 estudios (N=2017), fue evaluada con la sub-escala WOMAC función con una DEM: -0.08 IC95% -0.17 a 0.00.

- Anchura mínima del espacio articular: se incluyeron 2 estudios (N=414) con una Diferencia media: 0.32 IC95% 0.05 a 0.58.
- Evaluación global del paciente, del estado de la enfermedad: fue evaluado en 1 estudio (N=630) medido por escala de 0 a 100. DEM: 1.10 IC95% -2.77 a 4.97.
- Evaluación global del paciente, número de pacientes que respondieron que están mejor que al inicio del estudio: evaluado en 1 estudio (N=118), RR: 1.10 IC95% 0.80 a 1.82.
- Evaluación global del médico del estado de enfermedad: evaluado en 1 estudio (N=630) medido por escala (0 a 100). DEM: 0.80 IC95% -2.78 a 4.38.
- Evaluación global del médico: medido por respuesta buena o excelente. Se incluyeron 2 estudios (N=100), RR: 2.26 IC95% 1.49 a 3.43.
- Criterios de respuesta internacional (OARSI-Osteoarthritis Research Society International) de la Sociedad de Investigación de Osteoartrosis: se incluyeron 3 estudios (N=918), RR: 1.23 IC95% 0.83 a 1.83.
- Eventos adversos (EA): fueron evaluados en 16 estudios (N=2117), RR: 0.99 IC95% 0.91 a 1.07.

Análisis de sensibilidad:

Ocultamiento adecuado de la asignación:

- Dolor: se incluyeron 11 estudios (N=2173), DEM: -0.16 IC95% -0.36 a 0.04
- Subescala WOMAC dolor: se incluyeron 10 estudios (N=2017), DEM: -0.06 IC95% -0.14 a 0.03
- Índice de Lequesne: se incluyeron 3 estudios (N=809), DEM: -0.54 IC95% -0.96 a -0.12
- Subescala WOMAC rigidez: se incluyeron 7 estudios (N=1390), DEM: -0.02 IC95% -0.13 a 0.08
- Subescala WOMAC función: se incluyeron 10 estudios (N=2017), DEM: -0.08 IC95% -0.17 a 0.00

Preparación Rotta® y no-Rotta®:

- Dolor: se incluyeron 18 estudios (N=2543), para la preparación Rotta® se incluyeron 8 estudios (N=940), DEM: -1.11 IC95% -1.77 a -0.57. Para la preparación no-Rotta®, se incluyeron 10 estudios (N=1603), DEM: -0.05 IC95% -0.15 a 0.05
- Subescala WOMAC dolor: se incluyeron 10 estudios (N= 2007), para la preparación Rotta® se incluyeron 3 estudios (N=614), DEM: -0.17 IC95% -0.32 a 0.01. Para la preparación no-Rotta®, se incluyeron 7 estudios (N=1393), DEM: -0.01 IC95% -0.11 a 0.10
- Subescala WOMAC rigidez: se incluyeron 7 estudios (N= 1390), para la preparación Rotta® se incluyeron 1 estudio (N=202), DEM:

- 0.22 IC95% -0.50 a 0.06. Para la preparación no-Rotta[®], se incluyeron 6 estudios (N=1188), DEM: 0.01 IC95% -0.10 a 0.13
- Subescala WOMAC función: se incluyeron 9 estudios (N=1812), para la preparación Rotta[®] se incluyeron 3 estudios (N=624), DEM: -0.19 IC95% -0.35 a -0.03. Para la preparación no-Rotta[®], se incluyeron 6 estudios (N=1188), DEM: 0.01 IC95% -0.13 a 0.10
 - WOMAC total: se incluyeron 6 estudios (N=884), para la preparación Rotta[®] se incluyeron 3 estudios (N=626), DEM: -0.25 IC95% -0.40 a -0.09. Para la preparación no-Rotta[®], se incluyeron 3 estudios (N=258), DEM: -0.02 IC95% -0.27 a 0.22
 - Índice de Lequesne: se incluyeron 5 estudios (N=951) de preparación Rotta[®], DEM: -0.47 IC95% -0.82 a -0.12
- *Poolsup et al (2005)*¹⁴ incluyó 2 estudios (N=414) en los cuales se evaluaron:
 - Riesgo de progresión de la enfermedad: en la progresión estructural o progresión de la enfermedad se documentó si el estrechamiento del espacio articular era > 0,5 mm. Reginster (2001) informa RR: 0.50 IC95% 0.29 a 0.84. DR (diferencia de riesgo): -0.15 IC95% -0.004 a -0.26. Pavelka (2002) informa RR: 0.36 IC95% 0.14 a 0.91. DR: -0.09 IC95% -0.01 a -0.18. Total: RR: 0.46 IC95% 0.28 a 0.73. DR: -0.12 IC95% -0.05 a -0.19. NNT: 9 IC95% 6 a 20.
 - Dolor: tamaño del efecto: 0.41 IC95% 0.21 a 0.60.
 - Función: tamaño del efecto: 0.46 IC 95% 0.27 a 0.66.
 - Eventos adversos: RR 1.02; IC95% 0.93 a 1.11. Los EA más frecuentes en el grupo tratado con glucosamina fueron: dolor abdominal, dispepsia, diarrea, incremento de la presión arterial, fatiga y rash.
 - *Vlad et al (2007)*¹⁵, incluyó 15 ICCAs (N=2613) en los cuales se evaluó dolor. Los resultados fueron expresados evaluando el tamaño de efecto:
 - Glucosamina vs placebo 0.35 IC 95% 0.14 a 0.56.
 - Glucosamina clorhidrato: 0.06 IC95% -0.08 a 0.20.
 - Glucosamina sulfato: 0.44 IC95% 0.18 a 0.70.

Con respecto a los estudios financiados por la industria (N=11), se observó: DEM= 0.47 IC95% 0.24 a 0.70 comparado con un estudio no financiado por la industria DEM= 0.05 IC95% -0.32 a 0.41.

Análisis post-hoc: se observaron diferencias en el régimen posológico de la glucosamina. En 9 estudios se administró 3 veces al día y en 4 estudios una vez al día.

Tamaño del efecto: en los 9 estudios fue 0.12 IC95% 0.02 a 0.23 y en los otros 4 estudios fue 0.59 IC95% 0.01 a 1.18.

- *Scott et al (2007)*¹⁶, incluyó 4 revisiones sistemáticas (RS) (N=4337) en las cuales se evaluaron dolor, función y eventos adversos.

-La primer RS (McAlindon, 2000): incluyó 6 ICCAs (N= 911) cuyos participantes presentaban OA de rodilla.

Mostró moderado efecto de glucosamina comparado con placebo utilizando el Índice Lequesne, WOMAC y dolor.

Dolor (medido con Escala de Likert o VAS): 0.44 IC95% 0.24 a 0.64.

-La segunda RS (Richy, 2003): incluyó 7 ICCAs (N= 1020) cuyos participantes presentaban OA de rodilla.

Mostró reducción del score WOMAC en el grupo glucosamina comparado con placebo. Dos ICCAs mostraron: DEM= 0.30 IC95% 0.11 a 0.49. Utilizaron escala WOMAC. Dos de los ICCAs mostraron una significativa reducción del dolor (medida por escala VAS) en el grupo glucosamina comparado con placebo: P=0.01 en 1 ICCA y P=<0.001 en el otro. Sin embargo, 2 ICCAs no mostraron diferencias entre glucosamina y placebo con respecto al dolor: P=0.89 en 1 ICCA y P=0.77 en el otro.

-La tercer RS (Towheed, 2006): incluyó 13 ICCAs (N=1992) cuyos participantes presentaban OA de rodilla y 4 ICCAs (N= 182) cuyos participantes presentaban OA en múltiples sitios o en sitios no especificados.

- ✓ Dolor: evaluó 8 ICCAs (N=1111 participantes), incluyendo 1 ICCA con 23 participantes con OA de rodilla, cadera o ambos: DEM= -0.19 IC95% -0.50 a 0.11.

- ✓ Función medida con escala WOMAC: evaluó 6 ICCAs, incluyendo uno con 23 participantes con OA de rodilla, cadera o ambos. DEM= -0.07 IC95% -0.21 a 0.08.

Se realizó un análisis de subgrupo en el cual se incluyeron: 7 ICCAs, 730 participantes y 3 ICCAs con 140 participantes con OA de múltiples sitios o sitios no especificados. Se comparó el tipo de preparación de glucosamina (Rotta[®] vs no-Rotta[®]) y se demostró una significativa mejoría del dolor en el grupo tratado con glucosamina Rotta[®]. DEM= -1.31 IC95% -1.99 a -0.64.

Para la preparación no-Rotta[®] no se encontró diferencia en el dolor comparado con placebo. Para dicha evaluación se incluyeron 8 ICCAs con 751 participantes, 1 ICCA incluyó 23 participantes con OA de rodilla, cadera o ambos. DEM= -0.15 IC95% -0.35 a 0.05.

No encontraron diferencias significativas en el dolor medido por WOMAC, rigidez y función entre el grupo control y el placebo para ambas preparaciones.

-La cuarta RS (Poolsup, 2005): incluyó 2 ICCAs. Demostró que la glucosamina retrasa significativamente la progresión de la OA de rodilla comparado con placebo. RR= 0.46 IC95% 0.28 a 0.73, NNT= 9 IC95% 6 a 20.

Eventos adversos (EA):

-McAlindon (2000): no reporta EA.

-Richy (2003): no muestra diferencias entre el grupo control y el placebo. RR 0.80 IC95% 0.59 a 1.08.

-Towheed (2006): no mostró diferencias significativas entre la glucosamina y el placebo. 14 ICCAs. RR 0.97 IC95% 0.88 a 1.08.

-Poolsup (2005): informa como EA más frecuentes en el grupo tratado con glucosamina los siguientes; dolor abdominal, dispepsia, diarrea e incremento de la presión arterial. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado con glucosamina y el grupo control: RR 1.02 IC95% 0.93 a 1.11.

- *Lee et al (2010)*¹⁷, incluyó 6 estudios (N=749) que evaluaron estrechamiento del espacio articular al año y a los 3 años de tratamiento.

-Al año de tratamiento: glucosamina vs placebo medido con DEM: 0.078 IC95% -0.11 a 0.27 P=0.42. Tamaño del efecto no significativo.

-A los 3 años: glucosamina vs placebo medido con DEM: 0.43 IC95% 0.23 a 0.62 P= <0.001. Tamaño del efecto pequeño a moderado. OR: 0.36 IC95% 0.20 a 0.64 P= <0.001.

- *Wandel et al (2010)*¹⁸, incluyeron 10 ICCAs (N=3803) evaluaron dolor y cambios en la anchura del espacio articular.

- Dolor: medido por escala VAS, DEM: -0.4 IC95% -0.7 a -0.1. Relevancia clínica mínima para dolor medido por escala VAS: no significativo. El valor mínimo para que la reducción del dolor se considerase clínicamente significativo es un descenso de 0,9 cm en una VAS de 10cm.

- Diferencia en el estrechamiento del espacio articular, medido en mm: -0.2 IC95% -0.3 a 0.6.

Análisis de sensibilidad: medido por tamaño del efecto.

- Ocultamiento de la asignación: adecuado: -0.4 IC95% -0.7 a 0.1. No claro: -0.5 IC95% -1 a 0.0

- Enmascaramiento: adecuado: -0.4 IC95% -0.7 a 0.1. No claro: -0.2 IC95% -1.2 a 0.8

- Análisis por intención de tratar: Si: -0.4 IC95% -0.6 a 0.0. No claro: -0.7 IC95% -1.1 a -0.1

- Alta calidad de ICCAs: Si: -0.4 IC95% -0.7 a -0.0. No: -0.6 IC95% -1.01 a -0.1

- Financiación independiente de la industria: Si: -0.1 IC95% -0.5 a 0.2. No: -0.6 IC95% -0.9 a -0.3
 - Tipo de glucosamina: sulfato: -0.5 IC95% -0.7 a -0.2. Clorhidrato: -0.1 IC95% 0.8 a 0.7
- *Wu et al (2013)*¹⁹, incluyeron 19 ICCAs (N=3159) en los cuales evaluaron reducción del dolor y cambios en la función.
 - Dolor:
 - Glucosamina sulfato o clorhidrato, DEM: -0.16 IC95% -0.34 a 0.01.
 - Glucosamina sulfato, DEM: -0.22 IC95% -0.48 a 0.04.
 - Glucosamina clorhidrato, DEM: -0.03 IC95% -0.14 a 0.08.
 - Función física: Glucosamina sulfato, DEM: -0.47 IC95% -0.82 a -0.12.
- *Gallagher et al (2014)*²⁰, incluyeron 13 ICCAs, de los cuales 3 evaluaron glucosamina sulfato e clorhidrato (N=682)
 - Reginster: evaluó una reducción de la pérdida del ancho mínimo del espacio articular de 0.51 mm IC95% 0.20 a 0.83; P=0.002, en el grupo tratado con glucosamina y un cambio mínimo en la anchura media del espacio articular cuya diferencia en mm fue: 0.38 IC95% 0.02 a 0.73, p=0.04. Demostraron una reducción en la escala de WOMAC en el grupo glucosamina (24.3 puntos) cuando se la comparó con el grupo placebo (9.8 puntos, P=0.016).
 - Pavelka: observó cambio en la anchura media del espacio articular de 0.23 mm IC95% 0.09 a 0.37. Informó mayor reducción en la subescala WOMAC para dolor utilizando la escala de Likert, en el grupo glucosamina comparado con placebo: 0.7 puntos P=0.03.
 - Sawitzke: no observaron ninguna diferencia significativa en la reducción del dolor entre el grupo glucosamina y el placebo. Tampoco se observó diferencia significativa en el cambio en la anchura media del espacio articular.
- *Eriksen et al (2014)*²¹, incluyeron 25 ICCAs (N=3458) en los cuales evaluaron reducción del dolor y eventos adversos.
 - Dolor:
 - El resultado global en la evaluación del dolor fue: DEM= -0.51 IC95% -0.72 a -0.30. Tamaño del efecto moderado para la glucosamina.
 - En el estudio de sensibilidad, el análisis de efectos fijos dio lugar a una DEM combinada de -0.23 IC95% -0.30 a -0.17.
 - Los estudios (N=12) que utilizaron glucosamina Rottapharm/Madaus[®] tienen un significativo tamaño del efecto: -1.07 IC95% -1.47 a -0.67.

Los estudios realizados con otras marcas (N=13) no muestran un efecto estadísticamente significativo, DEM= -0.03 IC95% -0.12 a 0.07.

Análisis de sensibilidad realizado en 3 estudios con bajo riesgo de sesgo que utilizaron Rottapharm/Madeus[®], observó un tamaño del efecto: -0.27 IC95% -0.43 a -0.12.

Este análisis confirmó que el estudio con otras marcas de glucosamina encontraron un efecto no significativo en la reducción del dolor: 0.02 IC95% -0.08 a 0.12.

- Eventos adversos:
No se encontraron diferencias significativas entre la glucosamina y el placebo. RR= 0.96 IC95% 0.70 a 1.33.

2. GLUCOSAMINA VS. AINES (PIROXICAM, IBUPROFENO, CELECOXIB): se incluyeron 2 revisiones.

- *Towheed et al (2005)*¹³ incluyó 5 estudios (N=1091) evaluaron:
 - Dolor: se incluyeron 4 estudios (N=997). DEM:-0.27 IC95% -0.65 a 0.11.
 - Rigidez: se evaluó en 2 estudios (N=345) utilizando el Índice de Lequesne, DEM: -0.36 IC95% -1.07 a 0.35.
 - EA: fue evaluado en 4 estudios (N=580) informaron RR: 0.29 IC95% 0.19 a 0.44.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, incluyó 1 RS (N=737) en las cuales se evaluaron: Toma tres estudios de Towheed: (no dice cuales):
 - Dolor: DEM= -0.40 IC95% -0.60 a -0.19.
 - EA: RR: 0.29 IC95% 0.19 a 0.44.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO: se incluyeron 2 revisiones.

- *Wandel et al (2010)*¹⁸, incluyó 1 ICCAs (N=630) que evaluó:
 - Dolor. se utilizó la escala VAS. DEM: -0.5 IC95% -0.9 a 0.0. La relevancia clínica, medida por escala VAS, resultó ser no significativa.
 - Reducción del ancho del espacio articular, en mm: -0.0 IC95% -0.16 a 0.16.

Análisis de sensibilidad: medido por tamaño del efecto.

- Ocultamiento de la asignación: adecuado: -0.4 IC95% -0.9 a 0.0
- Enmascaramiento: adecuado: -0.5 IC95% -0.9 a 0.0
- Intención de tratar: Si: -0.4 IC95% -0.9 a 0.0
- Alta calidad de los ICCAs: Si: -0.4 IC95% -0.9 a 0.0

- Financiación independiente de la industria: Si: -0.3 IC95% -0.7 a 0.2
- Tipo de glucosamina: Clorhidrato: -0.3 IC95% -0.8 a 0.02
- *Singh et al (2015)²²*, incluyó 43 ICCAs que evaluaron dolor, función, discapacidad, disminución del espacio articular y EA.
 - Dolor: se incluyeron 5 estudios.
En 3 estudios (N=332), se utilizó la escala VAS. Tiempo de evaluación < 6 meses: DEM: -0.06 IC95% -0.33 a 0.20. Tiempo de evaluación ≥ 6 meses (2 estudios, N=719): DEM: -0.09 IC95% -0.21 a 0.04.
Un estudio (Clegg, N=630) evaluó dolor utilizando el Cuestionario WOMAC MCII (Minimal clinical important improvement) OR: 1.32 IC95% 0.96 a 1.83.
 - Función: se incluyeron 4 estudios, utilizaron la escala VAS.
Período de seguimiento <6 meses (2 estudios, N=300): DEM: 0.11 IC95% -0.31 a 0.54
Período de seguimiento ≥ 6 meses (2 estudios, N=719): DEM: -0.14 IC95% -0.28 a 0.01.
 - Rigidez: medido por escala WOMAC rigidez, se incluyó 1 estudio (N=631), cuyo periodo de evaluación fue ≥ 6 meses. DEM: -2.20 IC95% -5.97 a 1.57.
 - Evaluación global del paciente: incluyó 1 estudio (N=631), utilizando la escala VAS. Diferencia de medias: -1.40 IC95% -4.87 a 2.07.
 - Respuesta al cuestionario OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)-OARSI: incluyó 1 estudio (N=631), período de seguimiento ≥ 6 meses. RR: 1.15 IC95% 1.02 a 1.31.
 - Discapacidad: incluyó 1 estudio (N=631), período de seguimiento ≥ 6 meses. Diferencia de medias: -0.04 IC95% -0.11 a 0.03.
 - Eventos adversos: se incluyeron 3 estudios, 1 (N=32) cuyo periodo de seguimiento fue < 6 meses, RR: 1.60 IC95% 0.67 a 3.84; y 2 estudios (N=138) cuyo periodo de seguimiento fue ≥ 6 meses, RR: 0.93 IC95% 0.51 a 1.72. Con respecto a los EA serios: se incluyeron 3 estudios (N=398), RR: 1.45 IC95% 0.77 a 2.75.

Análisis de sensibilidad:

Dolor:

- Tamaño de la muestra: se incluyó 1 estudio (N=630) con ≥100 participantes con DEM: -0.12 IC95% -0.28 a 0.04 y 3 estudios (N=161) con <100 participantes con DEM: -0.10 IC95% -0.42 a 0.22

- Patrocinio por la industria farmacéutica: Si (1 estudio con N=89): DEM -0.0 IC95% -0.42 a 0.42. No claro (2 estudios N=72): DEM: -0.21 IC95% -0.80 a 0.38. No (1 estudio N=630): DEM: -0.12 IC95% -0.28 a 0.04
- Año de publicación: 1990-1999: no hay estudios. 2000-2009 (2 estudios, N=729): DEM: -0.11 IC95% -0.25 a 0.04. ≥2010 (3 estudios, N= 332): DEM: -0.08 IC95% -0.31 a 0.14
- Ocultamiento de la asignación: Si (2 estudios, N=719): DEM: -0.11 IC95% -0.25 a 0.04. No claro (2 estudios, N=72): DEM: -0.21 IC95% -0.80 a 0.38. No: ninguno.
- Enmascaramiento: Si (3 estudios, N= 759): DEM: -0.13 IC95% -0.27 a 0.02. No claro (1 estudio, N=36): DEM: 0.11 IC95% -0.50 a 0.80. No: no hay estudios.
- Análisis por intención de tratar: Bajo (2 estudios, N= 719) DEM: -0.11 IC95% -0.25 a 0.04. No claro (2 estudios, N=72): DEM: -0.21 IC95% -0.80 a 0.38. Alto: ninguno.

Función:

- Enmascaramiento: Si (3 estudios, N= 359): DEM: -0.06 IC95% -0.31 a 0.19. No claro: ninguno. No: ninguno.
- Tamaño de la muestra: se incluyó 1 estudio (N=631) con ≥100 participantes con DEM:-0.14 IC95% -0.29 a 0.02 y 1 estudio (N=46) con <100 participantes con DEM: 0.10 IC95% -0.46 a 0.66
- Patrocinio por la industria: Si (1 estudio con N=89): DEM -0.14 IC95% -0.55 a 0.28. No claro (1 estudio N= 40): DEM: 0.44 IC95% -0.19 a 1.07. No (1 estudio N=630): DEM: -0.14 IC95% -0.29 a 0.02
- Año de publicación: ≤1999: no hay estudios. ≤2009 (2 estudios, N=719): DEM: -0.14 IC95% -0.28 a 0.01. ≥2010 (2 estudios, N=297): DEM: 0.11 IC95% -0.33 a 0.55
- Ocultamiento de la asignación: Si (2 estudios, N=719): DEM: -0.14 IC95% -0.28 a 0.01. No claro (1 estudio, N=40): DEM: 0.44 IC95% -0.19 a 1.07. No: ninguno.
- Análisis por intención de tratar: Bajo (2 estudios, N= 719) DEM: -0.14 IC95% -0.28 a 0.01. No claro (1 estudio, N=40): DEM: 0.44 IC95% -0.19 a 1.07. Alto: ninguno.

4. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES: Se incluyó 1 revisión.

- *Singh et al (2015)*²², incluyó 43 ICCAs que evaluaron dolor, función, discapacidad, disminución del espacio articular y EA.
 - Dolor: se incluyeron 5 estudios.

En 2 estudios (N=331), se utilizó la escala VAS. Tiempo de evaluación <6 meses: DEM:-1.41 IC95% -4.41 a 1.58. Tiempo de evaluación ≥ 6 meses (3 estudios, N=742): DEM: -2.22 IC95% -4.87 a 0.43.

Un estudio (Clegg, N=631) evaluó dolor utilizando el Cuestionario WOMAC MCII (Minimal clinical important improvement) OR: 0.85 IC95% 0.61 a 1.19.

- Función: se incluyeron 2 estudios, utilizaron la escala VAS. Período de seguimiento < 6 meses (1 estudio, N=271): DEM: 0.04 IC95% -0.20 a 0.28. Período de seguimiento ≥ 6 meses (1 estudio, N=631): DEM: -0.02 IC95% -0.18 a 0.13.
- Rigidez: evaluado con cuestionario WOMAC, se incluyeron 4 estudios. Un estudio (N=60) con periodo de seguimiento < 6 meses, DEM: -2,50 IC95% -4.27 a -0.73. Tres estudios (N= 742) con periodo de seguimiento ≥ 6 meses, DEM: -7.72 IC95% -15.36 a -0.08.
- Evaluación global del paciente: incluyeron 3 estudios (N=525), RR: 1.42 IC95% 1.28 a 1.57.
- Respuesta al cuestionario OMERACT-OARSI: incluyó 1 estudio (N=635), período de seguimiento ≥ 6 meses. OR: 0.93 IC95% 0.67 a 1.29.
- Pérdida de amplitud del espacio articular: evaluado por radiografía utilizando una escala en milímetros, se incluyó 1 estudio (N=139). DEM: 0,08 IC95% -0.26 a 0.42.
- Eventos adversos: se incluyeron 4 estudios (N=796), RR: 0.45 IC95% 0.17 a 1.21.
Con respecto a los EA serios, se incluyeron 2 estudios (N=150), RR: 3.00 IC95% 0.13 a 70.83.

Análisis de sensibilidad:

Dolor:

- Enmascaramiento: Si (1 estudio, N= 635): DEM: 0.02 IC95% -0.13 a 0.18. No (2 estudios, N=107): DEM: -3.37 IC95% -5.74 a -1.01.
- Tamaño de la muestra: se incluyó 1 estudio (N=635) con ≥100 participantes con DEM:0.02 IC95% -0.13 a 0.18 y 2 estudios (N=107) con <100 participantes con DEM: -3.37 IC95% -5.74 a -1.01
- Año de publicación: ≤1999: no hay estudios. ≤2009 (3 estudios, N=742): DEM: -2.22 IC95% -4.87 a 0.43. ≥2010 (1 estudio, N= 271): DEM: 0.17 IC95% -0.07 a 0.41
- Ocultamiento de la asignación: Si (1 estudios, N=635): DEM: 0.02 IC95% -0.13 a 0.18. No claro: ninguno. No (2 estudios, N=107): DEM: -3.37 IC95% -5.74 a -1.01.

- Análisis por intención de tratar: Bajo (1 estudios, N= 635) DEM: 0.02 IC95% -0.13 a 0.18. No claro: ninguno. Alto (2 estudios, N= 107): DEM: -3.37 IC95% -5.74 a -1.01.
- Patrocinio por la industria farmacéutica: Si: ninguno. No claro (2 estudios N= 107): DEM: -3.37 IC95% -5.74 a -1.01. No: (1 estudios, N= 635) DEM: 0.02 IC95% -0.13 a 0.18.

CONCLUSIONES POR PUNTO FINAL

CONCLUSIONES DOLOR

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

El tamaño del efecto fue evaluado con la escala de Cohen para la cual: 0.8 refleja un amplio efecto, 0.5 moderado efecto y 0.2 pequeño efecto ¹².

- *Mc Alindon et al (2000)*¹², observaron moderado tamaño del efecto con glucosamina. La eficacia fue menor cuando se mide a las 4 semanas de tratamiento, lo cual sugiere que la inducción del beneficio terapéutico completo puede tardar más de 1 mes. Se trata de un MA heterogéneo dado que utilizaron glucosamina sulfato e clorhidrato por vía oral o parenteral, de los estudios incluidos sólo uno (Noack) presenta un ocultamiento adecuado.

- *Towheed et al (2005)*¹³, demostraron que la glucosamina fue significativamente superior al placebo en la reducción del dolor. El porcentaje relativo de cambio desde la línea de base fue del 22%. Los estudios incluidos presentaban un índice de inconsistencia del 88%. Sólo 13 estudios (52%) tenían una adecuada ocultación de la asignación.

El análisis restringido a aquellos estudios con una adecuada ocultación de la asignación no demostró una superioridad de la glucosamina sobre el placebo para el dolor (basada en una medida agrupada de diferentes escalas de dolor).

El análisis de sensibilidad de las preparaciones de glucosamina marca Rotta[®] vs No-Rotta[®] demostró que los 8 estudios que utilizaron la preparación Rotta[®] mostraron un índice de inconsistencia del 92%, mientras que los otros estudios del 0%. Los participantes tratados con la preparación Rotta[®] mostraron diferencias significativas en la reducción del dolor, efecto que no fue evidenciado con los participantes tratados con la preparación no-Rotta[®]. Cuando se utilizó la subescala WOMAC dolor, no se evidenciaron diferencias entre la glucosamina y el placebo; aunque existió cierta tendencia a una mejoría cuando se utilizó la preparación Rotta[®] sin ser estadística ni clínicamente significativo.

- *Poolsup et al (2005)*¹⁴, el sulfato de glucosamina fue superior al placebo en la reducción del dolor, mostrando un tamaño del efecto moderado.
- *Vlad et al (2007)*¹⁵, el sulfato de glucosamina redujo el dolor en forma significativa comparado frente al placebo, mostrando un moderado tamaño del efecto. En cuanto al clorhidrato de glucosamina las diferencias no fueron significativas respecto al placebo. El estudio de sensibilidad observó un mayor beneficio cuando se administró la glucosamina en una dosis única diaria. En los estudios financiados por la industria el sulfato de glucosamina fue superior en la reducción del dolor en forma significativa, mientras que en los estudios no financiados por la industria las diferencias no fueron significativas.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, la glucosamina puede ser más efectiva que el placebo en la reducción del dolor en personas con OA de rodilla. El tamaño fue leve a moderado.
- *Wandel et al (2010)*¹⁸, ninguna de las estimaciones combinadas cruzó el límite pre-especificado de una diferencia mínima clínicamente significativa de -0.9 cm, en la escala VAS de 10 cm, en cualquiera de los puntos de tiempo registrados. La glucosamina no aporta ninguna ventaja en eficacia frente al placebo. Ninguna estratificación fue significativa. Llamativamente los estudios financiados por la industria farmacéutica siempre dan mejor disminución del dolor y confirma que el hidrocloruro tiene un efecto casi nulo.
- *Wu et al (2013)*¹⁹, los autores concluyen que la glucosamina sulfato no produce mejoría en el dolor; mientras que la glucosamina clorhidrato es inefectiva. Es dificultoso comparar los diferentes estudios dado las distintas preparaciones que reciben los pacientes. Los estudios que incluyen glucosamina sulfato presentan un índice de inconsistencia del 78%, mientras que los estudios que incluían glucosamina clorhidrato presentaban un índice de 0%.
- *Eriksen (2014)*²¹, los estudios que utilizaron glucosamina Rottapharm / Madaus[®] muestran un resultado superior en relación con el alivio del dolor cuando se los compara con preparados de otras marcas. Sin embargo este análisis tiene un índice de inconsistencia del 91%. Luego de realizar el análisis de sensibilidad en el cual sólo se incluyeron 3 estudios con bajo riesgo de sesgo, se observó que dicho resultado sólo presenta un leve tamaño del efecto. Las preparaciones de glucosamina clorhidrato no tienen efecto sobre el dolor.

2. GLUCOSAMINA VS. AINES (PIROXICAM, IBUPROFENO, CELECOXIB):

- *Towheed et al (2005)*¹³, no se registraron diferencias significativas entre los participantes que recibieron glucosamina frente a los tratados con AINES. Los estudios presentan un índice de inconsistencia del 84%.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, la glucosamina reduce significativamente el dolor con moderado tamaño del efecto cuando se los compara con AINES. El resultado se basa en tres estudios no especificados.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Wandel et al (2010)*¹⁸, comparado con placebo, ni la glucosamina ni el condroitín sulfato así como tampoco su asociación demostró reducción del dolor. Ninguna de las estimaciones combinadas cruzó el límite pre-especificado de una diferencia mínima clínicamente importante de -0.9 cm en la escala VAS de 10 cm en cualquiera de los puntos de tiempo registradas.
- *Singh et al (2015)*²², no se hallaron diferencias significativas entre el placebo y la asociación de glucosamina y condroitín sulfato en la reducción del dolor medido por escala VAS, tanto a corto como a largo plazo. Los estudios incluidos presentaban bajo índice de inconsistencia. Cuando se evaluó el dolor por medio del cuestionario WOMAC MCII se observó cierta tendencia hacia la mejoría en el grupo tratado con la combinación de condroitín sulfato más glucosamina pero las diferencias no son estadísticamente significativas. El estudio de sensibilidad con respecto al tamaño muestral, financiación por la industria, año de publicación, ocultamiento de la asignación, enmascaramiento y análisis por intención de tratar no mostraron diferencias.

4. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², no se hallaron diferencias significativas entre la asociación de glucosamina y condroitín sulfato y los AINES en la reducción del dolor, tanto a corto como a largo plazo. Tampoco con el cuestionario WOMAC MCII. Los estudios que evaluaron dolor medido por escala VAS presentaron un índice de inconsistencia del 98%. El estudio de sensibilidad mostró diferencias a favor de la asociación en los grupos sin enmascaramiento, tamaño muestral menor a 100 participantes, falta de ocultamiento de la asignación y alto riesgo de sesgo por análisis por intención de tratar.

CONCLUSIONES RIGIDEZ

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no se constataron diferencias significativas entre glucosamina y placebo. Los estudios incluidos presentaban un índice de inconsistencia del 0% y la escala fue WOMAC rigidez.

Cuando se midió con índice de Lequesne dio significativos pero el índice de inconsistencia fue 86%. El porcentaje relativo de cambio desde la línea de base fue del 11%. En el análisis de sensibilidad realizado con los estudios con ocultamiento adecuado de la asignación la glucosamina continuó siendo superior al placebo.

El análisis de sensibilidad no mostró diferencias entre la preparación Rotta® y no-Rotta® (Índice inconsistencia 0%).

2. GLUCOSAMINA VS AINES:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no observaron diferencias significativas en el índice de Lequesne.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², no se hallaron diferencias significativas entre los grupos evaluados cuando se utilizó la escala WOMAC rigidez.

4. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², observaron diferencias significativas a favor de la asociación glucosamina-condroitín sulfato en ambos periodos de tiempo analizados, es importante destacar el elevado índice de inconsistencia (92%) observado que implica alto riesgo de sesgo en los resultados.

CONCLUSIONES DISCAPACIDAD

El tamaño del efecto fue evaluado con el índice de Cohen para la cual: 0.8 refleja un amplio efecto, 0.5 moderado efecto y 0.2 pequeño efecto.

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *McAlindon (2000)*¹², la discapacidad fue medida utilizando el índice de Lequesne. La glucosamina presentó un moderado tamaño del efecto cuando se la comparó con placebo.

2. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², no encontraron diferencias.

CONCLUSIONES FUNCION

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no hallaron diferencias significativas entre glucosamina y placebo medido a través de la escala WOMAC función. Los estudios incluidos presentaron un índice de inconsistencia de 0%. El estudio de sensibilidad no evidenció diferencias en cuanto al ocultamiento de la asignación. Con respecto a la preparación Rotta® se observó mejoría de la función en dicha rama de tratamiento.
- *Poolsup et al (2005)*¹⁴, mostraron un moderado tamaño del efecto.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, informaron que la glucosamina no mejora la función en personas con OA de rodilla.

- *Wu et al (2013)*¹⁹, la glucosamina sulfato produce mejoría en la función con efecto moderado.

2. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², evidencia cierta tendencia a la mejoría de la función en el grupo tratado con dicha asociación en el largo plazo, pero no alcanzan la significación estadística.
El análisis de sensibilidad no mostró diferencias en el enmascaramiento, tamaño del efecto, en el patrocinio por parte de la industria, en el ocultamiento ni en el análisis por intención de tratar.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², no observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES EVENTOS ADVERSOS

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no hallaron diferencias significativas entre ambos. El índice de inconsistencia de los estudios incluidos fue 0%.
- *Poolsup et al (2005)*¹⁴, no encontraron diferencias significativas entre los grupos evaluados.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, incluyó 4 RS en las cuales informaron:
McAlindon (2000): no reporta EA.
Richy (2003), Towheed (2006) y Poolsup (2005): no encontraron diferencias entre los grupos.
- *Eriksen (2014)*²¹: no se encontraron diferencias significativas entre la glucosamina y el placebo.

2. GLUCOSAMINA VS AINES:

- *Towheed et al (2005)*¹³, los participantes tratados con glucosamina tuvieron menor cantidad de EA que los que recibieron AINES, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.
- *Scott et al (2007)*¹⁶, la glucosamina es menos probable que produzca EA cuando se la compara con AINES.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², no mostraron diferencias entre ambos grupos con respecto a los EA totales y los EA serios.

4. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², no mostraron diferencias entre ambos grupos con respecto a los EA totales y los EA serios.

CONCLUSIONES SOBR EL RIESGO DE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD y ANCHURA Y/O ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR:

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, la glucosamina desaceleró la progresión radiológica de la OA. El tamaño del efecto fue leve.
- *Poolsup et al (2005)*¹⁴, la glucosamina podría modificar la progresión de la artrosis de rodilla con un moderado tamaño del efecto.
- *Lee et al (2010)*¹⁷, al año del tratamiento el sulfato de glucosamina no mostró un efecto significativo en comparación con el control; mientras que a los 3 años mostró un efecto protector.
- *Wandel et al (2010)*¹⁸, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.
- *Gallagher et al (2014)*²⁰, demostraron un significativo efecto condroprotector de la glucosamina comparado con placebo. La evidencia sugiere que la glucosamina clorhidrato es inefectiva.

2. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Wandel et al (2010)*¹⁸, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

CONCLUSIONES EVALUACION GLOBAL DEL PACIENTE

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no mostraron diferencias significativas entre glucosamina y placebo.

2. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², se hallaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibió la asociación.

CONCLUSIONES EVALUACION GLOBAL DEL MEDICO

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no se registraron diferencias significativas entre ambos grupos.

CONCLUSIONES RESPUESTA CRITERIOS OARSI

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO:

- *Towheed et al (2005)*¹³, no se registraron diferencias significativas entre los grupos. En dos estudios (100 participantes) que evaluaron la respuesta buena y/o excelente, encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la glucosamina, pero con un elevado índice de inconsistencia (77%).

CONCLUSIONES RESPUESTA CRITERIOS OMERAC-OARSI

1. GLUCOSAMINA VS PLACEBO

- *Towheed et al (2005)*¹³, no encontraron diferencias significativas.

2. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS PLACEBO:

- *Singh et al (2015)*²², observaron mejoría estadísticamente significativa del dolor en los pacientes tratados con dicha combinación.

3. GLUCOSAMINA Y CONDROITÍN SULFATO VS AINES:

- *Singh et al (2015)*²², no se hallaron diferencias significativas entre los grupos evaluados.

DISCUSIÓN

Esta revisión evalúa la eficacia y seguridad de la glucosamina como monoterapia y en combinación con condroitín sulfato para el tratamiento de la osteoartritis. En los documentos incluidos, ambos tratamientos fueron comparados frente a placebo y AINES.

Los resultados de las investigaciones son contradictorios, algunas informan beneficios en la disminución del dolor, mejoría de la función y modificaciones de la estructura articular, cuando se compara frente a placebo con un tamaño del efecto de leve a moderado; mientras que otras investigaciones no revelan beneficios.

Muchas de las revisiones descritas refieren que el grado real de beneficio sintomático del sulfato de glucosamina probablemente sea menor que lo informado, debido a los defectos metodológicos en muchos estudios primarios publicados y probables sesgos de publicación que exageran las estimaciones de los beneficios del tratamiento.

Entre los defectos metodológicos cabe destacar a las diferencias en el periodo de seguimiento entre los participantes, las dosis y vías de administración, el tipo de preparaciones de glucosamina, así como también la falta de ocultamiento de la asignación y del análisis por intención de tratar, el enmascaramiento inadecuado y los sesgos de publicación.

Todos estos defectos metodológicos generan heterogeneidad entre los estudios primarios con un elevado índice de inconsistencia que tiene potencialidad para desviar la medida común de resultados.

Con respecto a los periodos de seguimiento y las vías de administración, en el MA de Towheed¹³, los periodos de seguimiento de los participantes en los estudios primarios estuvieron comprendidos entre 3 a 6 semanas en tres estudios (Houp 1999, Hughes 2002, Vajaradul 1981) y 2 a 3 años en otros dos estudios (Pavelka 2002, Reginster 2001). Respecto a la vía de administración de los fármacos algunos utilizaban la vía oral en una única toma diaria de 1500 mg (Cibere 2004, Mc Alindon 2004), mientras que otros investigadores los 1500 mg los repartían en dosis de 500 mg 3 veces por día (Noack 1994, Pujalte 1980, Hughes 2002). Otros investigadores han utilizado la vía intramuscular: 2 veces por semana (Richelt 1994) o 1 vez por semana (Vajaradul 1981).

Varios autores, Towheed¹³, Eriksen²¹, Singh²², Wandel¹⁸, De Vas y Wurcel¹, realizaron estudios de sensibilidad, para evaluar posibles diferencias en los resultados. Cuando estratificaron por cada uno de ellos: ICCAs de alta calidad, el ocultamiento y el enmascaramiento adecuado, el análisis por intención de tratar, la independencia de la financiación de la industria y el mayor tamaño de la muestra, observaron una reducción en el tamaño del efecto de moderado a leve o nulo en los grupos tratados con glucosamina o glucosamina-condroitín asociados. En el MA de Vlad¹⁵, se observó que en los estudios financiados por la industria el sulfato de glucosamina fue superior en la reducción del dolor en forma significativa, mientras que en los no financiados por la industria las diferencias no fueron significativas.

Eriksen²¹ et al. observó con respecto a la comparación Rotta y no Rotta (que refiere a la preparación Rottapharm/Madeus[®] usada en Europa), que da a favor de esa preparación y su diferencia estaría explicada porque la mayoría de los estudios son financiados por la industria. Asimismo, encontraron diferencias con las preparaciones que se comercializan en Estados Unidos, dónde son considerados suplementos dietarios y de venta libre.

Adebowale²³ evaluó el contenido real de los productos que contienen glucosamina y/o condroitin sulfato disponibles en el mercado en EEUU, para determinar si se desvían significativamente de lo informado en la etiqueta. Las concentraciones de glucosamina y condroitín sulfato fueron muy diferentes, con desviaciones que alcanzaban hasta el 115%, concluyendo que no se conoce la fórmula específica.

En cuanto a la estructura química de la glucosamina los estudios de Vlad¹⁵, Wu¹⁹ y Wandel¹⁸ demostraron que el clorhidrato de glucosamina es inefectivo para el tratamiento de la OA.

Según Singh²², no se encontraron publicaciones previas a 1999 y a partir del año 2000 hasta la actualidad, el año de publicación no tuvo influencia en los resultados.

Con respecto a la duración de los estudios, Mc Alindon¹² y Singh²² entre otros, afirman que el efecto de la glucosamina para el tratamiento sintomático no se observa antes de las cuatro semanas y que puede ser máximo a los seis meses. Lee¹⁷ afirma que para observar una diferencia en el espacio articular, los estudios no deberían durar menos de dos años. Si bien en varios estudios es significativo el retraso o la disminución del estrechamiento en la luz articular por radiología convencional, la significación clínica de este efecto no está bien definida.

Las revisiones incluidas que realizaron MA tomando los resultados de los estudios primarios, comparando glucosamina, glucosamina-condroitín versus placebo y corregidos por sesgos no revelaron diferencias significativas en el tamaño del efecto, dado que los intervalos de confianza son amplios y cruzan la línea de no discriminación. Las revisiones incluidas que realizaron MA tomando los resultados de los estudios primarios, comparando glucosamina, glucosamina-condroitín versus AINES, no encontraron diferencias para los puntos primarios dolor y función. Este último hallazgo parece una contradicción dado que los AINES son mejores que el placebo para calmar el dolor a corto plazo, pero a largo plazo las drogas llamadas condroprotectoras, no presentan diferencias de efecto sobre los puntos finales medidos.

Hemos incluido RS y MA que muchas veces se superponen e incluyen los mismos estudios primarios, pero las diferencias en el agregado de algunos estudios y el distinto año de publicación justifican abordar los distintos puntos finales con más información, dado el controvertido beneficio de la glucosamina y su asociación con condroitín sulfato.

Con respecto a los eventos adversos a corto y largo plazo, en todos los casos fueron considerados leves, mencionándose con mayor frecuencia en el grupo tratado con glucosamina los siguientes: dolor abdominal, dispepsia, diarrea e incremento de la presión arterial. Con respecto a la preocupación sobre probables trastornos en el metabolismo de la glucosa originado por la ingesta de glucosamina, ninguna revisión lo aborda como punto final específico. En el MA de Towheed¹³ que comenta varios estudios al respecto, ninguno de ellos comprobó alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, aún no es claro si la administración de glucosamina por vía oral altera el metabolismo de la glucosa, lo cual sería un riesgo potencial agregado.

No hubo diferencias significativas en la aparición de EA entre los participantes que recibieron glucosamina y aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre aquellos que recibieron glucosamina y los que recibieron AINES, observándose mayor cantidad de EA en estos últimos.

Por los diversos motivos expuestos en esta revisión resulta dificultoso admitir que estos tratamientos pueden ayudar a la mejoría de los pacientes. La Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud²⁴ se plantea si "estamos pagando un placebo a precio de medicamento". El efecto beneficioso que algunos pacientes perciben podría explicarse por las características propias de la artrosis, sumado a un efecto placebo. Según ese informe a pesar de que estos compuestos no tengan problemas de seguridad, se debería desaconsejar su financiación por parte de las autoridades sanitarias o las aseguradoras de asistencia sanitaria y las nuevas prescripciones a pacientes que no han recibido otro tratamiento.

El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi en su Informe de Evaluación N^o 189 del año 2012²⁵, establece que ni el condroitín sulfato ni la glucosamina han demostrado ser superiores al placebo en el control del dolor, tampoco en la disminución de la progresión radiológica, "por ello consideran que la asociación condroitín sulfato-glucosamina no supone un avance en la terapéutica de la artrosis de rodilla".

El NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)³ luego de realizar un análisis de sensibilidad entre los estudios de alta y baja calidad metodológica concluye que la evidencia general sobre la eficacia del sulfato de glucosamina y el condroitín sulfato es muy limitado e incierto.

Un análisis de seguridad no publicado²⁶, sobre la prescripción de Glucosamina y Glucosamina más Meloxicam, en personas afiliadas al PAMI, basado en la combinación de tres bases de datos, encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de la asociación glucosamina meloxicam y el aumento de la mortalidad de cualquier causa, de la internación por hemorragia digestiva, de la internación por insuficiencia cardiaca y de la muerte por eventos combinados (insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, hemorragia digestiva, insuficiencia renal).

CONCLUSIONES

Para los puntos finales primarios, no hubo diferencias significativas entre el sulfato de glucosamina y la combinación glucosamina condroitín versus placebo.

Para los puntos finales primarios, no se encontraron diferencias cuando se comparó la glucosamina y su asociación a condroitín sulfato con AINES; salvo en un estudio con alto riesgo de sesgo, al evaluar el punto final rigidez. El clorhidrato de glucosamina no es efectivo por vía oral.

Los eventos adversos son leves. No está claro si modifica el metabolismo de la glucosa. Los AINES presentan más eventos adversos y de mayor gravedad cuando se los compara con la glucosamina sola o asociada al condroitín sulfato.

Existe discusión sobre la eficacia de estos compuestos porque en algunos estudios, el tamaño del efecto sobre el dolor y la funcionalidad, corregido por distintos sesgos, es leve y el sentido del efecto es nulo a beneficioso frente al placebo. En definitiva, el efecto de estos compuestos es limitado e incierto y no agregan valor terapéutico al tratamiento de la osteoartritis.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico*

Bibliografía

1. Yamila De Vas y Victoria Wurcel. Rol de la glucosamina en el tratamiento de la osteoartritis. *Evid Act Pract Ambul.* 2009; 12: 28-30. http://www.foroaps.org/hitalba-pagina-articulo.php?cod_producto=2474
2. Guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. *Revista Argentina de Reumatología.* Edición 2010. <http://reumatologia.org.ar/userfiles/file/publicaciones/revista-reumatologia/Guias%20OA%20SAR%202010.pdf>
3. NICE. Osteoarthritis Care and management in adults. Clinical guideline CG177. Feb 2014. <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg177>
4. Gina Gill Glass. Osteoarthritis. *DisMon* 2006; 52: 343-62.
5. *Revista Argentina de Reumatología.* Año 21, Nº 4. 2010. Pag 3-4.
6. Peña Ayala A y Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clin* 2007; 3 Supl 3: S6-12. <http://www.reumatologiaclinica.org/es/prevalencia-factores-riesgo-osteoartritis/articulo/13111157/>
7. Meenagh GK, et al. A randomised controlled trial of intra-articular corticosteroid injection of the carpometacarpal joint of the thumb in osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004; 63: 1260-63. <http://ard.bmj.com/content/63/10/1260.full>
8. Prada Hernández DM, Molinero Rodríguez C et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con osteoartritis de rodilla y tratamiento rehabilitador. *Revista Cubana de Reumatología* 2011; XIII, Número 17. [file:///C:/Users/mlfga/Downloads/Dialnet-EvaluacionDeLaCalidadDeVidaEnPacientesConOsteoartr-4940565%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/mlfga/Downloads/Dialnet-EvaluacionDeLaCalidadDeVidaEnPacientesConOsteoartr-4940565%20(2).pdf)
9. Young Ho Lee. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 357-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19544061>
10. Vista S, Lau CS. What about supplements for osteoarthritis? A critical and evidenced-based review. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; 14: 152-8
11. Revisión Condroitín sulfato. Disponible en <http://www.condroitin.es>, 2015.
12. M^c Alindon, La Valley, et al. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis. A systematic quality assessment and Meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732937>
13. Towheed T, Maxwell L, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846645>
14. Poolsup N, Suthisang C, et al. Glucosamine Long-Term Treatment and the Progression of Knee Osteoarthritis: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1080-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855241>
15. Vlad SC, La Valley, et al. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56: 2267-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599746>
16. Scott D, Kowalczyk A. Osteoarthritis of the knee. *BMJ Clin Evid* 2007; 09: 1121. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450299>
17. Lee Y, Woo J et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 357-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19544061>
18. Wandel S, Juni P et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: 4675. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20847017>
19. Wu D, Huang Y, et al. Review: Glucosamine (sulfate or hydrochloride) does not reduce pain in knee or hip osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2013; 67: 585-94. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.690.573&rep=rep1&type=pdf>

20. Gallagher B, Tjoumakaris F, et al. Chondroprotection and the Prevention of Osteoarthritis Progression of the Knee. A systematic review of treatment agents. The American Journal of Sports Medicine. 2014; 43: 734-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24866892>
21. Eriksen P, Bartels E, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on Glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: A meta-analysis of placebo-controlled trials. Arthritis Care and Research. 2014; 66: 1844-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24905534>
22. Singh JA, Noorbaloochi S, et al. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art No.: CD005614.
23. Adebowale A, Donna S et al. Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the Caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. Spring 2000; 3: 37.
https://www.researchgate.net/publication/228559816_Analysis_of_glucosamine_and_chondroitin_sulfate_content_in_marketed_products_and_the_Caco-2_permeability_of_chondroitin_sulfate_raw_materials
24. Servicio Canario de la Salud. Dirección General de Farmacia. Sysadoas. ¿Estamos pagando un placebo a precio de medicamento?
http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/371a185c-ee52-11df-a8c9-83c6cd81a189/Noticia_SYSADOAS.pdf
25. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Euskadi. Informe 189/2012.
http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/esnme/adjuntos/condroitin%20sulfato_glucosamina_informe.pdf
26. PAMI. Informe de seguridad de la prescripción de Glucosamina o Glucosamina + Meloxicam en personas afiliadas al INSSJP. Año 2016. No publicado, enviado como informe a la ANMAT.