

# ACTUALIZACIONES EN MEDICINA REUMATOLÓGICA

**DIRECTOR FINANCIERO  
Y ADMINISTRATIVO**  
Lic. Antonio Carrasco

**DIRECTOR REGIONAL  
ZONA ANDINA**  
Ing. Juan Carlos Betancourt G.

**Gerente General**  
Ing. Juan Carlos Betancourt G.

**GERENTE UNIDAD  
DE NEGOCIOS**  
Ps. Cristina Arregui

**DEPARTAMENTO DE  
OPERACIONES**  
Ingrid Núñez P.

**PLM ECUADOR**  
Calle Gonzalo Noriega  
N39-18 y Portete  
Telefax: 2271418/2271403  
Quito-Ecuador



## ÍNDICE

### *Página 2*

Resumen

### *Página 4*

Antecedentes

### *Página 7*

Metodología

### *Página 9*

Resultados y  
Discusión

### *Página 17*

Conclusiones

### *Página 18*

Referencias

# ESTUDIO PROSPECTIVO, COMPARATIVO, CIEGO, ALEATORIZADO, con grupos paralelos para evaluar la efectividad de una combinación de Glucosamina Sulfato y Meloxicam en Osteoartritis de Cadera y Rodilla

## ASESORES MEDICOS

Investigador Principal:  
Dr. José Manuel  
Aguilera Zepeda  
Investigador Principal  
Jefe de la División de  
Enfermedades Articulares  
del Instituto Nacional  
de Rehabilitación.  
Autores:  
Aguilera Z. J. M.;  
Abudd K;  
Encalada I;  
Izaguirre A;  
Autor Corresponsal:  
Moreno I.

## Resumen

**L**as enfermedades crónico-degenerativas constituyen actualmente un problema de Salud a Nivel Mundial.

Una de las formas más frecuentes de trastornos crónicos degenerativos del sistema musculoesquelético <sup>(1)</sup> es sin lugar a dudas la Osteoartrosis (OA), sobre la cual se ha alcanzado un gran avance en cuanto al estudio de la morfología <sup>(2,3,4)</sup>, bioquímica <sup>(5,6,7,8,9)</sup>, genética <sup>(10,11)</sup> y biología <sup>(12,13)</sup> de la patogénesis. Incluyendo numerosos avances en técnicas quirúrgicas que trabajan sobre la reparación de la superficie articular como mosaicoplastia, artroplastía por abra-

sión, trasplante de condrocitos autólogos <sup>(14,15)</sup>, etc. Sin embargo, a pesar de estos avances, no se han alcanzado aún todos los resultados esperados.

La osteoartritis es una enfermedad debilitante que se desarrolla gradualmente. El tratamiento farmacológico es una de las formas de aliviar los síntomas de la misma y retardar su progresión.

Reportes censales estiman que la población de EE.UU de más de 65 años, se incrementará en un 55% para el año 2030 (pasará de 12,9 % en el año 2005 a un 20% en el 2030). Si se aplican las tasas de incidencia actuales de Artrosis, y otras enfermedades crónicas articulares, el número de pacientes con estas patologías, se duplicará en ese lapso (Morbidity and Mortality Weekly report, 2004).

El Sulfato de Glucosamina es una SADOA (Slow Acting Drug for Osteo Arthritis) que ha exhibido, tanto en estudios in vitro e in vivo, elementos que avalan una acción DMOAD (Disease Modifier Osteoarthritic Drug – Efecto antievolutivo) y actividad SySADOA (Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis o Alivio Sintomático de acción lenta) para el tratamiento esta patología, cuya efectividad y seguridad versus placebo y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ya han sido documentadas <sup>(16, 17)</sup>. Sin embargo, en las fases agudas de la enfermedad es necesaria la administración concomitante de AINES para lograr el rápido alivio del dolor.

El Meloxicam, es un Antiinflamatorio del grupo de los enólicos con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, por su capacidad en la inhibición de las prostaglandinas. En un modelo animal con artritis Meloxicam ha demostrado un índice terapéutico mayor en comparación con otros AINE's.

Tiene la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas con mayor eficacia en el sitio de la inflamación, particularmente en los procesos osteoarticulares por su capacidad de permear al líquido sinovial. Se absorbe rápidamente después de una dosis oral, se distribuye principalmente a compartimientos de perfusión amplia, como la sangre, el hígado y los riñones.



La presente edición es una publicación de Thomson PLM del Ecuador S.A.  
Se prohíbe la reproducción del contenido por cualquier sistema, sin la autorización por escrito del editor.  
©Copyright, 2010

La asociación de un agente analgésico – antiinflamatorio y de un regenerador del cartílago SADOA, propone un abordaje mas completo de esta patología osteoarticular, interviniendo tanto en los síntomas agudos como en la progresión de la enfermedad.

**Métodos:** Se realizó un estudio clínico prospectivo, comparativo, ciego, aleatorizado, con grupos paralelos, sobre un total de 120 pacientes con artrosis de cadera y/o rodilla de grados I, II y III, quienes recibieron tratamiento oral con 1500 mg de sulfato de Glucosamina combinado con 15 mg de Meloxicam, o solo con 15 mg de Meloxicam, o solo con 1500 mg de sulfato de Glucosamina. Los tratamientos se administraron una vez al día durante 90 días. La evolución de los síntomas se evaluó por medio de la Escala Visual Análoga de dolor (EVA), el índice de severidad algofuncional de Lequesne y el índice de artritis de las Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC). Se registraron además los eventos adversos observados como parámetro de seguridad.

**Resultados:** La estadística descriptiva de los resultados de este estudio demostraron que:

- a) La disminución en las medianas de la escala de Lequesne ( Índice Algo-Funcional ) disminuyeron en un 43% en promedio para el grupo que recibió la combinación de Glucosamina + Meloxicam, un 23 % para el grupo que recibió solamente Meloxicam y 11 % para el grupo que recibió solamente Glucosamina.
- b) El 50% de los pacientes tratados con la combinación de Glucosamina + Meloxicam, mejoraron en promedio 4 puntos el índice de Lequesne, contra 3 puntos para Meloxicam y 1,5 puntos para el grupo que solo recibió Glucosamina.
- c) El 50% de los pacientes tratados con la combinación de Glucosamina + Meloxicam reducen entre un 40 y 100 % el valor inicial de la escala de Lequesne, mientras que el grupo tratado con Meloxicam logra una reducción de entre 23 y 85%, mientras que el grupo tratado solamente con Glucosamina logra reducciones de entre un 11 y 77% para este índice.
- d) El 25% de los pacientes que mostraron la mayor mejoría, lograron, para el grupo que recibió la combinación de Glucosamina + Meloxicam, una disminución del índice de Lequesne de 7,5 puntos (61 %), mientras que la misma proporción para

los pacientes que recibieron solamente Meloxicam mostró una reducción de 4,5 puntos (38 %) , siendo esta reducción de 3,75 puntos (32 %) para el grupo de pacientes que solo recibió Glucosamina.

- e) La mediana del porcentaje de mejora en el índice algofuncional de Lequesne para el tratamiento con la combinación es 4.05 veces ( $p=0.015$ ) superior a la observada al administrar Glucosamina sola y 1.86 veces ( $p=0.092$ ) superior a la obtenida en el tratamiento con Meloxicam solo, al concluir el período de 3 meses de tratamiento.
- f) En la Escala Visual Analógica de dolor (EVA), los 3 grupos muestran una disminución del 20% respecto a los valores iniciales al final del tratamiento. Sin embargo, esta disminución se alcanza ya durante el primer mes y se mantiene durante el resto del período de observación.
- g) La disminución de los valores de la Escala Visual Analógica ( EVA ), muestra la mayor disminución ya a los 15 días de tratamiento ( primera visita de control ) tanto para el grupo que recibió la combinación de Glucosamina + Meloxicam, como para el grupo que recibió solamente Meloxicam, mientras que para el grupo que recibió solo Glucosamina como tratamiento, estos valores se alcanzaron recién a los 30 días de comenzado el mismo, confirmando el efecto SySADOA de la Glucosamina y la ventaja de asociarla desde un inicio con Meloxicam.
- h) Para el índice WOMAC se observa una mejora para el grupo que recibió Glucosamina + Meloxicam respecto al grupo que recibió solamente Glucosamina de 1,34 veces, mientras que esta diferencia se reduce a 1,14 veces respecto al grupo que solo recibió Meloxicam como tratamiento.
- i) La incidencia de eventos adversos para el grupo tratado con Glucosamina + Meloxicam no ha sido superior al observado con cada uno de los principios activos por separado, demostrando de esta manera un excelente perfil de tolerancia y seguridad para la combinación.en estudio.

**Conclusiones:** La combinación de Glucosamina Sulfato con Meloxicam, resulta en una mejora importante en el tratamiento de la sintomatología de la osteoartrosis respecto a los tratamientos convencionales evaluados, mejorando la movilidad de la articulación, con rápido alivio del dolor sin incrementar los efectos secundarios de las drogas por separado.

## Antecedentes

Las enfermedades crónico-degenerativas constituyen actualmente un serio problema de Salud a Nivel Mundial<sup>(1)</sup>.

En el caso particular de la Osteoartrosis (OA) se ha alcanzado importante grado de avance en el estudio de la morfología<sup>(2,3,4)</sup>, bioquímica<sup>(5,6,7,8,9)</sup>, genética<sup>(10,11)</sup> y biología<sup>(12,13)</sup> de la patogénesis de la enfermedad, Incluyendo numerosos avances en la reparación de la superficie articular por técnicas quirúrgicas de mosaicoplastia, artroplastía por abrasión, transplante de condrocitos autólogos<sup>(14,15)</sup>; a pesar de lo cual aún no han alcanzado los resultados esperados.

Hoy sabemos que la Osteoartrosis es una artropatía degenerativa que se caracteriza por la degeneración y pérdida del cartílago y hueso subcondral. Cursa con dolor e impotencia funcional, y puede afectar a una o mas articulaciones.

El dolor es el síntoma principal: Este presenta características mecánicas, nociceptivas, aparece con el movimiento y remite en reposo. También puede presentarse de forma nocturna. En fases avanzadas se puede observar la limitación a la movilidad y la deformación articular.

Los hallazgos radiológicos típicos son la disminución de la línea interarticular, la esclerosis subcondral, los osteofitos, los quistes subcondrales, el contorno alterado de los límites óseos y los cuerpos libres interarticulares. Se debe tener en cuenta que no hay correlación entre los cambios radiológicos y la sintomatología, tendiéndose a sobreestimar la incidencia de la artrosis si se consideran exclusivamente los criterios radiológicos. El diagnóstico de la osteoartrosis siempre es clínico, exploratorio y radiológico.

Como factores predisponentes se destacan la edad (entre los 50 y 60 años se ve el pico de máxima incidencia), el sexo (la prevalencia es mayor en mujeres a partir de los 55 años) y la obesidad.

Las principales articulaciones afectadas son las rodillas, articulaciones interfalángicas distales y proximales, caderas y pequeñas articulaciones de la columna. La rodilla es la articulación que con mas frecuencia se afecta.

Por sexo, hay un ligero predominio de la artrosis en cadera en hombres y de rodilla y manos en mujeres.

Los Inductores iniciales del catabolismo del cartílago osteoarticular aún no han sido identificados. El estímulo potencial incluye el esfuerzo mecánico y los productos de degradación de los componentes de matriz extracelular, incluyendo fragmentos de Fibronectina (FN)<sup>(19,20)</sup>; los cuales estimulan la producción de metaloproteinasas neutras: colagenasa y estromelisin-1<sup>(21,22,23,24)</sup> que degradan la matriz de los condrocitos en mecanismos dependientes e independientes de IL-1b<sup>(25,26,27)</sup>, es la IL-1b que inhibe la expresión de la enzima glucuroniltransferasa I (GlcAT-1), enzima clave en la biosíntesis de los glicosaminoglicanos, para producir una disminución en la síntesis de los proteoglicanos (PGs); componentes estructurales mayoritarios de la matriz del cartílago articular hialino<sup>(28)</sup>.

Así mismo, cierto porcentaje de condrocitos presentes en el cartílago articular mueren por apoptosis (muerte genéticamente programada)<sup>(29)</sup> durante el envejecimiento<sup>(30)</sup> y en respuesta a alteraciones de la matriz<sup>(31)</sup>, tanto en la osteoartrosis clínica<sup>(32)</sup>; como experimentalmente<sup>(33)</sup>. Ciertos tipos de esfuerzo mecánico y productos de la degradación de la matriz son capaces de estimular las mismas vías de señalización que aquellas inducidas por IL-1b y TNF-(alfa). Debido a que estas vías inducen muerte celular y también pueden inducir la manifestación de genes codificantes para sí mismas, es aún controversial si la destrucción crónica del cartílago en la osteoartrosis es primaria o secundaria a la manifestación de estas citocinas<sup>(34,35,36,37)</sup>.

Se ha reportado en SNC que el producto de la degradación de la proteína de condroitina sulfato participa en la modulación de la respuesta inflamatoria promoviendo la recuperación por aliviar los síntomas clínicos y proteger contra la pérdida neuronal. Este último efecto fue asociado con la reducción en el número del infiltrado de células T y activación de la microglia. Indicando que el disacárido atenúa la movilidad de células T y disminuye la secreción de citocinas Interferon-gama y TNF-alfa. Mecanismo asociado al incremento de los niveles de SOCS-3 y disminución de NF-kappa beta<sup>(38)</sup>. La razón de la administración exógena de GAGs (eg, glucosamina y condroitina sulfato), a los condrocitos es la de proveer a los precursores

de la matriz, y que los efectos condroprotectivos están relacionados al componente sulfato, debido a que el sulfuro es un nutriente esencial para la estabilización de la matriz extracelular del tejido conectivo<sup>(39,40,41,42,43,44,45)</sup>.

Las guías terapéuticas, Americana (ACR)<sup>(46)</sup> y Europea (EULAR)<sup>(47)</sup>, para la Osteoartritis incluyen como objetivos:

- a) Educación del paciente acerca de la OA y su manejo.
- b) Aliviar el dolor.
- c) Mejorar la función y disminuir la inestabilidad y
- d) Prevenir o retardar la progresión de la enfermedad y sus consecuencias.

Ambas guías han puesto fuertes restricciones en el uso de agentes COX-2 y recomendaciones precautorias para los AINE's, sin embargo la EULAR asigna al sulfato de glucosamina (GS), un rango de "elevado nivel de recomendación" basado en estudios clínicos al azar; por su uso como droga modificadora de síntomas en osteoartritis de rodilla, aún más, en el continente Europeo la glucosamina sulfato es una droga de prescripción<sup>(48)</sup>.

Dos estudios<sup>(49,50)</sup> doble ciego con duración de 3 años examinaron el efecto de la GS en la OA de rodilla por mediciones radiográficas del espacio articular (JSW) de rodilla (postero-anterior vs. Antero posterior) con apoyo, reportando que dichos cambios pueden afectar las mediciones de JSW<sup>(51)</sup>.

Ambos relacionan el uso de la GS con el riesgo relativo de cirugía mediante el Sistema de Análisis de Supervivencia Kaplan Meier para la prótesis total de rodilla, observando una reducción del 73% en la cirugía de reemplazo para aquellos que tomaron glucosamina sulfato<sup>(52)</sup>.

Estudios de una sola dosis sugieren que el nivel de glucosamina distribuido en los tejidos después de la ingesta de 1500 mg de glucosamina sulfato es el necesario para estimular la actividad celular; indicando que los niveles de glucosamina en plasma es mayor a 11.5µM; pero el mismo valor no es encontrado en todos los sujetos sometidos a estudio.

En un modelo de condrocitos humanos la glucosamina sulfato a igual concentración, disminuye la expresión de genes estimulados por IL-1β<sup>(53)</sup>.

Hasta hoy se desconocen diferencias en la eficacia de modificar la estructura del cartílago entre la glucosamina hidrociorada y sulfato. El mayor número de resultados positivos se han logrado con glucosamina sulfato en polvo en dosis de 1500 mg una vez al día, considerando que el grupo sulfato es de inmediato hidrolizado de la glucosamina en el tubo digestivo, se sugiere que el sulfato es por sí mismo clínicamente relevante, nuestras observaciones en la producción de grupos tiol en explantes de cartílago osteoartrotico también lo demuestran<sup>(54,55,56)</sup>. La concentración de sulfato en el suero aumenta significativamente después de la ingestión de 1 g de glucosamina sulfato pero no con sulfato de sodio. Suficiente sulfuro (SH) es esencial para la síntesis de proteoglicanos y otros metabolitos intermedios (coenzima A, glutatión, etc.) que son importantes para el metabolismo del condrocito.

Hay diferencias en el estudio de poblaciones de diferentes continentes, en Norteamérica los grupos de estudio tienden a tener mayor peso. Así, el BMI (body mass index) para los National Institutes of Health (GAIT) obtienen un valor de 31.7 y para la Glucosamine Un um In Die Efficacy de España y Portugal (GUIDE) fue de 27.7. De igual manera se presentan diferencias en la respuesta al placebo, que para el GAIT fue del 60.1%.

En estudios de más de 6 semanas, se utiliza también medicación de rescate, pero se desconoce si el uso de acetaminofen, ibuprofeno u otros analgésicos producen cambios. En el GAIT, se ha utilizado acetaminofen tableta de 500 mg más de 4 al día, haciendo un promedio de 1.2-1.9 tabletas por día. La guía GUIDE utilizó ibuprofeno con un promedio de 0.20-0.26 tabletas de 400 mg por día. Es muy significativo que el incremento en el sulfato sérico de la glucosamina sulfato fue revertido cuando se ingirió 1 g de acetaminofen al mismo tiempo, quizás debido a la formación de metabolitos de sulfato-acetaminofen que son excretados en la bilis y en la orina<sup>(57)</sup>.

Se ha reportado que los AINEs por sí mismos pueden mejorar la habilidad del condrocito para reparar la matriz extracelular dañada, a través de cambios en el metabolismo de proteoglicanos recién sintetizados y de moléculas de hialuronano. Explantes de cartílago humano osteoartrotico, obtenidos del cóndilo femoral medial fueron cultivados con glucosamina [-3H]

y en ausencia y presencia de 0.3- 3 microgramos / ml de meloxicam; después de la digestión con papaína las moléculas presentes de condroitina sulfato marcada ([<sup>3</sup>H]-proteoglicanos) y [<sup>3</sup>H]-Hialuronic Acid en el tejido y medio fueron purificadas por cromatografía de intercambio iónico.

El meloxicam puede tener efectos favorables sobre el metabolismo de los proteoglicanos y del Acido Hialurónico en cartílago con osteoartritis de grados moderados a severos.

De estos estudios se observa que pequeñas diferencias en los protocolos algunas veces resulta en información diferente y confusa.

**Sulfato de Glucosamina:** La glucosamina (2-amino-2desoxi-alfa-D-glucosa) es una de las 2 hexosaminas más comunes en las células animales. Estructuralmente la glucosamina es una glucosa modificada con un grupo NH<sub>3</sub> reemplazando al grupo OH en el carbono 2. La síntesis de glucosamina-6-fosfato tiene un re-arreglo estructural de glucosa-6-fosfato a fructuosa-6-fosfato para facilitar la interacción con el aminoácido glutamina. La enzima glucosamina sintetasa facilita la transferencia del grupo amido de la glutamina a la fructuosa-6-fosfato. El resultado es una molécula glucosamina-6-fosfato que es el precursor de todas las hexosaminas y derivados de hexosaminas. La primera biotransformación de fructuosa-6-fosfato a glucosamina-6-fosfato es considerada un paso im-

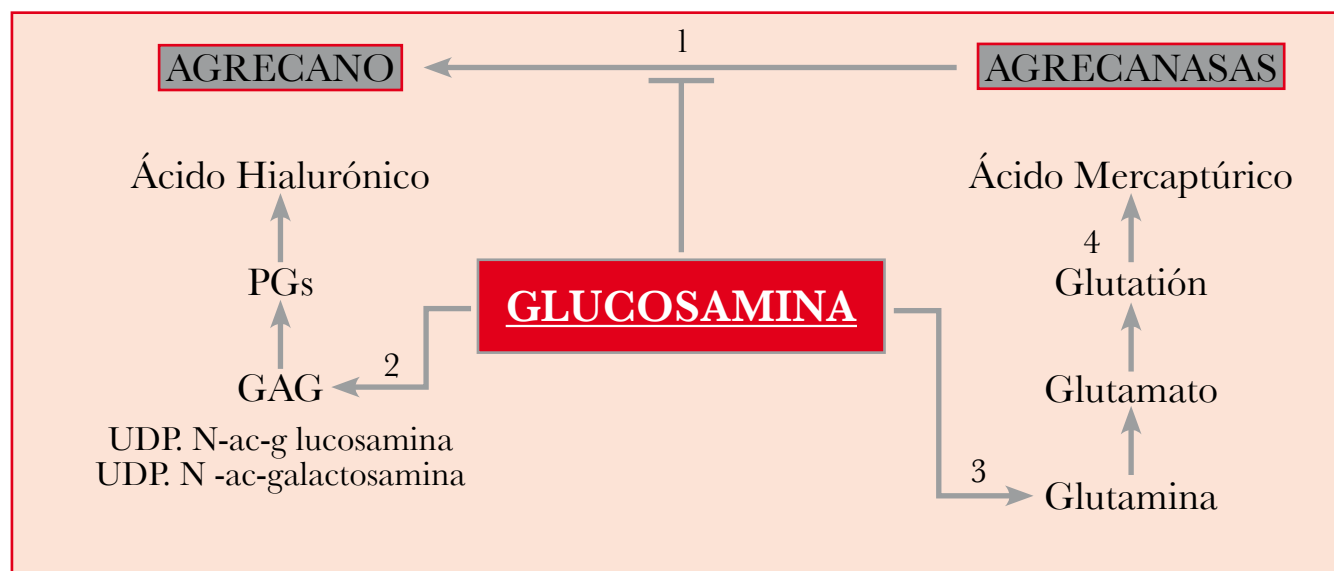
portante en la biosíntesis de aminoazúcares, y es un paso esencial en la glicación de las proteínas. La glucosamina-6-fosfato es acetilada por coenzima A resultando en la formación de N-acetil-glucosamina. Y subsecuentemente puede ser convertida a N-acetil-manosamina ó N-acetil-galactosamina. Se relaciona a la glucosamina con las siguientes funciones:

1. INHIBICION DE LAS MMPs QUE DIGIEREN EL CARTÍLAGO. Pelletier, et al: J. Rheum. 26 (81) 1993; [Arthritis Rheum. 44 (2001) 351-360].
2. ACTIVIDAD ANTI-PROLIFERATIVA DE COLONIAS. Huri G. Carg, et al: Celular and Molecular Physiology 279(3) 2000.

Normalmente, el aporte de glucosamina a la articulación está asegurada por los procesos de biotransformación de la glucosa. En la artrosis se ha comprobado una ausencia local de glucosamina por una alteración de la permeabilidad de la cápsula articular y por alteraciones enzimáticas en las células de la membrana sinovial y del cartílago.

En estas situaciones se propone el aporte exógeno de sulfato de glucosamina como restitución de las carencias endógenas de esta sustancia, En el organismo, el sulfato de glucosamina se disocia en ion sulfato y D-glucosamina (peso molecular = 179.17), que es el principio activo. A 37°C la glucosamina tiene un pKa de 6.91 que favorece su absorción en el intestino delgado y, en general, el paso de todas las barreras biológicas.

El cuadro posterior representa las vías metabólicas en las que puede formar parte



Es encontrada en muchos tejidos y secreciones del cuerpo, y este aminoazúcar primario es substrato para la biosíntesis de macromoléculas, como son el sulfato de condroitín y el ácido hialurónico, los cuales proporcionan el armazón para la formación de colágeno.

**Meloxicam:** Es un derivado enólico con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética, por su capacidad en la inhibición de las prostaglandinas. En un modelo animal con artritis Meloxicam ha demostrado un índice terapéutico mayor en comparación con otros AINE's. Tiene la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas con mayor eficacia en el sitio de la inflamación y no actúa sobre otros órganos (como riñón o mucosa gástrica), ya que principalmente inhibe COX2 y no COX1. Los estudios clínicos han demostrado que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales como sangrado, perforación o úlceras es menor en pacientes tratados con Meloxicam en comparación con otros AINE's no esteroides.

El Meloxicam se absorbe rápidamente después de una dosis oral, se distribuye principalmente a compartimientos de perfusión amplia, como la sangre, el hígado y los riñones.

**Combinación Glucosamina Sulfato con Meloxicam:** La asociación de un agente analgésico – antiinflamatorio como el Meloxicam con una molécula con probada actividad DMOAD, son el intento para un tratamiento más completo de esta patología OA.

Adicionalmente, la administración concomitante de la Glucosamina con Meloxicam busca combinar las propiedades antiinflamatorias del Meloxicam, con el efecto SySADOA de la Glucosamina Sulfato, el cual, de acuerdo a la literatura, no procedería mediante inhibición de Ciclooxygenasas (COX) sino por mecanismos complementarios, como por ejemplo, la inhibición de la expresión de iNOS (Oxido Nítrico Sintetasa inducible) que coadyuva al proceso inflamatorio, además de las conocidas funciones anabólicas sobre el cartílago<sup>(18)</sup>.

Como antecedente final a este trabajo, se ha desarrollado un estudio preclínico realizado en la cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires,

donde se evaluó la actividad conjunta de la administración oral de Meloxicam y Glucosamina frente a las drogas por separado, en un modelo de inflamación aguda de rodillas de ratas cepa Wistar, donde se evaluó la fluctuación de los mediadores inflamatorios más importantes (TNF $\alpha$ ; COX2, PGE2, iNOS, IL1 e IL6) intervinientes en el proceso osteoartrósico, demostrándose que la combinación resulta en un incremento de la actividad antiinflamatoria y antievolutiva de la enfermedad, como consecuencia de la disminución significativa de expresión de iNOS e IL6 en el proceso (Data on file).

Adicionalmente, estudios recientes han demostrado que la administración concomitante de glucosamina con AINES reduce la actividad ulcerogénica de estos últimos, por lo que sería de esperar que la seguridad de la combinación resultara mayor a la esperada para la monoterapia con el antiinflamatorio<sup>(58-59)</sup>.

## Metodología

**Sujetos:** Participaron del estudio 120 pacientes de ambos sexos, mayores de 50 años de edad, con diagnóstico de artrosis primaria de rodilla o cadera de grados I, II y III que afectara al compartimento acetabular o femorotibial medial diagnosticada según los criterios clínicos y radiológicos del American College of Rheumatology<sup>(60)</sup>.

La gravedad de la enfermedad se evaluó mediante el sistema radiográfico de Kellgren y Lawrence<sup>(61)</sup>.

Fueron excluidos los sujetos con antecedentes o presencia activa de otras enfermedades reumáticas que pudieran ser causantes de artrosis secundaria (62), o que hubieran usado AINES o corticosteroides intraarticulares o sistémicos en los 2 meses previos a la inclusión.

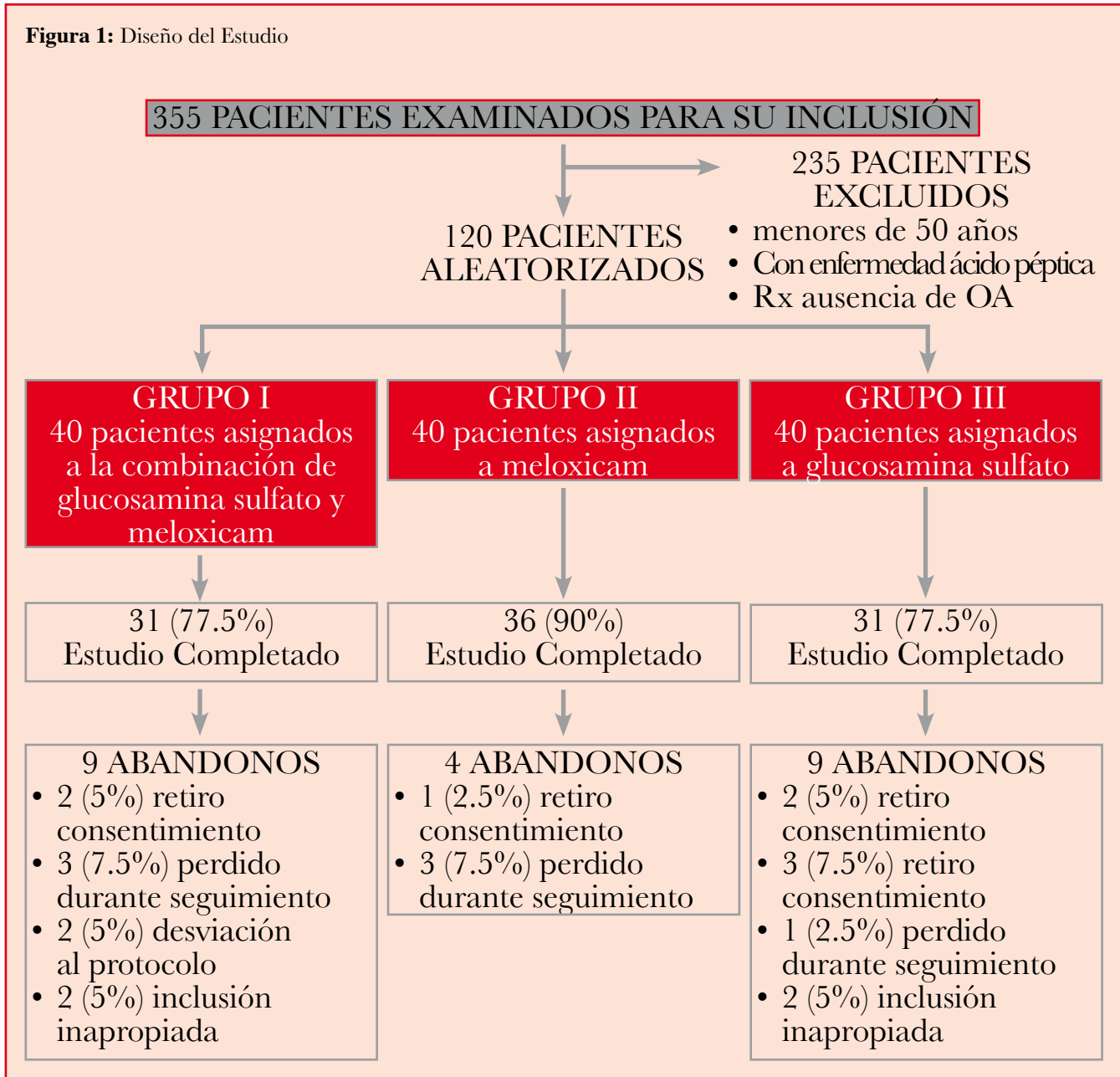
El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) y todos los pacientes dieron consentimiento informado verbal y por escrito para participar en el estudio que fue desarrollado en conformidad con las buenas prácticas de investigación clínica.

**Diseño:** Se realizó un estudio abierto de tres brazos, comparativo, ciego, aleatorizado con grupos paralelos. (Ver Figura 1)

Se generó una lista de aleatorización por bloques y se asignó a los pacientes por orden cronológico a uno de tres tratamientos orales: administración de 1500 mg de Glucosamina sulfato con 15 mg de Meloxicam (Grupo I), ó 15 mg de Meloxicam (Grupo II), ó 1500 mg de Glucosamina sulfato (Grupo III), una vez al día durante 90 días. Para la analgesia de rescate se permitió el empleo de paracetamol

en comprimidos de 1000 mg. El empleo del tratamiento y de la medicación de rescate fue registrado por los pacientes en hojas de apego entregadas y revisadas quincenalmente por el Laboratorio de Investigación de Metabolismo Mineral, Óseo y Cartilaginoso del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), preguntando a los sujetos por las dosis no tomadas y contando los sobres no utilizados.

**Figura 1:** Diseño del Estudio



No se autorizaron otras intervenciones complementarias para el tratamiento de la artrosis.

**Criterios de evaluación:** La evolución del dolor y la función articular se evaluó quincenalmente por medio de la Escala Visual Análoga de dolor (EVA), el índice de severidad algofuncional de Lequesne y el índice de artrosis de las Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC).



La escala EVA evalúa el dolor en la rodilla mediante una escala visual de 100 mm con un total de 10 divisiones donde el 0 representa la ausencia de dolor y el 10 la mayor intensidad del mismo. El índice algofuncional de Lequesne es un cuestionario compuesto por 13 preguntas de las cuales 5 evalúan el dolor manifestado por los pacientes, 2 preguntas referidas a la máxima distancia caminada y 6 preguntas que valoran la dificultad en la realización de las actividades de la vida diaria. El índice de severidad está dado por la suma de los puntajes obtenidos para cada ítem, siendo 24 el máximo valor posible.

A mayor índice, mayor la severidad del cuadro clínico. El índice WOMAC aborda la intensidad del dolor articular (5 preguntas), la rigidez (2 preguntas) y la limitación de la función física (17 preguntas).

Las preguntas se refieren a lo manifestado en las 48 horas previas a la evaluación clínica<sup>(10)</sup>.

Una puntuación global WOMAC más elevada indica mayor gravedad de los síntomas, siendo el valor máximo de la escala de 96.

	<b>GRUPO I</b>	<b>GRUPO II</b>	<b>GRUPO III</b>
<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>GLUCOSAMINA SULFATO + MELOXICAM N = 40</b>	<b>MELOXICAM = 40</b>	<b>GLUCOSAMINA SULFATO N = 40</b>
Edad - años	62.8 ± 8.7	60.8 ± 6.6	60.8 ± 9.3
Masculino/Femenino N. (%)	9 (22.5) / 31 (77.5)	8 (20) / 32 (80)	9 (22.5) / 31 (77.5)
IMC	29.4 ± 4.0	30.2 ± 5.1	29.9 ± 5.5
Lectura radiográfica según Kellgren Lawrence			
Grado I N. (%)	6 (15)	11 (27.5)	16 (40)
Grado II N. (%)	22 (55)	23 (57.5)	12 (30)
Grado III N. (%)	12 (30)	6 (15)	12 (30)
Inflamación y/o derrame en la articulación N. (%)	2 (5)	4 (10)	3 (7.5)
WOMAC (puntaje total)	36.9 ± 17.7	40.8 ± 17.6	38.9 ± 18.7
Lequesne (puntaje total)	12.5 ± 4.7	12.7 ± 5.8	13.2 ± 4.9
EVA (mm)	60 ± 27.5	58.8 ± 23.6	64.5 ± 26.4

**Tabla 1:** Características basales de los pacientes

## Resultados y Discusión

Las características demográficas basales de los grupos se muestran en la Tabla 1. Al momento de la inclusión los pacientes mostraban un grado de artrosis de leve a moderado en la evaluación radiográfica, y sintomatología leve a moderada severa conforme al cuestionario WOMAC.

El cumplimiento del tratamiento durante el estudio fue bueno, siendo la proporción de pacientes que indicó haber tomado más del 80% del fármaco del

85% y del 98% de los sujetos que completaron las visitas 5 (75 días) y 6 (90 días) respectivamente.

El 57.5% de los pacientes tomó al menos una dosis del fármaco de rescate. El consumo del mismo no presentó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Se aplicó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para analizar si las diferencias de puntaje entre los cuestionarios finales e iniciales de EVA, Lequesne y Womac pertenecen a la misma población. Se asu-

mió como hipótesis nula que los datos provienen de la misma distribución.

El objetivo fue rechazar la hipótesis nula ( $\alpha < 0.05$ ) a favor de la diferencia en la respuesta a las distintas formulaciones en estudio.

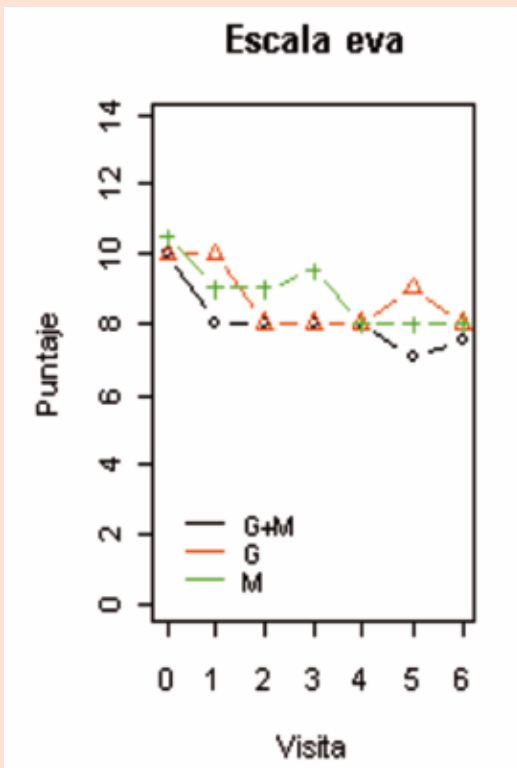
Luego se aplicó el test de Wilcoxon para la comparación de las diferencias por pares. Al igual que en el caso anterior se buscó rechazar la hipótesis nula de igualdad ( $\alpha < 0.05$ ) a favor de la diferencia en la respuesta entre los tres pares de tratamientos (Glucosamina vs Meloxicam; Glucosamina vs la combinación y Meloxicam vs la combinación).

Los análisis se realizaron sobre las diferencias entre los puntajes hallados entre la visita 6 (3 meses de tratamiento) y la visita basal de los sujetos que completaron el protocolo (PP). Con el objeto de establecer el tiempo al inicio del efecto se analizaron además las diferencias entre las visitas 1 y 2 (15 y 30 días de tratamiento) y la visita basal. Las puntuaciones se expresaron porcentualmente respecto del valor inicial. El análisis de los datos se realizó con el software R version 2.6.0.

Al analizar la evolución de la escala de dolor EVA (tabla 2) se observa que la disminución producida por los distintos tratamientos al finalizar el estudio es similar ( $p=0.48$ ). En los tres grupos la disminución media es de alrededor del 20% respecto a los valores iniciales. La evaluación a los 15 días muestra una tendencia a la discriminación ( $p=0.29$ ), sugiriendo que el tiempo al inicio del efecto podría ser diferente entre los distintos grupos. La tendencia se manifiesta también al realizar el análisis por pares indicando que la velocidad de inicio del efecto sería distinta al administrar Meloxicam ( $p=0.18$  día 15) o la combinación ( $p=0.17$  día 15) respecto del tratamiento con Glucosamina sulfato solo. La velocidad de inicio del efecto entre los grupos tratados con Meloxicam y la combinación resulta similar ( $p=1.00$  día 15). Al analizar la evolución de los puntajes del índice algofuncional de Lequesne, se detecta diferencia entre los tratamientos sobre todo en la visita 2 (30 días de tratamiento) ( $p=0.00079$ ) (Tabla 3). Dicha diferencia se maximiza para los pares Glucosamina vs combinación ( $p=0.00038$ ) y Glucosamina vs Meloxicam ( $p=0.00991$ ) a los 30 días de comenzado el tratamiento.

El 25% de los pacientes tratados con la combinación de Meloxicam + Glucosamina que presentaron mayor mejoría, disminuyó el índice de Lequesne en un 61% al finalizar el estudio, mientras que la mejora fue del 38% en el caso de los pacientes tratados con Glucosamina y del 32% para los que recibieron Meloxicam. La mediana del porcentaje de mejora en el índice algofuncional de Lequesne para el tratamiento con la combinación es 4.05 veces ( $p=0.015$ ) superior a la observada al administrar Glucosamina sola y 1.86 veces ( $p=0.092$ ) superior a la obtenida en el tratamiento con Meloxicam solo, al concluir el estudio. La disminución de los valores en la escala de Lequesne para el grupo tratado con la combinación de Glucosamina y Meloxicam es del 43% en el 50% de los pacientes, mientras que la disminución alcanza el 23% para Meloxicam y el 10% para Glucosamina (Figura 2). El análisis de los puntajes obtenidos al aplicar el cuestionario WOMAC (Tabla 4) evidencia, al igual que con los otros indicadores que la máxima diferencia entre tratamientos se observa a tiempos cortos ( $P=0.00091$  a los 30 días) siendo la diferencia a expensas de los pares Glucosamina vs combinación ( $P=0.00021$  30 días) y Glucosamina vs Meloxicam ( $P=0.017$  30 días). El índice WOMAC al administrar el tratamiento combinado evidencia para la mediana una mejora 1.34 veces ( $p=0.18$ ) superior respecto a Glucosamina y 1,14 veces superior ( $p=0.55$ ) respecto a Meloxicam al finalizar el tratamiento (Figura 3).

Evolución de la escla de dolor EVA:



**Tabla 2:** Evolución de la escla de dolor EVA:

PACIENTES EVALUADOS	P VALOR
PP	0.4842
15 Días	0.2853
30 Días	0.5989

Test de Wilcoxon (P valores)

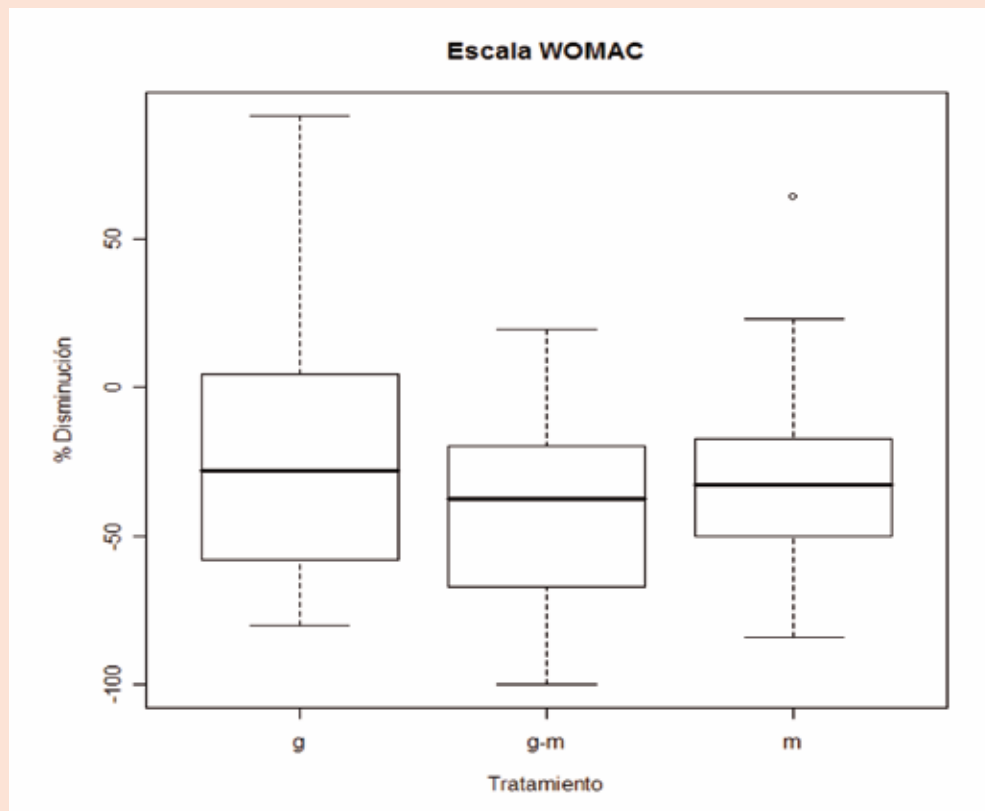
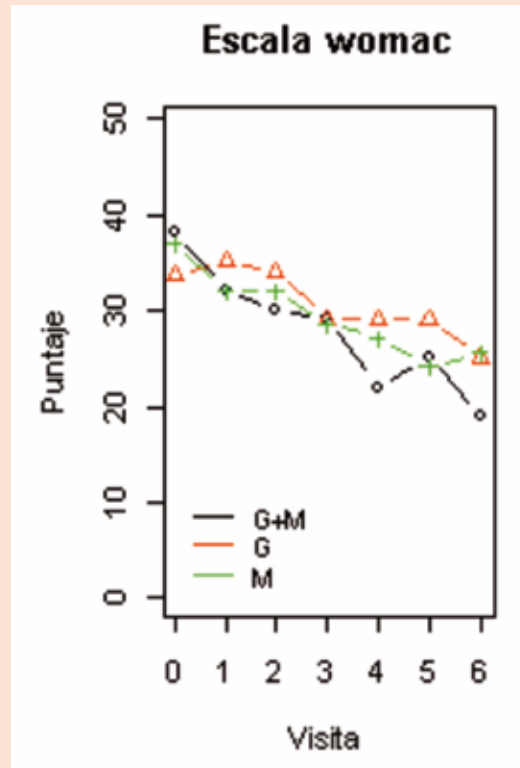
TRATAMIENTO	GLUCOSAMINA	COMBINACIÓN
Combinación	PP: 0.73 15 días: 0.17 30 días: 0.57	---
Meloxicam	PP: 0.48 15 días: 0.18 30 días: 0.29	PP: 0.23 15 días: 1.00 30 días: 0.77

Análisis descriptivo: (disminución porcentual respecto del valor inicial)

**PP**

TRATAMIENTO	MINIMO	1er CUARTIL	MEDIANA	MEDIA	3er CUARTIL	MAXIMO
Glucosamina	-87.50	-50.00	-32.47	-13.06	-0.00	250.00
Combinación	-81.82	-53.12	-28.57	-13.64	-10.80	300.00
Meloxicam	-78.57	-41.43	-20.00	-11.08	-0.00	200.00
			<b>15 DIAS</b>			
Glucosamina	-50.00	-20.00	0.00	-28.61	0.00	300.00
Combinación	-50.00	-25.00	-10.420	-6.44	0.00	300.00
Meloxicam	-57.14	-28.25	-4.17	-0.88	0.00	300.00
			<b>30 DIAS</b>			
Glucosamina	-10.00	-4.00	0.00	-0.35	2.00	12.00
Combinación	-9.00	-3.00	-2.00	-0.72	0.25	12.00
Meloxicam	-8.00	-3.00	-1.00	-1.36	0.00	8.00

**Figura 2:** Disminución del índice algo funcional de Lequesne.



**Tabla 3:** Evolución del índice algo funcional de Lequesne

PACIENTES EVALUADOS	P VALOR
PP	0.03288
15 Días	0.19680
30 Días	0.00079

Test de Kruskal - Wallis

TRATAMIENTO	GLUCOSAMINA	COMBINACIÓN
Combinación	PP: 0.015 15 días: 0.15 30 días: 0.00038	---
Meloxicam	PP: 0.223 15 días: 0.10 30 días: 0.00991	PP: 0.092 15 días: 0.84 30 días: 0.12707

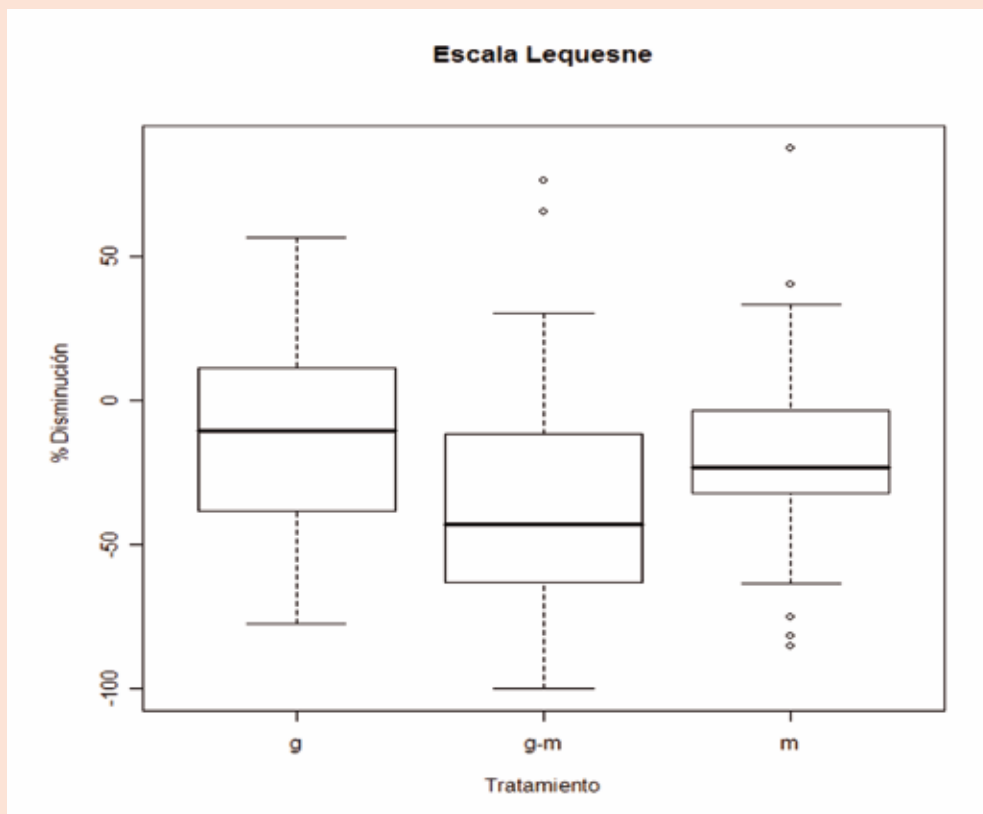
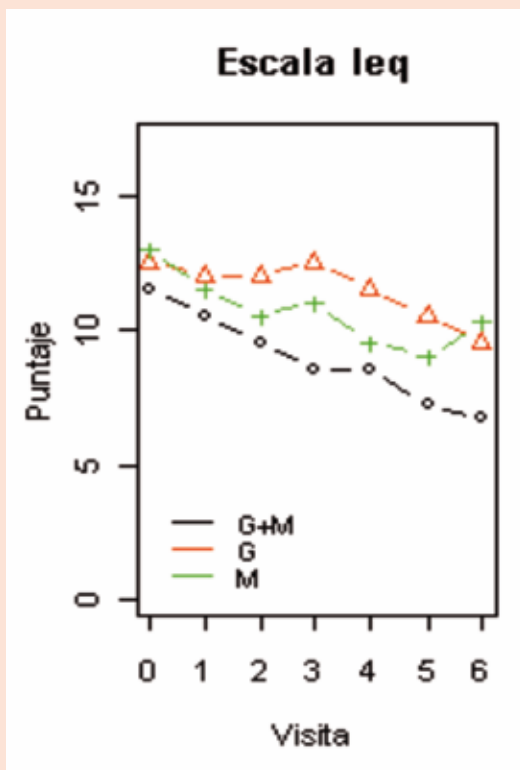
Test de Wilcoxon (P valores)

**PP**

TRATAMIENTO	MINIMO	1er CUARTIL	MEDIANA	MEDIA	3er CUARTIL	MAXIMO
Glucosamina	-77.27	-38.33	-10.62	-11.34	10.33	56.25
Combinación	-100.00	-61.90	-43.06	-32.32	-13.42	76.19
Meloxicam	-85.19	-32.00	-23.21	-20.22	-5.66	87.50
			<b>15 DIAS</b>			
Glucosamina	-52.94	-15.11	-1.35	5.78	19.93	140.00
Combinación	-60.000	-28.04	-8.70	6.27	9.70	66.67
Meloxicam	69.23	-30.42	-11.11	-8.87	6.00	72.73
			<b>30 DIAS</b>			
Glucosamina	-13.50	-2.00	-0.75	-0.19	2.50	8.50
Combinación	-11.00	-6.50	-3.00	-3.15	0.50	3.50
Meloxicam	-10.50	-3.50	-1.75	-1.82	0.13	8.00

Análisis descriptivo: (disminución porcentual respecto del valor inicial)

Figura 3: % de disminución del índice WOMAC.



**Tabla 4:** Evolución del índice WOMAC

PACIENTES EVALUADOS	P VALOR
PP	0.3953
15 Días	0.2161
30 Días	0.00091

Test de Kruskal - Wallis

TRATAMIENTO	GLUCOSAMINA	COMBINACIÓN
Combinación	PP: 0.18 15 días: 0.084 30 días: 0.00021	---
Meloxicam	PP: 0.42 15 días: 0.253 30 días: 0.017	PP: 0.55 15 días: 0.611 30 días: 0.193

Test de Wilcoxon (P valores)

**PP**

TRATAMIENTO	MINIMO	1er CUARTIL	MEDIANA	MEDIA	3er CUARTIL	MAXIMO
Glucosamina	-80.00	-57.06	-27.71	-23.94	3.92	91.67
Combinación	-100.00	-66.86	-37.26	-38.38	-20.21	19.64
Meloxicam	-84.09	-50.00	-32.56	-32.95	-17.54	64.29
			<b>15 DIAS</b>			
Glucosamina	-55.56	-22.85	-5.13	0.90	6.47	262.50
Combinación	-86.67	-34.62	-14.81	-17.77	1.72	20.69
Meloxicam	-61.02	-30.14	-15.60	-9.62	3.60	87.50
			<b>30 DIAS</b>			
Glucosamina	-31.00	-7.00	-2.00	-0.82	2.00	65.00
Combinación	-37.00	-17.00	-8.00	-10.36	-3.00	10.00
Meloxicam	-40.00	-14.25	-6.00	-6.31	1.25	39.00

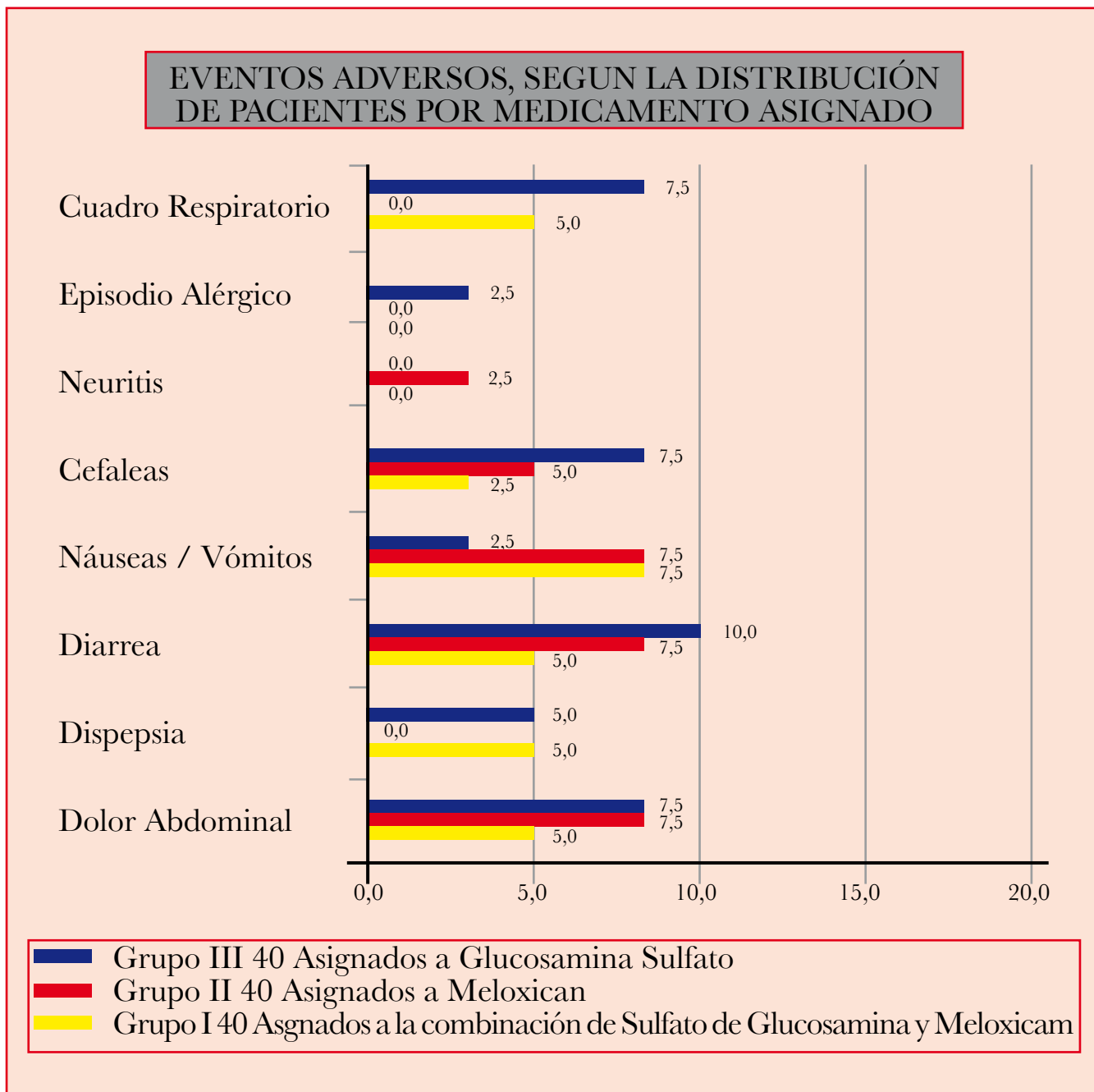
Análisis descriptivo: (disminución porcentual respecto del valor inicial)

**Seguridad:** Ningún evento adverso grave fue asociado a la medicación en estudio durante el período de observación.

Solo 2 pacientes debieron abandonar el tratamiento como consecuencia de la aparición de eventos adversos, los cuales correspondían al grupo III (Glucosamina Sulfato).

En ambos pacientes las reacciones fueron de tipo gastrointestinal (dolor abdominal), probablemente también como consecuencia de la administración de medicación de rescate (Paracetamol).

A continuación se grafican los eventos adversos detectados, según la distribución de pacientes por medicamento asignado.



En esta tabla se puede observar que la incidencia de eventos adversos para el grupo tratado con Glucosamina + Meloxicam no ha sido superior al observado con cada uno de los principios activos por separado, lo que demuestra un excelente perfil de tolerancia y seguridad para la combinación.



## Conclusiones

El estudio logra demostrar que la administración de una combinación de Glucosamina Sulfato 1500 mg + Meloxicam 15 mg, resulta en una mejora significativa de los síntomas agudos de la osteoartritis, ya desde fases muy tempranas del tratamiento.

El análisis de la evolución sintomática a través de la escala EVA (Escala visual analógica de dolor) muestra que en los tres grupos se observa una disminución media de alrededor del 20% respecto a los valores iniciales, al finalizar el tratamiento.

Sin embargo, el efecto analgésico tiende a observarse antes con Meloxicam y con la combinación en estudio que con Glucosamina Sulfato sola, confirmando, por un lado, la efectividad analgésica de esta última, y el inicio retardado de su acción (acción SySADOA), respecto a un AINE (como el Meloxicam), pero por otro lado, se demuestra una vez más el beneficio de la administración conjunta de un SySADOA con un AINE como el Meloxicam en el abordaje de los períodos agudos de la enfermedad.

La mejora observada en el índice algofuncional de Lequesne a favor de la combinación respecto de Glucosamina Sulfato y de Meloxicam por separado (La mediana del porcentaje de mejora en el índice algofuncional de Lequesne para el tratamiento con la combinación es 4.05 veces ( $p=0.015$ ) superior a la observada al administrar Glucosamina Sulfato sola y 1.86 veces ( $p=0.092$ ) superior a la obtenida en el tratamiento con Meloxicam solo, al concluir el estudio), confirma los hallazgos preclínicos donde se demostró que, la asociación de Glucosamina Sulfato con Meloxicam exhibe actividad antiinflamatoria y antievolutiva de la enfermedad, como consecuencia de la disminución significativa de expresión de iNOS e IL6, respecto a las drogas administradas en forma independiente.

Una mejora significativa en el índice algofuncional de Lequesne refleja una mejora en la movilidad de la articulación afectada, y por consecuencia, en el pronóstico evolutivo de la enfermedad.

El índice WOMAC demuestra una mejora al administrar la combinación de 1.34 veces ( $p=0.18$ ) respecto a Glucosamina y 1,14 veces superior ( $p=0.55$ ) respecto a Meloxicam solo.

A pesar de la menor sensibilidad demostrada por este indicador para discriminar entre los 3 grupos de tratamiento respecto al índice de Lequesne, las tendencias observadas respaldan las afirmaciones anteriores.

La mayor sensibilidad del índice de Lequesne respecto al WOMAC, radica en el énfasis que Lequesne hace sobre la Máxima distancia caminada, y si el paciente requiere o no ayuda al caminar. De esta manera, la funcionalidad evaluada por el índice de Lequesne se diferencia de la evaluada por WOMAC.

Por otra parte, la menor sensibilidad del Índice WOMAC respecto al índice de Lequesne podría tener origen en la forma en que WOMAC evalúa la dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria, ya que para esta dimensión se focaliza en lo manifestado exclusivamente en las 48 horas previas a la evaluación clínica, donde pueden influir factores no menores para la población de estudio, como por ejemplo, la distancia a recorrer para llegar a la consulta, entre otros.

En cuanto a la incidencia de eventos adversos, el grupo de pacientes que recibió la combinación de Glucosamina Sulfato + Meloxicam no ha evidenciado mayor incidencia de ninguno de los eventos reportados, respecto al observado con cada uno de los principios activos por separado, lo que demuestra un excelente perfil de tolerancia y seguridad para la combinación.

***En síntesis:*** Este estudio nos muestra que la combinación de Glucosamina Sulfato 1500 mg + Meloxicam 15 mg en una sola toma diaria, resulta en:  
a) Mejora en los índices de funcionalidad de la articulación por encima del obtenido con las drogas por separado.  
b) Rapidez en el alivio sintomático de la enfermedad.  
c) Mejora en la calidad de vida de los pacientes.  
d) Excelente perfil de tolerancia y seguridad.

**Referencias:**

1. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet* 1997;350:503-09
2. Brozman M., Jakubosky J. (1988) Morphology of hyaline cartilage matrix in articulation of fingers. An Electron Microscopy Study. *Acta Chir Plast.* 30:173-81.
3. Montella A., Manunta A., Esap E., Gasparini G., De Santis E., Gulisiano M. (1992) Human articular in osteoarthritis. I The matrix Transmission electron microscopy study. *Arch Ital Anat Embriol.* 97: 1-12.
4. Malemud CJ. (1993) The role of growth factors in cartilage metabolism. *Rheum Dis Clin North Am.* 19: 569-80.
5. Stephans M., Kwan Ap., Bayliss MT., Archer CW. (1992) Human articular surface chondrocytes initiate alkaline phosphatase and type X collagen synthesis in suspension culture. *J Cell Sci.* 103:1111
6. Gouze JN., Borjdji K., Gulberti S., Terlain B., Netter P., Magdalou J., Fourne- Gigleux S., Ouzzine M. (2001) *Arthritis and Rheum* 44(2) : 351-60.
7. Aigner J., Stoss H., Weseloh G., Zeiler G., van der-Mark K. (1992) Activation of collagen type II expression in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. *Virchow Arch B Cell Pathol.* 63: 205-11.
8. Aigner J., Reichenberg E., Bertling W., Kirsh T., Stoss H., van der-Mark K. (1993) Type X collagen expression in osteoarthritis and rheumatoid cartilage. *Virchow Arch B Cell Pathol.* 63: 337-45.
- 8.- Rizkalla G., Reiner A., Bogoch E., Poole AR. (1992) Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecans in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease. *J Clin Invest.* 90:2268-77.
9. Poole AR., Rizkalla G., Ionescu M., Reiner A., Brooks E., Rorabeck C., Bourne R., Bogoch E. (1993) Osteoarthritis in human knee: dynamic process of cartilage matrix degradation, synthesis and reorganization. *Agents Actions Suppl.* 39: 2-13.
10. Moskowitz Rw., Pun Y., Haqqi TM. (1992) Genetics and Osteoarthritis. *Bull Rheum Dis.* 41: 46
11. Williams CJ., Jimenez SA. (1993) Heredity, genes and osteoarthritis . *Rheum Dis Clin North Am* 19: 523-43.
12. Buckwalter JA., Mankin HJ. (1998) Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis and Rheum* 41: 1331: 1342.
13. Ghivizzani SC., Oligino TJ., Robbins PD., Evans CH. (2000) Cartilage injury and repair. *Phys Med Rehab Clin North Am.* 11: 289-307.
14. Mankin HJ., Buckwalter JA. (1996) Restoration of the osteoarthritic joint. *J Bone Surg* 78 A: 1-2.
15. Mason JM., Breitbart AS., Barcia M. (2000) Cartilage and bone regeneration using gene enhanced tissue engineering. *Clin Orthop* 379 S : 171-8.
16. Karel Pavelka, Md, Phd; and et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2002;162-2113-23.

17. G.R. Dodge PhD, S.A. Jimenez Md. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by culture human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003;11:424-32
18. E. Mongil, I Sanchez, F. Torre, A. Callejo, A. Arizaga: Farmacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartritis. *Rev. Soc. Española de Dolor* 7: 485-496; 2006
19. Xie DL., Meyers R., Homandberg GA. (1992) Fibronectin fragments in osteoarthritic synovial fluid. *Journal of Rheumatol*. 19: 1448-1452.
20. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, Nuki G, Salter DM: Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 43:2091–2099, 2000.
21. Patwari P, Cook MN, DiMicco MA, et al: Proteoglycan degradation after injurious compression of bovine and human articular cartilage in vitro: Interaction with exogenous cytokines. *Arthritis Rheum* 48:1292–1301, 2003.
22. Lombardi A. Pignione a., Perfecto F, Tarquini R., Matucci-Cernic M. (1993) The enzymatic mechanism involved in the patogénesis of rheumatoid arthritis and arthrosis. The role of metalloproteases and serine proteases in the break down of articular cartilage. *Recenti Prog Med*. 84: 631-640.
23. Pelletier JP, Di Batista JA., Roughley P, Wilhem S., Visco D., Martell- Pelletier J. (1993) Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum Dis Clin North Am*. 19:545-56.
24. Pelletier M., MacCollum R., Fujimoto N., Obata K., Cloutier JM., Pelletier JP (1994) Excess of metalloproteases over tissue inhibitors of metalloproteases may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest*. 70: 807-15.
25. Roughley PJ, Nguyen Q, Mort JS., Hughes CE., Caterson B. (1993) Proteolytic degradation in human articular cartilage. Its relationship to stromelysin. *Agent Action Suppl*. 39: 149-59.
26. Forsyth CB, Pulai J, Loeser RF: Fibronectin fragments and blocking antibodies to  $[\alpha]_2[\beta]_1$  and  $[\alpha]_5[\beta]_1$  integrins stimulate mitogen-activated protein kinase signaling and increase collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 46:2368–2376, 2002.
27. Homandberg GA, Hui F: Association of proteoglycan degradation with catabolic cytokine and stromelysin release from cartilage cultured with fibronectin fragments. *Arch Biochem Biophys* 334:325–331, 1996.
28. Yasuda T, Poole AR: A fibronectin fragment induces type II collagen degradation by collagenase through an interleukin-1-mediated pathway. *Arthritis Rheum* 46:138–148, 2002.
29. Kerr JKR., Wyllie AH., Currie AR. (1972) Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26: 239.
30. Adams C. and Horton Jr. WE. (1998) Chondrocytes apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. *Anat Rec* 250: 418-25.
31. Yang C., Li SW., Helminen HJ., Khillan JS., Bao Y., Prockop DJ.(1997) Apoptosis in chondrocytes in transgenic mice lacking collagen II. *Exp Cell Res* 235: 370-73.

32. Blanco FJ., Guitian R., Vázquez-Martul E., de Toro FJ., Galdo F. (1998) Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A posible pathway for Osteoarthritis Pathology. *Arthritis Rheum* 41: (2) 284-289.
33. Abbud-Lozoya Karin A. y col. (2000) A Novel rat osteoarthrosis model to asses apoptosis and matrix degradation. *Pathol Res. Pract.* 196: 729-45.
34. Abramson SB, Attur M, Amin AR, Clancy R: Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 3:535–541, 2001.
35. Deschner J, Hofman CR, Piesco NP, Agarwal S: Signal transduction by mechanical strain in chondrocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6:289–293, 2003.
36. Fanning PJ, Emkey G, Smith RJ, et al: Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage. *J Biol Chem* 278:50940–50948, 2003.
37. Fitzgerald JB, Jin M, Dean D, et al: Mechanical compression of cartilage explants induces multiple time-dependent gene expression patterns and involves intracellular calcium and cyclic AMP. *J Biol Chem* 279:19502–19511, 2004.
38. Rolls A. Cahalon L. Bakalash S. Avidan H. Lider O. Schwartz M. A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration. *FASEB Journal*. 20(3):547-9, 2006 Mar.
39. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC, Baron M. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism* 2001; 50:767–70.
40. Blinn, C M 1; Biggee, B A 2; McAlindon, T E 3; Nuite, M 2; Silbert, J E 1 Sulphate and osteoarthritis: decrease of serum sulphate levels by an additional 3-h fast and a 3-h glucose tolerance test after an overnight fast. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 65(9):1223-1225, September 2006.
41. Blinn, Christina M. BS 1; Dibbs, Elaine R. RN, BS, MA 2; Hronowski, Lucjan J. J. PhD 1; Vokonas, Pantel S. MD 2; Silbert, Jeremiah E. MD 1 Fasting Serum Sulfate Levels Before and After Development of Osteoarthritis in Participants of the Veterans Administration Normative Aging Longitudinal Study Do Not Differ From Levels in Participants in Whom Osteoarthritis Did Not Develop. *Arthritis & Rheumatism*. 52(9):2808-2813, September 2005.
42. Tiraloche, Gabrielle 1; Girard, Christiane DMV, MSc, Dipl ACVP 1; Chouinard, Luc DMV, Dipl ACVP 2; Sampalis, John MSc, PhD 3; Moquin, Luc 1; Ionescu, Mirela MSc 4; Reiner, Agnes MSc 4; Poole, A. Robin PhD 4; Laverty, Sheila MVB, Dipl ACVS 1 Effect of Oral Glucosamine on Cartilage Degradation in a Rabbit Model of Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 52(4):1118-1128, April 2005.
43. Laverty, Sheila MVB, Dipl ACVS and ECVS 1; Sandy, John D. PhD 2; Celeste, Christophe DVM 1; Vachon, Pascal PhD, DVM, DACLAM 1; Marier, Jean-Francois PhD Pharm 3; Plaas, Anna H. K. PhD 4 Synovial Fluid Levels and Serum Pharmacokinetics in a Large Animal Model Following Treatment With Oral Glucosamine at Clinically Relevant Doses. *Arthritis & Rheumatism*. 52(1):181-191, January 2005.
44. Towheed, Tanveer E. Current Status of Glucosamine Therapy in Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 49(4) *Arthritis Care & Research*:601-604, August 15, 2003.

45. Frenkel, Sally PhD; DiCesare, Paul E. MD Efficacy of chondroprotective agents. *Current Opinion in Orthopedics*. 13(1):9-13, February 2002.
46. American Collage of Rheumatology Subcomité on Osteoarthritis Guidelines, Altman RD. Hochberg MC, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
47. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW., Dieppe P, et al. Standing Committee for International clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International clinical Studies Including therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
48. Altam RD, Abramson S, Bruyere O, Clegg D, Herrero-Beaumont G, Maheu E, Moskowitz R, Pavelka K, and Reginster J-Y. Commentary: osteoarthritis of the knee and glucosamine. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 14: 963-966.
49. Reginster JY, Deroisy R, et al. Long-term effects of glucosamine on osteoarthritis progression: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001, 357:251-6.
50. Pavelka K., Gatterova J, Olejarova M, Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-years, randomized, placebo controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113-23.
51. Mazzuca SA, Brandt KD, Lane KA, Katz BP. Knee pain reduces joint space width in conventional standing anteroposterior radiographs of osteoarthritic knees. *Arthritis rheum* 2002; 46: 1223-7.
52. Pavelka K, Gatterovpa J, Giacobelli G, Olejarova M, Rovati LC. Glucosamine sulfate prevents total joint replacement in the long-term follow-up of knee osteoarthritis in patients. *Osteoarthritis and cartilage* 2005; 13 (Supl B): S74.
53. Piepolli T, Zanelli T, Letari O, Persiani S, Rovati L, Caselli G, Glucosamine inhibits IL-1 stimulated genes expression at concentrations found in human plasma after oral intake. *Osteoarthritis and Cartilage* 200 13 (Suppl A): S151.
54. Sulfur variables corelated with incorporation of the bromure of deoxyuridina.possible Mechanism of glucosamine sulfate for stimulate chondrocyte activity.
55. Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, Grigoriu AC, Baron M. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism* 2001; 50: 767-70.
56. Cordoba F, Nimni NE. Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. *Osteoarthritis and cartilage* 2003; 11: 228-30.
57. Blot L, Marcelis A, Devogelaer JP, Manicourt DH. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology*. 131(7):1413-21, 2000 Dec.
58. Violin, et al. Effect of glucosamine sulfate on the analgesic and ulcerogenic activity of ketoprofen. *Eksp Klin Farmakol* 2007:May-Jun;70(3):53-5

59. Santhosh, et al. Protective effect of glucosamine against ibuprofen-induced peptic ulcer in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Volume 22, Number 6, June 2007, pp 949-953(5)
60. Altman R, Asch E, Bloch d, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of knee. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29:1039-49
61. Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R. Design and conduct of clinical trials of patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1996;4:217-43.
62. Dougados M, Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science: recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552-57

**Reconocimiento Especial:**

**Asofarma de México S.A de C.V.**  
**Avenida periférico sur # 5358**  
**Colonia Olímpica**  
**Código Postal 04710 México, D.F**  
**Donación Molécula para el Estudio**

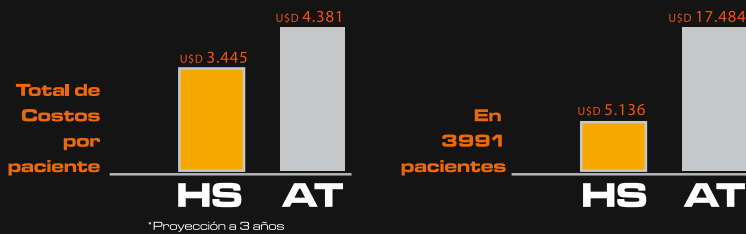
# Supratlyal<sup>®</sup>

hialuronato de sodio 25 mg

Alivia la sintomatología  
y Mejora la capacidad funcional

## COSTO Y EFECTIVIDAD en Artrosis de Rodilla

Estudio de COSTO-EFECTIVIDAD y análisis de impacto presupuestario de la inyección intraarticular de hialuronato sódico 25 mg/ 2.5 ml (HS) versus artroplastia total (AT) en gonartrosis grados II y III, de la clasificación de Lawrence-Kellgren. Se desarrolló un modelo de Markov para proyectar costos y pronóstico a 3 años\*.



REDUCCIÓN del  
Número Absoluto  
Supratlyal<sup>®</sup>  
de Cirugías con  
**72.8%**



Necesita un **ANALGÉSICO EFICAZ**

...que funcione de **FORMA RÁPIDA Y SOSTENIDA**

...con el que se tenga **EXPERIENCIA y RESPALDO CIENTÍFICO**



10 10 mg

20 20 mg

40 40 mg

COMPRIMIDOS  
**OXYCONTIN<sup>®</sup>**  
OXICODONA HCL DE LIBERACIÓN CONTROLADA



En sus Manos,  
Control y Confianza

# ACTUALIZACIONES EN MEDICINA REUMATOLÓGICA

**DIRECTOR FINANCIERO  
Y ADMINISTRATIVO**  
Lic. Antonio Carrasco

**DIRECTOR REGIONAL  
ZONA ANDINA**  
Ing. Juan Carlos Betancourt G.

**GERENTE UNIDAD  
DE NEGOCIOS**  
Ps. Cristina Arregui

**DEPARTAMENTO DE  
OPERACIONES**  
Ingrid Núñez P.

**PLM ECUADOR**  
Calle Gonzalo Noriega  
N39-18 y Portete  
Telefax: 2271418/2271403  
Quito-Ecuador



**La presente edición es una  
publicación de Thomson PLM  
del Ecuador S.A.**

**Se prohíbe la reproducción del  
contenido por cualquier  
sistema, sin la autorización por  
escrito del editor.**

**©Copyright, 2010**