



REVISIÓN FARMACOCLÍNICA DEL CONDROITÍN SULFATO

INGRID MÖLLER^a, JOSEP VERGÉS^b Y GEMMA MARTÍNEZ^b

^a*Instituto Poal de Reumatología. Barcelona. España.*

^b*Departamento Médico y Científico. Bioibérica S.A. Barcelona. España.*

RESUMEN

Condroitín sulfato (CS) pertenece al grupo de los glucosaminoglicanos. CS es uno de los principales elementos constitutivos del cartílago, que se une a una proteína central y constituyen el llamado proteoglicano, que confiere al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas.

Dentro del ámbito terapéutico, CS es un fármaco de acción sintomática lenta (SYSADOA) para el tratamiento de la artrosis. Esta nueva clase terapéutica se caracteriza por presentar una eficacia sobre los síntomas similar a la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que empieza de forma gradual, pero se prolonga durante más tiempo, incluso después de la supresión del tratamiento.

Los resultados de todos los ensayos clínicos coinciden en concluir que CS es más eficaz que el placebo (aproximadamente el 50%; $p < 0,05$) en reducir el dolor espontáneo, aumentar la capacidad funcional, disminuir la ingesta de medicación de rescate y en la valoración global del paciente y el investigador.

Adicionalmente, CS presenta un mejor perfil de seguridad que la terapia clásica utilizada, con la consiguiente reducción del consumo de gastroprotectores. Además, el hecho de no ser metabolizado por enzimas del citocromo P450 hace que no presente interacciones con otros medicamentos en este ámbito.

Por otra parte, se han presentado datos de 5 ensayos clínicos en pacientes con artrosis de rodilla y dedos, en los que se concluye que CS parece retrasar la progresión de la lesión articular, por lo que se podría calificar como posible fármaco modificador del curso de la enfermedad artrósica.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que el CS es una herramienta eficaz para el abordaje terapéutico de la artrosis.

Palabras clave: Condroitín sulfato. Artrosis. SYSADOA.

ABSTRACT

Chondroitin sulfate (CS) belongs to the group of glycosaminoglycans. CS is an important and major component of articular cartilage, where it binds to a core protein, forming proteoglycans, responsible for cartilage mechanic and elastic properties.

Within the therapeutic framework, CS is a symptomatic slow acting drug for osteoarthritis (SYSADOA). This new therapeutic class is characterised by presenting an efficacy on symptoms similar to that of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which starts gradually but lasts longer even after treatment suppression.

The results from all clinical trials conclude that CS is more effective than placebo (approximately 50%, $p < 0.05$) in reducing joint pain and rescue medication, increasing functional capacity and in patient and physician assessment.

Additionally, CS presents a better safety profile than conventional therapy, with a consequent reduction in gastro-protection therapies. Besides, given that it is not metabolized by cytochrome P450 enzymes, it can not present drug interactions at this level.

On the other hand, data from 5 clinical trials in patients with hand and knee osteoarthritis conclude that CS seems to slow down the progression of cartilage degradation. Thus, it could account as a potential disease modifying osteoarthritis drug.

To conclude, we can state that CS is an effective tool for osteoarthritis treatment.

Key words: Chondroitin sulfate. Osteoarthritis. SYSADOA.

En muchos países, incluido el nuestro, las enfermedades reumáticas son el motivo de numerosas consultas tanto ambulatorias como hospitalarias¹. Se postula que en España entre un 10 y un 15% de las personas de más de 15 años presentan enfermedades reumáticas, entre las cuales destaca por su mayor incidencia la artrosis.

La artrosis se puede definir como la artropatía degenerativa que se produce al alterarse las propiedades mecánicas del cartílago y del hueso subcondral y que, a su vez, es expresión de un grupo heterogéneo de patologías de etiología multifactorial, con manifestaciones biológicas, morfológicas y clínicas similares².

Actualmente, no hay ninguna evidencia de que una articulación normal sujeta a estrés o a actividades mecánicas comunes vaya a degradarse durante la vida de una persona. Hace falta más bien considerar la artrosis como un proceso adquirido, que está inducido en una articulación por un cierto número de factores mecánicos, metabólicos o genéticos, y que se manifiesta al cabo de un cierto tiempo por una pérdida de cartílago y una reacción hipertrófica ósea.

La artrosis es la mayor causa de disfunción y dolor en pacientes por encima de los 65 años³. Los factores estructurales que explican el porqué del dolor y de la disfunción no están todavía bien determinados⁴.

Se conoce, sin embargo, el importante impacto socioeconómico que tiene la enfermedad fuera y dentro de España^{5,6}.

La prevalencia de artrosis asintomática en la población española se estima en un 43%, con una diferencia notable entre sexos, y es del 29,4% en los varones y el 52,3% en las mujeres.

La prevalencia estimada de artrosis sintomática de rodilla en la población adulta española es del 10,2% (el 5,7% en varones y el 14,0% en mujeres) y la de manos del 6,2% (el 2,3% en varones y el 9,5% en mujeres)⁷.

Tratamientos farmacológicos de la artrosis

El abordaje terapéutico de la artrosis es complejo y se está sometiendo a numerosas revisiones. Nadie duda de la eficacia de las medidas no farmacológicas correctamente empleadas. No obstante, donde existen más interrogantes es en el tratamiento farmacológico.

Hoy día, las sustancias consideradas eficaces en el tratamiento de la artrosis pueden clasificarse como de acción sintomática y/o de acción modificadora del curso de la enfermedad⁸.

Las sustancias de acción sintomática comprenden las que actúan de forma rápida, como analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides, y las que actúan de forma algo más lenta, como el condroitín sulfato (CS), el sulfato de gluco-

samina y el ácido hialurónico, entre otros, conocidos y clasificados en la bibliografía anglosajona como *symptomatic slow acting drug for osteoarthritis* (SYSADOA)⁹.

Los fármacos de acción sintomática rápida son los antiinflamatorios y analgésicos. Se sabe que las artrosis con sinovitis mantenida evolucionan peor y más rápidamente¹⁰ y, por lo tanto, resulta de interés el control de las fases inflamatorias de la enfermedad. Sin embargo, al igual que en la artrosis existe disociación clinicoradiológica, la acción clínica no tiene por qué relacionarse con los efectos sobre el metabolismo del cartílago. Los antiinflamatorios *in vitro* pueden inhibir la síntesis de proteoglicanos¹¹. *In vivo* existen estudios que muestran tanto relación positiva como negativa de los AINE respecto al metabolismo del cartílago¹². También, y de todos es conocida, la limitación de su uso por los efectos secundarios, sobre todo en los pacientes de más edad.

El paracetamol es el analgésico habitual que se utiliza como referencia en numerosos ensayos clínicos destinados a evaluar el control del dolor en la artrosis^{13,14}. Su empleo en el tratamiento de la artrosis como fármaco de acción sintomática rápida viene avalado por la guía EULAR, entre otras¹⁵. Su eficacia clínica es discretamente inferior a la de los AINE y los pacientes en general prefieren estos últimos¹⁶. Un estudio reciente frente a ibuprofeno muestra que cuando se trata de lograr una mejoría funcional, al igual que los AINE, se deben emplear dosis elevadas 4.000 mg/día¹⁷, lo que incrementa el riesgo de efectos secundarios.

Los fármacos de acción sintomática lenta, SYSADOA, a pesar de presentar un inicio del efecto lento, poseen como ventajas adicionales, una eficacia global parecida a la de los AINE y un efecto que se prolonga durante más tiempo, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto *carry over* o remanente). Además, se trata de productos que forman parte de la matriz del cartílago, son seguros y tienen una baja relación coste/efectividad⁸.

Al hablar de compuestos que pueden modificar el curso de la enfermedad artrósica nos referimos a los denominados genéricamente agentes condroprotectores⁸. En la bibliografía anglosajona se les clasifica y denomina S/DMOAD (*structure disease*



modifying osteoarthritis drug)^{8,9} o tan sólo *structure-modifying*¹⁸. Este grupo incluye a los agentes capaces de prevenir, retrasar, estabilizar, reparar y/o revertir las lesiones de hueso y cartílago⁸.

Hasta no hace mucho tiempo, y a pesar de que existían pruebas preclínicas de que ciertos compuestos pueden modificar el curso de la enfermedad artrósica, en raras ocasiones se ha podido probar de forma rigurosa en pacientes artrósicos, con parámetros objetivos y sobre todo con ensayos clínicos a largo plazo (no inferiores a 1 año de duración), esta posibilidad.

Recientemente, ensayos clínicos realizados con CS¹⁹⁻²³, sulfato de glucosamina^{24,25}, ácido hialurónico (Hyalgan®)²⁶⁻²⁹ y diacereína³⁰ han puesto en evidencia la posibilidad de que estos compuestos, además de actuar como SYSADOA, puedan influir en el curso de la enfermedad artrósica (frenando o retrasando la enfermedad).

CONDOITÍN SULFATO

Descripción³¹

El CS 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, cartílago, piel, vasos sanguíneos, así como los ligamentos y los tendones.

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

CS forma parte del grupo de los glucosaminoglicanos, que son importantes constituyentes estructurales de la matriz extracelular del cartílago. Los

proteoglicanos contribuyen a aportar al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas. Gracias a la propiedad de retención de agua, los proteoglicanos permiten que el cartílago articular se estire cuando se encuentra sometido a fuerza mecánica.

Esencialmente, los glucosaminoglicanos del cartílago constituyen agregados de alto peso molecular denominados proteoglicanos, cuya forma principal se llama agregano. La molécula de agregano en sí está constituida por una proteína de apoyo a cuyos lados se distribuyen un cierto número de cadenas de CS 4&6, así como keratán sulfato, y en su totalidad se encuentra adherido a una molécula de ácido hialurónico mediante una proteína de enlace.

Se han caracterizado diversas familias de proteoglicanos que sostienen cadenas de CS. Éstas incluyen 2 de las familias más prominentes de proteoglicanos encontradas en la matriz extracelular de los tejidos conectores, la familia del agregano y la familia de repetición rica en leucina³². La familia de agregano es de un elevado peso molecular (> 500 kDa) y se agrega extracelularmente adhiriéndose al ácido hialurónico. La familia de repetición rica en leucina es de menor tamaño (< 200 kDa) y contiene 2 miembros, decorina y biglicano, que contienen cadenas de CS/dermatán sulfato. De éstos, la decorina se une a las fibrillas de colágeno, mientras que el biglicano tiene una distribución más pericelular, pero todavía debe determinarse el alcance completo de todas sus funciones en el tejido.

El cartílago articular es un tejido muy especializado, con una matriz extracelular particularmente grande con más del 98% del volumen de su matriz y menos del 2% de células. Las propiedades de resistencia al peso que el tejido posee se deben, esencialmente, a la integridad y la estructura de la matriz³³. Las propiedades físicas del tejido pueden entenderse ampliamente en términos de la contribución realizada por el colágeno fibrilar y los proteoglicanos no fibrilares. La red de colágeno posee finas fibras que no tienen ninguna orientación definida en la zona media del cartílago y aporta un marco esencial que da forma y crea el tejido. La estructura del colágeno le aporta impresionantes propiedades tensoras, y ello se utiliza en el cartílago especialmente para producir un tejido no sólo fuerte al tensarse, sino también resistente a la compresión mediante el

relleno de la matriz interfibrilar con un proteoglicano rico en CS, principalmente el agregano. El agregano en grandes concentraciones atrae el agua al tejido a la vez que ejerce una gran presión de hinchazón osmótica, que hincha y expande la matriz. Ello hace tensar la red de colágeno y se consigue el equilibrio cuando la tensión en la red de colágeno previene la entrada de más agua. Mediante este equilibrio, con el tejido hinchado por el agua, se logra una buena flexibilidad al comprimirse.

Otra característica también importante de la organización del compuesto colágeno-agregano, es que el agregano no sólo está del todo inmovilizado dentro de la matriz, sino que además ofrece una gran resistencia a cualquier flujo de fluido y redistribución del agua. El tejido pues, actúa como un polímero rígido y elástico frente a impactos súbitos de carga, pero muestra una deformación inelástica lenta ante una carga permanente. Sin embargo, la eliminación del peso conduce a una redistribución del agua y a una vuelta a la posición de equilibrio previa a la de la presión.

El cartílago articular constituye así una superficie fuerte pero elástica como soporte de la carga, y estas características dependen de la integridad de la red de colágeno y la retención dentro de ésta de una elevada concentración de agregano rico en CS.

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

Puede admitirse que la degradación de proteoglicanos tiene lugar en la matriz como consecuencia de una elevada actividad de las metaloproteinasas neutras, activadas de una forma latente a una forma activa (colagenasa, gelatinasa y estromelisinasa)^{34,35}. Se observó que las actividades de la colagenasa y la estromelisinasa estaban significativamente aumentadas en la artrosis humana³⁶, así como en el modelo experimental en perros³⁷. Existen interacciones complejas entre estas enzimas³⁸; por ejemplo, se ha demostrado recientemente que la estromelisinasa puede activar otras metaloproteinasas como la colagenasa³⁹. Estas

enzimas se secretan y sintetizan por los sinoviocitos pero también por los condrocitos⁴⁰ bajo el efecto “catabolito” de la interleucina-1. La interleucina-1 también induce la síntesis y secreción de la prostaglandina E por parte de los condrocitos⁴¹. La prostaglandina E2 podría inhibir la síntesis de ADN y la proliferación de condrocitos *in vivo*⁴².

Además de la inhibición de la activación de las metaloproteinasas, hay una inhibición extracelular de metaloenzimas que controla su actividad en los tejidos. Al menos 2 inhibidores del tejido de las metaloproteinasas (TIMP) se han identificado y caracterizado en diversos tejidos, incluido el cartílago⁴³.

Bajo condiciones fisiológicas, la actividad proteolítica de estas proteinasas endógenas del tejido parece estar controlada por diversos inhibidores. La regulación de este sistema de metaloproteinasas podría ser un factor clave en la degradación de las macromoléculas del cartílago. Estudios recientes en cartílago artrósico humano indican un desequilibrio entre los valores de metaloproteinasas y el de TIMP⁴³.

Puede concluirse que la deficiencia de inhibidores específicos para controlar la actividad de las metaloproteinasas neutras podría conducir a una reducción de los proteoglicanos en la matriz.

Propiedades fisicoquímicas

El monómero de CS es un compuesto disacárido de N-acetilgalactosamina y N-ácido glucurónico. El grupo sulfato se fija en la galactosamina, en posición 4 y 6, que explica la existencia de 2 isómeros de CS (fig. 1).

Mecanismos de acción

El motivo en el que se basa el tratamiento de la artrosis con CS ha surgido de datos experimentales en modelos *in vitro* y en animales, los cuales han demostrado que los glucosaminoglicanos sulfatados exógenos poseen un efecto sobre el metabolismo de los condrocitos y sugieren una influencia positiva sobre el curso de las enfermedades degenerativas articulares inducidas experimentalmente.



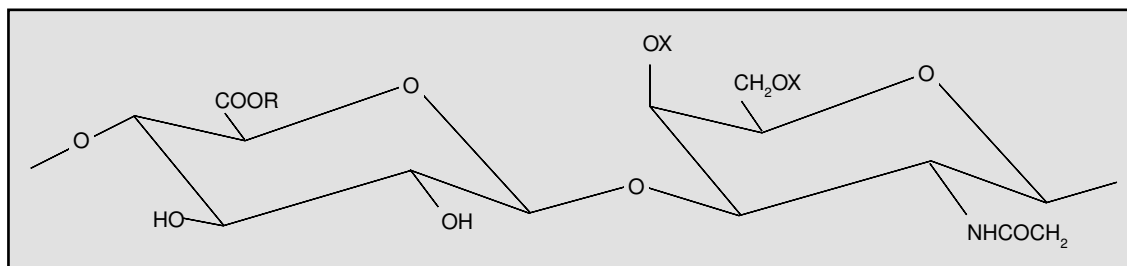


Figura 1 >

Estructura química de condroitín sulfato.

La reducción de la proporción de síntesis de agregados y la disminución de la capacidad de reunir agregados de gran tamaño molecular que tienen lugar con el aumento de la edad en humanos, ilustra un fallo progresivo de la función de reparación de las células del cartílago articular en humanos. Esta observación explica el aumento de la incidencia de la artrosis en la tercera edad.

Durante el proceso artrósico, el metabolismo del condrocito podría influenciarse por factores exógenos y endógenos en la matriz. Entre éstos, los glucosaminoglicanos sulfatados han demostrado poseer efectos específicos, que podrían influir favorablemente la restauración del cartílago o prevenir una mayor degradación de la matriz.

La actividad terapéutica de CS en pacientes artrósicos se debe a una actividad antiinflamatoria de los componentes celulares de la inflamación, a la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico, a la disminución de la actividad catabólica de los condrocitos inhibiendo algunas enzimas proteolíticas (colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A₂, N-acetilglucosaminidasa, etc.) y a la formación de otras sustancias que dañan el cartílago⁴⁴⁻⁴⁶.

Los efectos de CS sobre la síntesis de óxido nítrico (NO), favorecedor de la degradación del cartílago, se han evidenciado por Blanco et al⁴⁵, cuyos resultados ponen de manifiesto que CS es capaz de reducir la síntesis de ON en los condrocitos articulares humanos artrósicos⁴⁵. Estos hallazgos están en consonancia con los del grupo de Chevalier (Francia) quienes observaron que CS reduce la apoptosis

(muerte celular) inducida por NO en condrocitos de conejo⁴⁷.

Recientemente, Nacher et al⁴⁸ ha analizado *in vitro* en condrocitos de cadera de pacientes artrósicos el efecto de CS sobre la síntesis de la metaloproteinasa-3 (MMP-3) o estromelisin, enzima destructiva del cartílago que juega un importante papel como mediador de la respuesta inflamatoria. Los resultados obtenidos demuestran que CS inhibe de forma significativa la síntesis de MMP-3 a todas las concentraciones testadas (fig. 2). Ello ha supuesto la descripción de un nuevo mecanismo de acción del producto.

Propiedades farmacocinéticas⁴⁹⁻⁵¹

Absorción

Varios estudios señalan que la biodisponibilidad de CS oscila entre un 15 y un 24% de la dosis administrada oralmente. De la fracción absorbida de CS, el 10% se halla en forma de CS y el 90% en forma de derivados despolimerizados de menor peso molecular, lo que sugiere que es sometido a un efecto de primer paso.

Tras la administración oral de CS, la concentración máxima de CS en sangre se alcanza en unas 4 h.

Distribución

En sangre, el 85% de la concentración de CS y de los derivados despolimerizados se halla fijada a diversas proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de CS es relativamente pequeño, alrededor de 0,3 l/kg. En el hombre, CS presenta afinidad

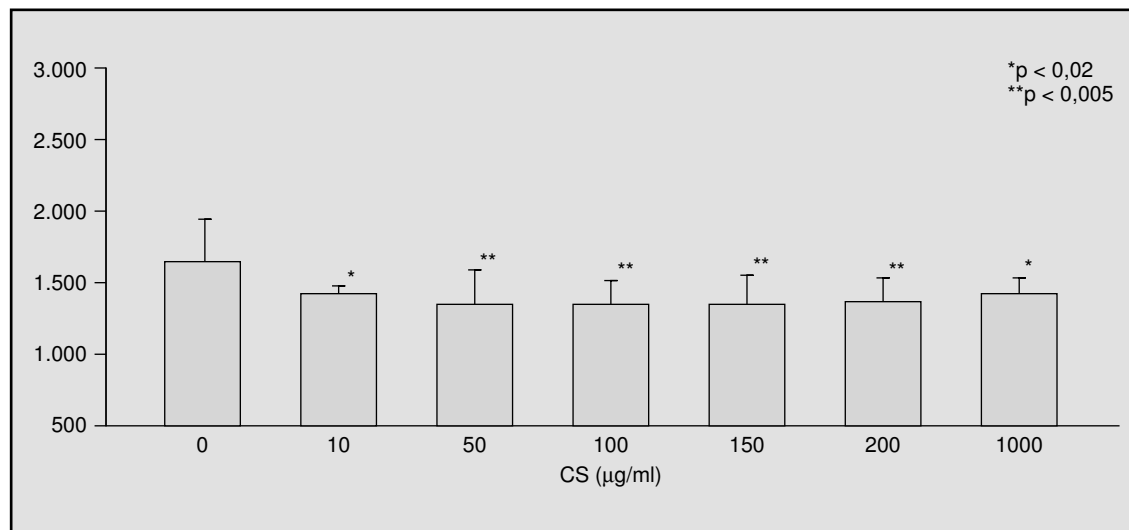


Figura 2>

Síntesis de MMP-3 inducida por interleucina-1 β en respuesta a diferentes concentraciones de condroitín sulfato (CS).

por el tejido articular⁴⁴. El CS y/o los derivados despolimerizados se acumulan en las articulaciones. En la rata, además del tejido articular, CS también presenta afinidad por la pared del intestino delgado, hígado, cerebro y riñones.

Metabolización

Se puede considerar que las diferentes vías de metabolización de la sustancia endógena se aplican de una manera idéntica al CS exógeno. Se debe recordar que los metabolitos de CS resultan de la degradación de la cadena de polisacáridos así como de la desulfatación de la galactosamina. Esta degradación se debe a las enzimas lisosomiales, en particular la endo- β -N-acetil-exosaminidasa que forman esencialmente tetrasacáridos. Esta actividad enzimática interviene en el cartílago, en el hígado, en los tejidos pulmonares y en el sistema digestivo.

La administración de CS exógeno por vía oral conduce a la degradación del polímero a partir de la absorción intestinal y por efecto de primer paso hepático en oligosacáridos parcialmente desulfatados.

Los estudios de farmacocinética animal y humana, así como los datos de la bibliografía confirman la

hipótesis de una degradación progresiva y variable que sigue las actividades enzimáticas en los diferentes tejidos.

Al menos el 90% de la dosis de CS se metaboliza primeramente por sulfatasas lisosomales, para luego ser despolimerizada por hialuronidasas, β -glucuronidasas y β -N-acetilhexosaminidasas. El hígado, los riñones y otros órganos participan en la despolimerización de CS. No se han descrito interacciones con otros medicamentos en la metabolización. CS no se metaboliza por enzimas del citocromo P450⁵²⁻⁵⁷.

Eliminación

El aclaramiento sistémico de CS es de 30,5 ml/min o de 0,43 ml/min/kg. El tiempo de vida media oscila entre 5 y 15 h, dependiendo del protocolo experimental. La vía de eliminación de CS y de los derivados despolimerizados más importante es el riñón.

Con una vida media del CS o de los derivados despolimerizados inferior a 24 h, estos productos se eliminan del organismo en un máximo de 7 días; sin embargo, el efecto persiste durante más de 3 meses. Este hecho claramente demuestra que no existe una correlación cinética/dinámica y que el

efecto, tal como lo sugieren los diferentes estudios revisados, está muy posiblemente asociado a la mejoría local secundaria a la inhibición de enzimas que destruyen el cartílago articular (hialuronidasa, elastasa, etc.), a un efecto antiinflamatorio, a un efecto antioxidante y a un efecto estimulante de la formación de proteoglicanos.

Linealidad

La cinética de CS es de primer orden hasta dosis únicas de 3.000 mg. Dosis múltiples de 800 mg en pacientes con artrosis no alteran el orden de la cinética de CS.

Toxicidad⁵⁸

Los estudios de toxicidad (aguda, subaguda y crónica), mutagenicidad, genotoxicidad, carcinogénesis y de toxicidad sobre la reproducción, efectuados con CS, han dado en todos los casos resultados negativos.

El CS no posee toxicidad en sí mismo. No se cree que la administración exógena de CS de origen natural produzca toxicidad sistémica o genética, dado que forma parte de los componentes fisiológicos de los tejidos conectivos. La estructura de CS es idéntica a la del CS endógeno, sustancia natural del tejido conectivo humano.

El CS está desprovisto de cualquier genotoxicidad y no existe motivo para creer que la administración crónica de CS pueda provocar carcinogenicidad a largo plazo.

El CS no ha inducido reacciones de tipo anafilactoide, así como hipersensibilidad de tipo cutáneo en los tests realizados en conejos.

Toda esta seguridad demostrada en farmacología experimental se ha confirmado en clínica a través de todos los ensayos clínicos, metaanálisis y la farmacovigilancia realizada con el producto.

Seguridad

Los resultados de estudios clínicos publicados en la bibliografía bajo la categoría de ensayos a largo

plazo con una duración aproximada de 6 a 40 meses en un número limitado de pacientes, han mostrado una total ausencia de toxicidad del CS administrado oralmente en dosis de 1 a 2 g al día. Los efectos adversos registrados en estos estudios son menores y generalmente asociados al tracto gastrointestinal al inicio del tratamiento, bajo forma de náuseas, pesadez gástrica, epigastralgias, diarreas, etc.

Hasta ahora, el CS se utiliza en distintos países europeos, en Suiza (desde 1982), en Italia (desde 1990), en Francia (desde 1993), en Austria (desde 1994), en Portugal (desde 2000), así como en varios países de la Europa del Este. Durante estos años, los estudios de farmacovigilancia no han revelado ningún efecto tóxico importante en el hombre resultante de la utilización de este compuesto. Así pues, el hecho de que el CS se encuentre comercializado en varios países desde hace varios años y de que se hayan tratado varios millones de pacientes mundialmente sin detectarse efectos adversos graves, confirma su perfil de seguridad.

El CS es una sustancia natural bien conocida que, según las evidencias presentadas, puede recomendarse como un tratamiento de acción sintomática lenta, eficaz y seguro para la artrosis utilizado en la manera recomendada, tal como se ha demostrado en los ensayos clínicos realizados siguiendo las directrices CPMP.

La reciente directiva de la Comisión, 1999/83/EC del 8 de septiembre de 1999 que concierne al uso de productos medicinales con un uso bien establecido en la UE, respalda la disponibilidad de CS dado que posee "reconocida eficacia y un nivel de seguridad aceptable" de acuerdo con la directiva 65/65/EEC.

Asimismo, las últimas recomendaciones de la Liga Europea Reumatológica (EULAR), para el tratamiento de la artrosis de rodilla, hacen referencia a su elevado perfil de seguridad. En una escala del 0 al 100, se le atribuye un grado de toxicidad de 6, por lo que constituye uno de los fármacos más seguros, junto al sulfato de glucosamina, para el tratamiento de la artrosis⁵⁹.

En estas recomendaciones también se constata el nivel de eficacia y seguridad de CS, al que se inclu-

ye dentro de la categoría 1A de mayor evidencia científica, con un grado de recomendación A, también el más elevado.

Recientemente, el mismo organismo ha creado también unas recomendaciones para el tratamiento de la artrosis de cadera, en las que se otorga al CS la segunda mejor categoría de evidencia: 1b y el mayor grado de recomendación: A para el tratamiento de esta localización⁶⁰.

Efecto clínico

Los ensayos clínicos en pacientes artrósicos demuestran que el tratamiento con CS produce una disminución o desaparición de los síntomas de la enfermedad artrósica, como son el dolor y la incapacidad funcional, lo que mejora el movimiento de las articulaciones afectadas, con un efecto que perdura durante 2 o 3 meses^{61,62}.

Dado que se trata de un fármaco de acción sintomática lenta (SYSADOA), el inicio de acción de CS es algo lento, entre 2-3 semanas, aunque eventualmente alcanza la misma eficacia que los AINE⁶³ y además presenta un efecto remanente por el cual su eficacia se mantiene hasta 2-3 meses después de la supresión del tratamiento⁶⁴.

Ensayos clínicos

Para determinar la eficacia de CS en el tratamiento sintomático de la artrosis se han realizado varios ensayos clínicos. A continuación se resumen las evidencias clínicas disponibles con CS.

Eficacia y seguridad de CS frente a diclofenaco

Un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego con 146 pacientes con artrosis de rodilla de 6 meses de duración, comparó diclofenaco tomado durante 30 días frente a CS tomado durante 90 días⁶³.

A partir del día 45 de estudio, el efecto de CS respecto al índice Lequesne fue semejante al del diclofenaco. No obstante, durante los meses cuarto, quinto y sexto, cuando los pacientes sólo tomaron placebo, el efecto disminuyó significativamente en el grupo diclofenaco mientras que el grupo CS mantuvo su efecto positivo. Al cabo de los 6 meses, la puntuación en el grupo CS fue un 64,4% inferior a los valores iniciales y la de DS un 29,7% (fig. 3).

La variable del dolor espontáneo (EAV) muestra un descenso progresivo y significativo en ambos grupos con una tendencia similar hasta el día 60. En

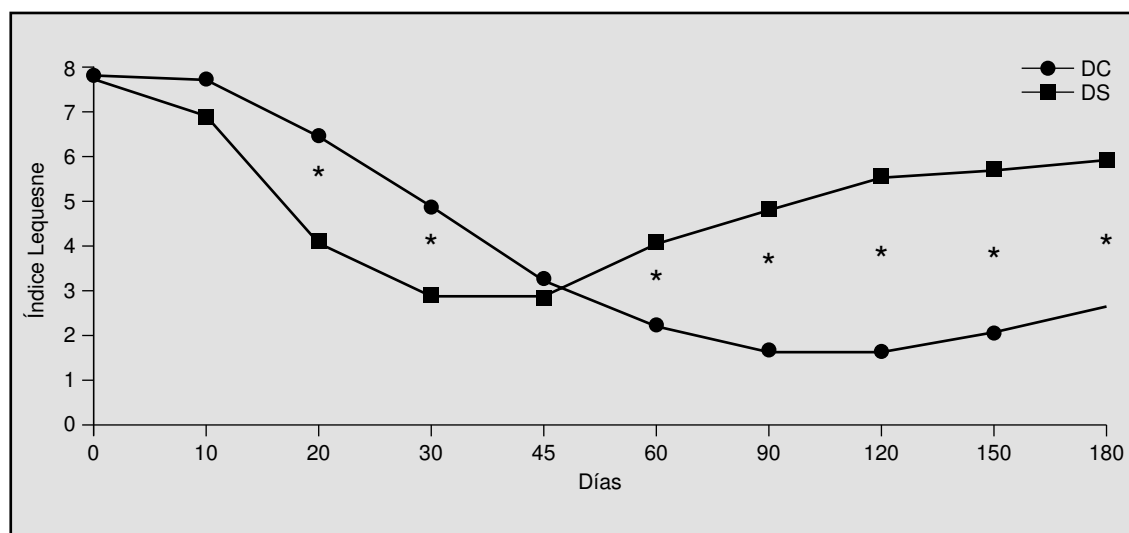


Figura 3>

Valores medios del índice Lequesne durante el estudio. CS: condroitín sulfato; DS: diclofenaco.

*p < 0,01 entre grupos.

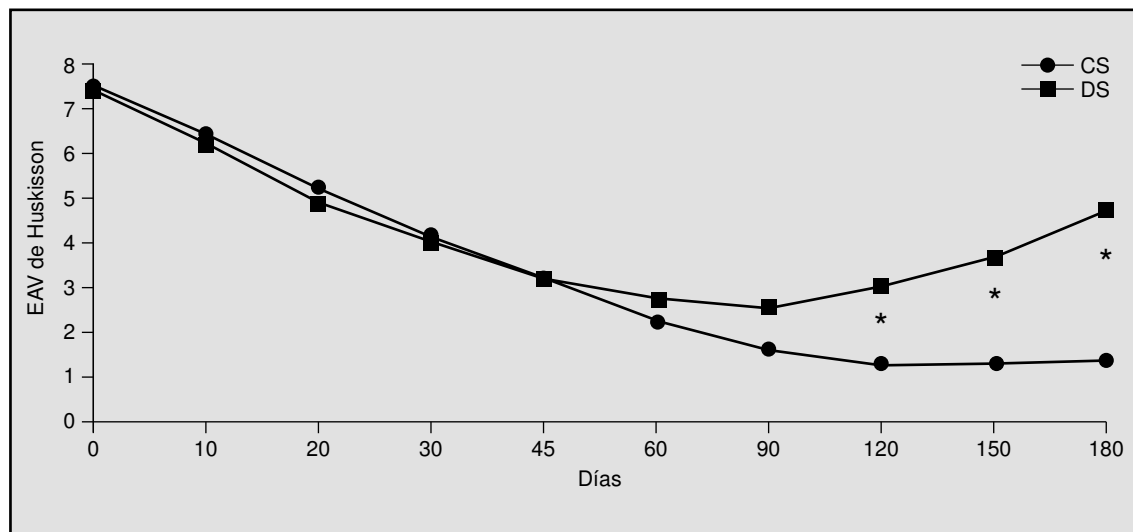


Figura 4>

Valores medios de la variable de dolor espontáneo (EAV) de Huskisson. CS: condroitín sulfato; DS: diclofenaco.

* $p < 0,01$ entre grupos.

los períodos posteriores los valores medios de dolor disminuyen considerablemente en los pacientes tratados con CS, que resultó ser una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos durante los 4 meses finales de observación (fig. 4).

Teniendo en cuenta únicamente las medidas de dolor y funcionales, puede concluirse que el CS disminuye el dolor espontáneo con la misma eficacia que diclofenaco. Sin embargo, a los 30 días de tratamiento, el efecto de CS es inferior al alcanzado con diclofenaco.

En definitiva, los pacientes tratados con AINE presentaron una reducción aguda y precoz de los síntomas clínicos, que reaparecieron al suspender el tratamiento; en el grupo CS la respuesta terapéutica apareció más tarde en el tiempo pero duró hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento.

Como conclusión, puede afirmarse que la eficacia clínica de CS fue parecida a la del diclofenaco con la ventaja adicional de una mejor tolerancia y prolongación del efecto después de la supresión del tratamiento.

Otro estudio⁶⁴ ha definido las características de la respuesta de CS durante y después de su administración, tomando como referencia el efecto de 150

mg de diclofenaco sódico. Para este fin, se evaluaron varios ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo que incluían pacientes con artrosis de rodilla.

El efecto del CS sobre el estatus funcional (índice Lequesne), el dolor espontáneo (EAV de Huskisson) y el dolor a la carga se evaluaron mediante el modelo Emax. Esta metodología permite predecir el efecto máximo obtenible (Emax), y el tiempo requerido para obtener el 50% de la Emax (T50).

Los resultados de este estudio (tabla 1) sugieren que la respuesta más favorable predicha en pacientes con artrosis de rodilla que han recibido 800 mg/día de CS durante 90 días es ligeramente superior a la predicha para diclofenaco sódico, aunque el CS tarda el doble en conseguir el efecto más favorable. No obstante, el efecto remanente del CS persiste el doble que el de diclofenaco sódico.

Eficacia del CS frente a placebo

En total, 9 ensayos clínicos^{19-23,63,65-67} aleatorizados, a doble ciego, han comparado el efecto de CS con el del placebo en pacientes con artrosis de rodilla y dedos, tratados durante períodos que oscilaron entre 3 y 36 meses.

Tabla 1> Parámetros farmacodinámicos predichos para condroitín sulfato (CS) administrado a la dosis de 1.200 mg/día durante 90 días y de diclofenaco sódico administrado a la dosis de 150 mg/día durante 30 días en pacientes con artrosis de rodilla

	CS	Diclofenaco sódico
Índice Lequesne		
E ₀ (puntuación)	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,4
E _{máx} (puntuación)	6,4	5,7
E _{máx} /E ₀ (× 100)	82%	72%
T ₅₀ (días)	33	16
EAV de Huskisson		
E ₀ (mm)	56,4 ± 1,9	56,7 ± 2,2
E _{máx} (mm)	56	43
E _{máx} /E ₀ (× 100)	99%	76%
T ₅₀ (días)	35	22
Dolor a la carga		
E ₀ (puntuación)	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1
E _{máx} (puntuación)	2,5	1,9
E _{máx} /E ₀ (× 100)	100%	74%
T ₅₀ (días)	36	18

Los resultados de todos los ensayos clínicos coinciden en concluir que el CS es más eficaz que el placebo (aproximadamente el 50%; $p < 0,05$) en reducir el dolor espontáneo, aumentar la capacidad funcional, disminuir la ingesta de medicación de rescate y en la valoración global del paciente y el investigador.

Asimismo, un metaanálisis⁶⁸ recoge los datos de 7 ensayos clínicos suficientemente homogéneos como para ser analizados conjuntamente. Se incluyó a un total de 703 pacientes en estos ensayos clínicos, 372 tratados con CS y 331 con placebo.

Los resultados mostraron que el CS era significativamente superior a placebo con respecto al índice Lequesne, la EAV del dolor y el consumo de medicación concomitante. Se observó una mejora significativa del índice Lequesne ($p < 0,01$ a $0,001$), la EAV del dolor ($p < 0,05$ a $0,001$) y el consumo de medicación concomitante ($p < 0,05$ a $0,01$) en los pacientes tratados con CS a partir del día 60 y hasta el final del estudio (días 150 y 180, respectivamente), mientras que no hubo cambios en el grupo placebo.

Los datos recogidos confirmaron al menos una mejora del 50% en las variables del estudio en el grupo CS en comparación con la medicación control o

placebo al final del estudio. Curiosamente, los efectos secundarios sucedieron más frecuentemente en los grupos placebo. Además, la tasa de abandono en todos los ensayos clínicos fue muy baja y no reveló diferencias significativas entre los estudios incluidos en el metaanálisis.

Los resultados de este metaanálisis permiten concluir que el CS puede ser una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de la artrosis.

Efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica

Actualmente, la radiografía es el método más sencillo para identificar los cambios anatómicos de la articulación que confirman la existencia y el avance de la artrosis. En ellas se observa un estrechamiento del espacio articular correspondiente a una pérdida de cartílago; esclerosis subcondral y formación de osteófitos, la respuesta ósea de la articulación al aumento de la carga mecánica resultante de la degeneración y pérdida de cartílago.

La facilidad con la que pueden detectarse estas características mediante radiografía y su fácil interpretación han hecho que se considere el método principal para visualizar las articulaciones artrósicas.



Tabla 2>

Cambios en el estrechamiento del espacio articular

Espacio articular	CS (n = 77)	PBO (n = 76)	Diferencia (IC del 95%)	p (test-t)
Área (mm ²)	-0,19	-4,55	4,36	0,060
Ancho mínimo (mm)	-0,04	-0,32	0,27	0,047
Ancho medio (mm)	-0,006	-0,29	0,28	0,039

CS: condroitín sulfato; PBO: placebo; IC: intervalo de confianza.

El punto más estrecho del espacio articular tibiofemoral puede medirse en milímetros con una regla o calibrador, aunque el estrechamiento también puede graduarse de 0-3 en los compartimientos separados de la articulación de la rodilla, o de -4 a + 4, o partir de una puntuación inicial de +1 registrando los cambios en el tiempo en forma de cambios + o -1,0⁶⁹.

Paralelamente a los resultados que demuestran la eficacia sintomática del producto, también se ha evidenciado en 5 ensayos clínicos mediante técnicas radiográficas la posibilidad de que CS pueda prevenir las lesiones articulares erosivas o retrasar la progresión de la lesión articular. A continuación se resumen los resultados de estos trabajos.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo que incluyeron, respectivamente, a 119 y 165 pacientes con artrosis de dedos tratados con CS durante 3 años, concluyeron

que la progresión de la artrosis fue menor en el grupo CS y además menos pacientes de este grupo desarrollaron artrosis erosiva. El criterio principal de evaluación del dolor fue una escala numérica de la evolución anatómica de la artrosis de los dedos, que se determinó mediante roentgenografías posteroanteriores de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Mediante el análisis de las modificaciones en las fases anatómicas de cada paciente se evidenció que un número significativo de pacientes de ambos grupos desarrolló artrosis en articulaciones previamente no afectadas. No obstante, en el grupo tratado con CS, se observó una disminución significativa del número de pacientes con articulaciones afectadas^{22,23}.

Otro ensayo clínico piloto aleatorizado, a doble ciego estudió la evolución del espacio articular de la articulación femorotibial en 14 pacientes tratados con CS y 12 con PBO afectados de artrosis tibiofemoral.

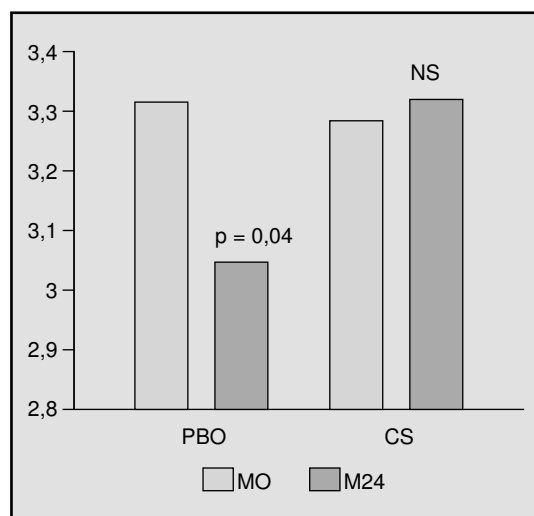


Figura 5>

Evolución de la anchura mínima del espacio articular (mm). CS: condroitín sulfato; PBO: placebo; NS: no significativo.

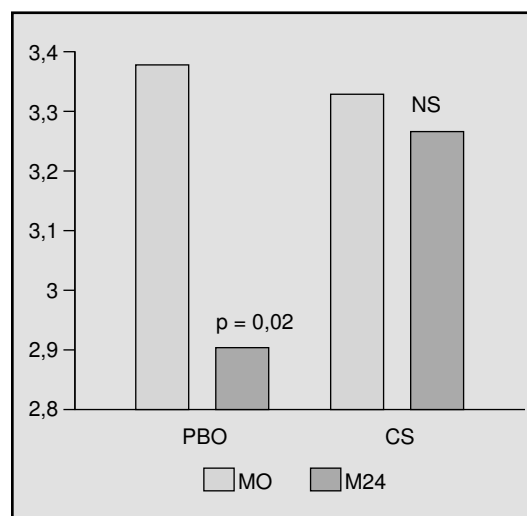


Figura 6>

Evolución del grosor medio del espacio articular (mm). CS: condroitín sulfato; PBO: placebo; NS: no significativo.

El tratamiento con 800 mg de CS durante 1 año indujo una estabilización del espacio articular tibiofemoral, medido por análisis de imagen digitalizada, mientras que se experimentó una reducción del espacio articular en los pacientes del grupo placebo¹⁹.

Se realizó otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo de 1 año de duración en 110 pacientes con artrosis de rodilla en el que se administraron 800 mg/día de CS con 2 ciclos de 3 meses de tratamiento alternados por 3 de descanso. Al cabo de 1 año se observó que el espacio articular femorotibial disminuyó significativamente en el grupo placebo mientras que se mantuvo inalterable en el grupo CS²⁰ (tabla 2).

Recientemente, un nuevo ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo de 2 años de duración que incluyó a 300 pacientes con artrosis de rodilla evidenció que la anchura y el grosor del espacio articular habían disminuido significativamente en el grupo placebo mientras que permanecieron estables en el grupo CS²¹ (figs. 5 y 6).

Los resultados citados sugieren que el CS además de mejorar efectivamente la sintomatología de la artrosis de rodilla y dedos, posee propiedades modificadoras de la estructura que, aunque no reparan el daño provocado, sí son capaces de retrasar y mitigar la progresión de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Se puede concluir que el CS es un fármaco de acción sintomática lenta eficaz y seguro para el trata-

miento de la artrosis que ha demostrado mejorar el dolor y la incapacidad funcional en todos los ensayos clínicos realizados al respecto, con una eficacia similar a la de diclofenaco y una superioridad > 50% frente al placebo.

Además, el CS presenta la ventaja de ser un fármaco mucho más seguro que la terapéutica clásica utilizada, pues no presenta efectos adversos gastrointestinales, hepáticos o renales como la mayoría de AINE, por lo que puede administrarse de forma crónica tal y como esta patología requiere, actuando como tratamiento de base. Además, su utilización puede suponer una reducción del consumo de gastroprotectores o terapias coadyuvantes. Por otra parte, las características de su efecto remanente hacen también posible que puedan pautarse ciclos con y sin tratamiento de manera intermitente para favorecer una mayor comodidad y calidad de vida al paciente.

No hay duda de que su potencial efecto positivo sobre el curso de la enfermedad, por el cual actuaría retrasando su progresión, es uno de los aspectos más destacables y que mayor interés suscitan. Las evidencias actuales son consistentes, pues se han realizado estudios metodológicamente correctos al respecto, aunque el número de pacientes estudiados todavía es reducido. Futuros estudios de mayor envergadura podrán confirmar estos resultados.

Por todo lo anterior, se puede afirmar que el CS es una herramienta terapéutica eficaz para el tratamiento de la artrosis y que puede considerarse uno de los tratamientos de base de esta afección.

Bibliografía

1. Balint G, Szebenyi B. Diagnosis of osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 3:1-13.
2. Alonso A, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 3.ª ed. Sociedad Española de Reumatología. Madrid: 2000. p. 464.
3. Ling SM, Fried LP, Garret ES, Fan MY, Rantanen T, Bathon JM. Knee osteoarthritis compromises early mobility function: the women's health and aging study II. *J Rheumatol*. 2003;30:114-20.
4. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2001;134:541-9.
5. Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41 Suppl 1:3-6.
6. Tornero Molina J. Epidemiología de la discapacidad laboral debida a enfermedades reumáticas. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá; 2001.
7. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A y Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:18-25.
8. Lequesne MG, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1994;21 Suppl 41:65-71.



9. Lequesne MG. Symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev Rhum (Eng Ed)*. 1994;61:69-73.
10. Ayrál X, Pickering EH, Woodworth TG. Synovitis predicts the arthroscopic progression on medial tibiofemoral knee osteoarthritis ACR 65th. San Francisco, CA: Scientific Meeting; 2001.
11. Dingle JT. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drug on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:351-2.
12. Serni U, Mannoni A, Benucci M. Is there preliminary in vivo evidence for an influence of nonsteroidal antiinflammatory drugs on progression of osteoarthritis? Part 2: evidence from animals models. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:351-2.
13. Altman RD. Acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six day double blind study. *Arthritis Rheum*. 1999;42 Suppl:S403.
14. Lequesne MG, Fannius J, Reginster JY. Floctafenine versus acetaminophen for pain control in patients with osteoarthritis in the lower limbs. *Rev Rhum (Ed Fr)*. 1997;64:349-55.
15. Pendleton A, Arden N, Dougados M. EULAR recommendations for management of knee osteoarthritis. Report a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2000;59:936-44.
16. Pincus T, Swearing C, Cummings P, Callahan LF. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:1020-7.
17. Boureau F, Schneid H, Zeghari N. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028-34.
18. Lequesne MG, Cadet C. Y a-t-il des antiarthrosiques "condroprotecteurs"? Preuves exigibles. *Therapie*. 1998;53:7-16.
19. Uebelhart D, Thonar EJMA, Delmas PD, Chantreine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:39-46.
20. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, et al. Oral chondroitin 486 sulfate in knee osteoarthritis: Effects of a cyclic administration over one year [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 1999;288:1229.
21. Michel B, Vignon E, De Vathaire F, Frey D, Hauselmann HJ, Stucki G, et al. Oral chondroitin sulfate in knee OA patients: radiographic outcomes of a 2-year prospective study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9 Suppl B:LA2.
22. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:37-8.
23. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheum*. 2002;21:231-41.
24. Reginster JY, Deroisy R, Rovvati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruguera O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251-6.
25. Pavelka K, Gatterova J, Olejanova M, Machacek S, Giacomelli G, Rovvati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;163:2113-23.
26. Listrat V, Ayrál X, Patarnello F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:153-60.
27. Jubb RW, et al. Structure modifying study of hyaluronan (500-730 kDa, Hyalgan®) on osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9 Suppl B:S16.
28. Guidolin D, Pasquali Ronchetti I, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9:371-81.
29. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intrarticular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:441-9.
30. Dougados M, Nguyen M, Berdahl L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a 3-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2539-47.
31. Hardingham T. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:3-5.
32. Fosang AJ, Hardingham TE. Matrix proteoglycans. En: Comper WD, editor. *Extracellular Matrix*. Vol. 2. Netherlands: Harwood Academic Publishers; 1996. p. 200-29.
33. Hardingham TE. Articular cartilage. En: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *The Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
34. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Howell DS, Pelletier JP. Neutral proteases capable of proteoglycan digesting activity in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 1984;27:305-12.
35. Shinmei M, Okada Y, Masuda K, Kikuchi T, Nanamatsu M, Harigai M, et al. The mechanism of cartilage degradation in osteoarthritic joints. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;19 Suppl 1:16-20.
36. Martel-Pelletier J, Cloutier JM, Pelletier JM. Neutral proteases in human osteoarthritis synovium. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1112-21.
37. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Canine osteoarthritis: effects of endogenous neutral metalloproteoglycanases on articular proteoglycans. *J Orthop Rhe*. 1988;6:379-88.
38. Unemori EN, Malesud CJ. Collagenase expression and endogenous activation in rabbit synovial fibroblasts. *J Biol Chem*. 1988;263:16252-9.
39. Murphy G, et al. Stromelysin is an activator of procollagenase. *Biochem J*. 1987;248:265-8.
40. Rath NC. Synthesis of interleukin-1-like activity by normal rat chondrocytes in culture. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;47:39-46.
41. McGuire-Goldring MB, Meuts JE, Wood DO, Ihrie EJ, Ebsworth NM, Rosell RG. In vitro activation of human chondrocytes and synoviocytes by a human interleukin-1-like factor. *Arthritis Rheum*. 1984;27:654-62.
42. Tyler JA. Articular cartilage cultured with catabolism synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J*. 1985;227:869-78.
43. Pelletier JP, Mineau F, Faure MP, Martel-Pelletier J. Imbalance between the mechanisms of activation and inhibition of metalloproteinases in the early lesions of experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 33:1466-6.
44. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:14-21.
45. Blanco F. Condroitín sulfato, sulfato de glucosamina y ácido hialurónico: mecanismos de acción. *Condroprotección*. 2002.
46. Maneiro E, Fernández-Suñer JC, Lema B, De Toro FJ, Galdo F, Blanco FJ. Efecto del condroitín sulfato sobre la producción de óxido nítrico por los condrocitos humanos artrósicos. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:34-9.
47. Reveliere D, Mentz F, Merle-Béral H, Chevalier X. Mechanisms of cell death of articular rabbit chondrocytes induced by nitric oxide and protecting effect of chondroitine 4/6 sulfate. *Arthritis Rheum*. 1998;41 Suppl:S41.

48. Nacher M, Monfort J, Monteill E, Vila J, Verger J, Benito P. Condroitín sulfato y ácido hialurónico (500-730 kDa) inhiben la síntesis de estromelina (MMP-3) en condrocitos humanos. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31:261.
49. Conte A, De Bernardi M, Palmieri L, Luaili P, Mautone G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim Forsch/Drug Res*. 1991;41:768-72.
50. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim Forsch/Drug Res*. 1995;45:918-25.
51. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:768-77.
52. Gross JL. Sodium chondroitin sulfate protein complexes of cartilage. II. Metabolism. *J Biol Chem*. 1960;235: 2889-92.
53. Hutterer F. Degradation of mucopolysaccharides by hepatic lysosomes. *Biochim Biophys Acta*. 1996;115:312-9.
54. Adermann G. The influence on the route of administration of the bioavailability of an endogenous macromolecule chondroitin sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1982;7:11-7.
55. Konador A, Kawiak J. Changes in chondroitin sulfate concentration in rabbit blood plasma depending on the method of its administration. *Arch Immunol Ther Exp*. 1977;25: 895-903.
56. Wood KM, Curtis CG, Powell GM, Wusteman FS. The metabolic fate of chondroitin S35-sulfate proteoglycan in the rat. *Biochem Soc Trans*. 1975; 3:500.
57. Konador A. Distribution of radioactivity in the mouse organism after administration of S35-chondroitin sulfate. *Folia Biolog*. 1976;24:177.
58. Vebruggen G. Expert report on the pharmacological and toxicological documentation. 1997.
59. Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidenced 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.
60. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannusar B, Bijlsma J, Gunther HP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2004;4.
61. Vergés J. Condroprotección: de la utopía a la realidad. *Aparato Locomotor*. 1998;59:13-20.
62. Vergés J. Ventajas de la utilización clínica de las moléculas denominadas SYSADOA en pacientes artrósicos. *Reuma*. 2001;5:43-4.
63. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccamera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996;23: 1385-91.
64. Du Souich P, Vergés J. Simple approach to predict E_{max} when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:5-9.
65. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:31-6.
66. Fleisch AM, Merlin C, Imhoff A, Hodelr J, Kissling R. A one-year randomized, double-blind, placebo-controlled study with oral chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. Presented in the Congress OARS 97, Singapur, 7-9 June 1997 (sym. 9, p. 70).
67. Pavelka K, Bucsi L, Manopulo R. Double-blind, dose-effect study of oral CS 4&6 1200 mg, 800 mg, 200 mg against placebo in the treatment of femoro-tibial osteoarthritis. *Literra Rheumatol*. 1998;24:21-30.
68. Leeb F. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:205-11.
69. Pelletier JP. Diagnóstico y tratamiento de la artrosis: evolución desde el tratamiento sintomático a estrategias modificadoras de la enfermedad. *Condroprotección*. 2003;junio:8-10.

