



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



La artrosis: guías y consensos para una enfermedad metabólica y sistémica

Condroitín sulfato reduce la pérdida del cartílago articular y las lesiones en el hueso subcondral

Jordi Monfort-Faure

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:
Condroitín sulfato
Artrosis
Condroprotección
Cartílago
Hueso subcondral

Keywords:
Chondroitin sulfate
Osteoarthritis
Chondroprotection
Cartilage
Subchondral bone

RESUMEN

El manejo de la artrosis (OA) constituye un importante reto. La mayoría de las recomendaciones publicadas van dirigidas a controlar los síntomas de la OA, es decir, reducir el dolor y mejorar la función articular. Sin embargo, el principal objetivo a alcanzar en el tratamiento de la OA sería retrasar o detener la progresión de la enfermedad. En función de este objetivo, las diferentes terapias deben ayudar a preservar la integridad de la articulación a través del control de la degradación del cartílago, la inflamación sinovial y la esclerosis del hueso subcondral, los 3 tejidos involucrados en la fisiopatología de la OA. Esto debe tenerse en cuenta tanto para el desarrollo de futuros tratamientos como para los fármacos disponibles actualmente. El condroitín sulfato (CS) forma parte de los denominados SYSADOA (del inglés *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*) que define a un grupo de fármacos de acción lenta para el tratamiento sintomático de la OA. Existe, sin embargo, un cuerpo de evidencia creciente que demuestra su efecto DMOAD (del inglés *disease modifying osteoarthritis drugs*), es decir, fármacos de acción lenta para la OA capaces de modificar la estructura. Esta revisión tiene por objeto recopilar y sintetizar la información acerca del efecto protector que el CS ejerce sobre el cartílago, así como su capacidad de preservar las cualidades del hueso subcondral.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chondroitin sulfate reduces articular cartilage loss and subchondral bone lesions

ABSTRACT

The management of osteoarthritis (OA) is a major challenge. Most published recommendations aim to control OA symptoms, i.e. reduce pain and improve joint function. However, the main aim of the treatment of OA is to halt or delay disease progression. In line with this aim, the various therapies should help to preserve articular structure by controlling cartilage degradation, synovitis and sclerosis of subchondral bone, the three tissues involved in the pathophysiology of OA. This aim should be kept in mind both in the development of future treatments and in currently available drugs. Chondroitin sulfate is a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA). There is, however, an increasing body of evidence showing the effect of disease modifying osteoarthritis drugs (DMOAD), i.e. slow-acting drugs for OA able to modify structure. This review aims to synthesize the information on the protective effect of chondroitin sulfate on cartilage, as well as its ability to preserve the structure of subchondral bone.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Artrosis

La artrosis (OA) ha sido considerada durante mucho tiempo como una enfermedad del cartílago articular. Actualmente, la comunidad científica define la OA como una enfermedad de órgano: la articulación¹. Este concepto engloba no sólo la degradación del cartílago sino también la inflamación de la membrana sinovial así como la remodelación

del hueso subcondral. De hecho, en el cartílago tiene lugar un extenso proceso de degradación fruto de un desequilibrio entre los factores anabólicos y catabólicos. Estos procesos implican también a mediadores de la inflamación, que no sólo son producidos por la membrana sinovial sino también por los condrocitos mismos. Además, en el hueso subcondral tiene lugar un remodelaje intenso que conlleva la formación de una matriz ósea anormal². De hecho, las

Correo electrónico: jmonfort@parcdesalutmar.cat

modificaciones que se producen en el hueso subcondral implicadas en la patogénesis de la OA han sido descritas hace décadas³. Así, los diferentes estudios describen un hueso subcondral en la OA que se caracteriza por un rápido remodelaje y una matriz osteoide mal mineralizada que favorece las microfracturas que finalmente conducen a la rigidez. Por otro lado, los pacientes con OA presentan un índice de masa corporal elevado asociado a un aumento en la densidad mineral ósea (DMO). Este hueso denso pero mal mineralizado se debe, en parte, a un comportamiento anormal de los osteoblastos. De hecho, los osteoblastos reciben a nivel local la influencia de diferentes factores, entre los que destacan citocinas y factores de crecimiento⁴, lo que conduce finalmente a una alteración de su equilibrio celular fisiológico. Los acontecimientos que tienen lugar en el cartílago y el hueso subcondral están estrechamente relacionados y esto da lugar a diferentes hipótesis contrapuestas en cuanto al desarrollo de la OA. La primera de ellas propone al cartílago como elemento clave en el origen de la enfermedad. Bajo esta premisa, el cartílago se vería afectado, en un primer momento, por las fuerzas biomecánicas u otros factores a lo largo de la vida, lo que acabaría por producir su degradación. Después de muchos intentos, el fracaso de los mecanismos de reparación hace que el cartílago pierda su integridad, lo que conlleva un daño sobre el hueso subcondral que trata de compensar este estrés produciendo una matriz anormal. La segunda hipótesis sitúa al hueso subcondral en el origen de la enfermedad. De hecho, en el hueso subcondral se observan múltiples microfracturas a lo largo de la vida. Las reparaciones de estas microfracturas conducen a la formación de una matriz del hueso subcondral anormal, es decir, un hueso subcondral rígido, con una menor capacidad para absorber las fuerzas mecánicas, lo que finalmente afectará al cartílago. Podría decirse que determinadas modificaciones en ambos tejidos contribuyen al desarrollo de la OA. Por último, se ha demostrado un diálogo entre el hueso subcondral y el cartílago en la OA², mediante el cual factores originados en uno u otro tejido acaban influenciando a ambas estructuras. Todo lo explicado apoya la implicación y la importancia de estos 2 tejidos en la fisiopatología de la OA.

La OA es una de las enfermedades reumáticas más discapacitantes, con una alta prevalencia entre la población de edad avanzada⁵. Los síntomas principales en la OA son el dolor y el déficit en la función articular que conlleva una pérdida de calidad de vida de los pacientes que la padecen.

La OA da origen a una comorbilidad asociada⁶, así los pacientes artrósicos, generalmente con edades superiores a los 60 años, frecuentemente padecen enfermedades como la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia. La falta de movilidad que provoca la OA hace que empeoren todas estas enfermedades que, en definitiva, todas son factores de riesgo importantes para los principales episodios cardiovasculares. La OA, en definitiva, acaba por afectar no sólo a la calidad de vida de los pacientes sino a su expectativa de vida. En un intento de controlar toda esta comorbilidad se administran múltiples fármacos, lo que finalmente da lugar a una comorbilidad iatrogénica asociada. Debido a las condiciones del paciente, la selección de medicamentos debe seguir criterios de eficacia y también de seguridad⁷.

Las principales recomendaciones para el manejo de la OA hacen referencia tanto a las intervenciones no farmacológicas como a las farmacológicas^{8,9}. Tratar la OA es un reto en términos de eficacia y de seguridad, ya que los pacientes se deben tratar durante décadas. Además, la mayoría de los tratamientos disponibles se recomiendan por su efecto modificador de los síntomas, es decir, el dolor y la función; sin embargo, a largo plazo, el objetivo más importante es detener o ralentizar la evolución de la enfermedad. El fármaco ideal para la OA no sólo debe controlar los síntomas, sino que también debe modificar su progresión mediante la preservación de los tejidos articulares. Hay diversos fármacos que han demostrado poseer propiedades como modificadores de la estructura en la OA (DMOAD). El condroitín sulfato (CS) es uno de estos fármacos, lo que hace de él un

buen candidato para el adecuado manejo de la OA. Esta revisión se centrará en el CS y sus efectos sobre el cartílago y el hueso subcondral. Se analizará el potencial de CS como fármaco modificador de la estructura a través de una revisión de los diferentes resultados obtenidos en los estudios de investigación básica, en modelos animales y en los ensayos clínicos con pacientes.

Condroitín sulfato

Características de la molécula

CS es un glucosaminoglicano (GAG) presente de forma habitual en muchos tejidos y, en particular, forma parte de la matriz extracelular del cartílago. Es responsable de algunas de las propiedades biomecánicas del cartílago, como la hidratación y la resistencia a la compresión mecánica. Se compone de cadenas de disacáridos sulfatados formados por ácido D-glucurónico y de N-acetil-D-galactosamina. La sulfatación de estos disacáridos es heterogénea y es responsable de una gran variabilidad en la densidad de carga. Además, el número de unidades de disacáridos que forman el polímero es otro factor clave que influye en su actividad biológica y farmacológica. Como consecuencia de ello, CS representa una familia heterogénea de polisacáridos en términos del grado de sulfatación y masa molecular, dependiendo del tejido de origen¹⁰⁻¹². El CS de diversos orígenes se utiliza como agente terapéutico en el tratamiento de diferentes enfermedades, de las cuales la más característica es la OA. El CS de diversos orígenes (bovino, porcino o de cartílago de tiburón), que se obtiene por procedimientos de extracción, da lugar a compuestos diferentes con diferente pureza, lo que hace que se observen diferentes efectos con las diferentes formulaciones^{10,13}. Es de destacar, no obstante, que la mayoría de los resultados positivos observados en los estudios básicos y ensayos clínicos se han obtenido con CS de origen bovino¹⁴.

CS clásicamente se utiliza a dosis de 800-1.200 mg/día. A su eficacia y seguridad debemos añadir que CS se asocia a un inicio de acción lento, con un efecto clínico máximo después de 2-3 meses del inicio del tratamiento. El CS posee también un efecto *carryover*, lo que significa que la mejoría persiste durante un tiempo después de la interrupción del tratamiento¹⁵.

Los medicamentos de origen biológico, como el CS, son difíciles de medir en los fluidos biológicos y, por tanto, es complejo diferenciarlos de las moléculas endógenas. Por último, la farmacocinética de CS ha sido ampliamente estudiada^{11,16-20}. Los estudios realizados en humanos indican que la vida media de CS y sus derivados en el plasma es de aproximadamente 15 h, alcanzando concentraciones estables a los 3-4 días. La farmacocinética de CS sigue suscitando interés y controversia²¹⁻²³.

Efecto SYSADOA

El manejo de la OA implica el control de sus síntomas. El concepto de medicamentos sintomáticos de acción lenta para la OA (SYSADOA) ha sido introducido hace varias décadas²⁴. CS junto a sulfato de glucosamina y diacereína son los fármacos clasificados como SYSADOA en el conjunto de nuestra farmacopea^{9,25}. El efecto SYSADOA de CS se ha revisado recientemente²⁶ y su efecto sintomático también se ha demostrado en pacientes con OA de mano²⁷.

Además de su eficacia en los síntomas de la OA, diversos estudios han puesto de relieve la seguridad de CS^{28,29} y, finalmente, CS ha demostrado ser eficaz en la psoriasis palmoplantar³⁰.

Respecto a las propiedades bioquímicas de CS, durante años se sugirió que CS podía restaurar el daño tisular del cartílago artrósico³¹. Este concepto se mantuvo durante años^{32,33}, para finalmente proponer que el fármaco posee un efecto modificador de la estructura (efecto DMOAD). Este efecto DMOAD ha sido mencionado, aunque no confirmado, en las diferentes guías propuestas para la OA^{8,9}. Recientemente, el estudio GAIT mostró un efecto significativo de CS en la

tumefacción y el derrame articular³⁴. Este efecto sobre la sinovitis podría contribuir a la preservación de los diferentes tejidos que forman parte de la articulación.

El efecto DMOAD de CS se explica según los resultados obtenidos en los diferentes estudios in vitro e in vivo sobre el cartílago articular y el hueso subcondral. Además, varios datos clínicos confirman en la actualidad estos resultados.

Efecto DMOAD (efecto modificador de la estructura)

1. Condroitín sulfato y cartílago.

A. *Estudios básicos.* Más allá de la idea inicial de la restauración tisular del cartílago³¹, los estudios in vitro han investigado el posible mecanismo de acción del CS en la OA. Se ha demostrado recientemente que el CS es un elemento esencial para el normal desarrollo del cartílago³⁵. Así, diversos estudios in vitro demuestran cómo el CS podría proteger al cartílago articular. Estos estudios proponen que el efecto protector sobre el cartílago tendría lugar no sólo por efecto inhibitorio sobre los mediadores de la inflamación y las vías catabólicas, sino también a través de la estimulación de las vías anabólicas.

- Efecto antiinflamatorio. Los primeros efectos observados que indican que el CS posee un efecto modificador de la estructura se encuentran relacionados con sus propiedades antiinflamatorias. De hecho se ha demostrado que en explantes de cartílago bovino el CS (20 µg/ml) es capaz de inhibir la expresión génica de los mediadores clave del proceso inflamatorio como la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la prostaglandina (PGE2)³⁶. Una explicación del efecto antiinflamatorio del CS ha sido propuesta por el trabajo de Jomphe et al³⁷, donde se describe el efecto inhibidor del CS en la señalización celular en condrocitos humanos. En concreto, CS (200 µg/ml) inhibe la activación de p38 y Erk 1/2 y también la translocación de NF-κB (factor nuclear-kappa B) al núcleo celular.
- Efectos anticatabólicos y anabólicos. El CS también puede ayudar a la preservación de cartílago en la OA por su efecto inhibidor sobre el catabolismo. Además, este efecto anticatabólico se combina con un efecto anabólico.

El CS (10-1.000 µg/ml) ha demostrado la capacidad de inhibir determinadas metaloproteasas (MMP), así, por ejemplo, se ha observado un efecto inhibitorio sobre la estromelisin (MMP-3) inducida por la interleucina (IL)-1β en condrocitos humanos³⁸ y también ha demostrado tener un efecto inhibitorio sobre la colagenasa 3 (MMP-13)³⁹, considerada la principal enzima proteolítica responsable de la degradación del cartílago en la OA^{40,41}. Como consecuencia de la inhibición de las MMP, el CS (10 µg/ml)⁴² posibilita el aumento de la síntesis de los principales componentes de la matriz extracelular del cartílago, entre ellos agregano, ácido hialurónico y colágeno tipo II. Un efecto similar se ha observado en cultivos de explantes de cartílago bovino con la restauración de la síntesis de proteoglicanos gracias al CS⁴³.

Además hay otras enzimas clave en la degradación del cartílago sobre las que el CS tiene efecto, como las ADAMTS-4 y 5 (del inglés *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin domain*), también llamadas agreganasas-1 y 2^{44,45}. El CS (1-100 µg/ml) ha demostrado que inhibe estas 2 enzimas en los condrocitos cultivados en bolas de alginato estimulados con IL-1β⁴⁶. También se demostró, en este mismo estudio, que la potencia inhibitoria del CS se extiende a los sinoviocitos. Además, el CS también contrarrestó el efecto nocivo de la IL-1β mediante la inhibición de la MMP-13 en los condrocitos. Por último, también demostró que el CS era capaz de recuperar la expresión del inhibidor tisular de MMP (TIMP-3) en los condrocitos y el TIMP-1 en sinoviocitos. Todos estos resultados refuerzan un papel protector del CS, no sólo en el cartílago sino también en la membrana sinovial. Para

confirmar el efecto protector que el CS puede ejercer sobre el tejido sinovial se realizó otro estudio que ha puesto de manifiesto el impacto del CS en la señalización celular en sinoviocitos⁴⁷. El CS, como se ha demostrado en los condrocitos, es capaz de inhibir las vías de señalización p38 y JNK cuando son inducidas por IL-1β. Esta modulación de la señalización celular es la responsable de la síntesis de ácido hialurónico en los sinoviocitos. Estos resultados demuestran que el CS tiene un efecto antiinflamatorio y además favorece el mantenimiento de la viscosidad en la articulación.

También hay estudios publicados acerca de los efectos nocivos del CS. Uno de estos trabajos estudió el impacto del CS en los explantes de cartílago. Los autores informaron que el CS favorece la pérdida de los GAG endógenos. Sin embargo, cabe destacar que en este estudio se utilizaron dosis muy altas de CS (10-100 mg/ml)⁴⁸.

Por último, un estudio reciente en farmacoproteómica realizado por Calamia et al⁴⁹ ha demostrado que el CS es capaz de modular el perfil proteómico de los condrocitos humanos sanos. En efecto, el CS modula la expresión de varias proteínas implicadas en las diferentes vías metabólicas y en la producción de energía, mientras que otras moléculas mostraron que afectaban a otras vías. Estas observaciones deben investigarse más a fondo, con el fin de proporcionar información adicional acerca del efecto de CS sobre los condrocitos y el cartílago.

Los estudios in vitro proporcionan mucha información importante respecto a la protección que el CS puede ejercer sobre el cartílago articular. Éstas se resumen en la figura 1. En su conjunto apoyan el hecho de que el CS, actuando sobre las vías inflamatorias, anabólicas y catabólicas, tiene un efecto protector y de restauración del cartílago articular¹⁵.

B. *Estudios en animales de experimentación.* Los resultados mencionados anteriormente obtenidos in vitro quedan respaldados por otros resultados obtenidos en modelos animales que muestran in vivo el efecto condroprotector ejercido por el CS. Sin embargo es importante señalar que la mayor parte de los resultados se obtuvieron en un modelo animal de artritis. Aun así se demostró que el CS administrado en la dieta (18 g/bar) contribuyó a la preservación del cartílago en la artritis inducida por la inyección de adyuvante completo de Freud en ratas. Este efecto protector se explica por la inhibición de la MMP-9 e IL-1β en la articulación⁵⁰. Un efecto similar se observó en un modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en ratón, donde el CS (1.000 mg/kg) no sólo reducía la sinovitis sino también la degradación del cartílago⁵¹. Además, el CS demostró tener un efecto antioxidante que conduce a la protección del cartílago en ratas^{52,53}. El CS (1 mg/kg) se administró intraperitonealmente después del inicio de la artritis (10 días después de la inyección de colágeno).

La potencia antiinflamatoria de CS también se demostró in vivo en el modelo de CIA en ratones⁵⁴. El CS (1.200 mg/kg) provocaba la reducción de la IL-6. En este mismo modelo (CIA en ratón) se comprobó su capacidad de inhibir NF-κB⁵⁵.

El efecto antiinflamatorio del CS se ha confirmado en otras patologías. De hecho, el CS ha demostrado ser eficiente in vivo en un modelo de aterosclerosis en conejos⁵⁶. Los efectos antiinflamatorios del CS han sido ampliamente revisados recientemente⁵⁷. Estos efectos podrían ser responsables, por lo menos en parte, de la preservación del cartílago.

El pasado año se publicaron los resultados en relación con el CS en un modelo de OA⁵⁸. Los autores demostraron que la administración a largo plazo (desde 3 semanas de edad hasta 18 meses de edad) de CS (200 mg/kg) en conejillos de indias Hartley que de forma espontánea desarrollaban OA reducía significativamente la gravedad de las lesiones del cartílago. De hecho, el CS redujo la severidad de la lesión en animales de 8 meses, y este efecto protector fue aún más pronunciado y significativo a los 12 y 18 meses de edad. De forma concomitante se demostró la inhibición de la expresión del mARN de

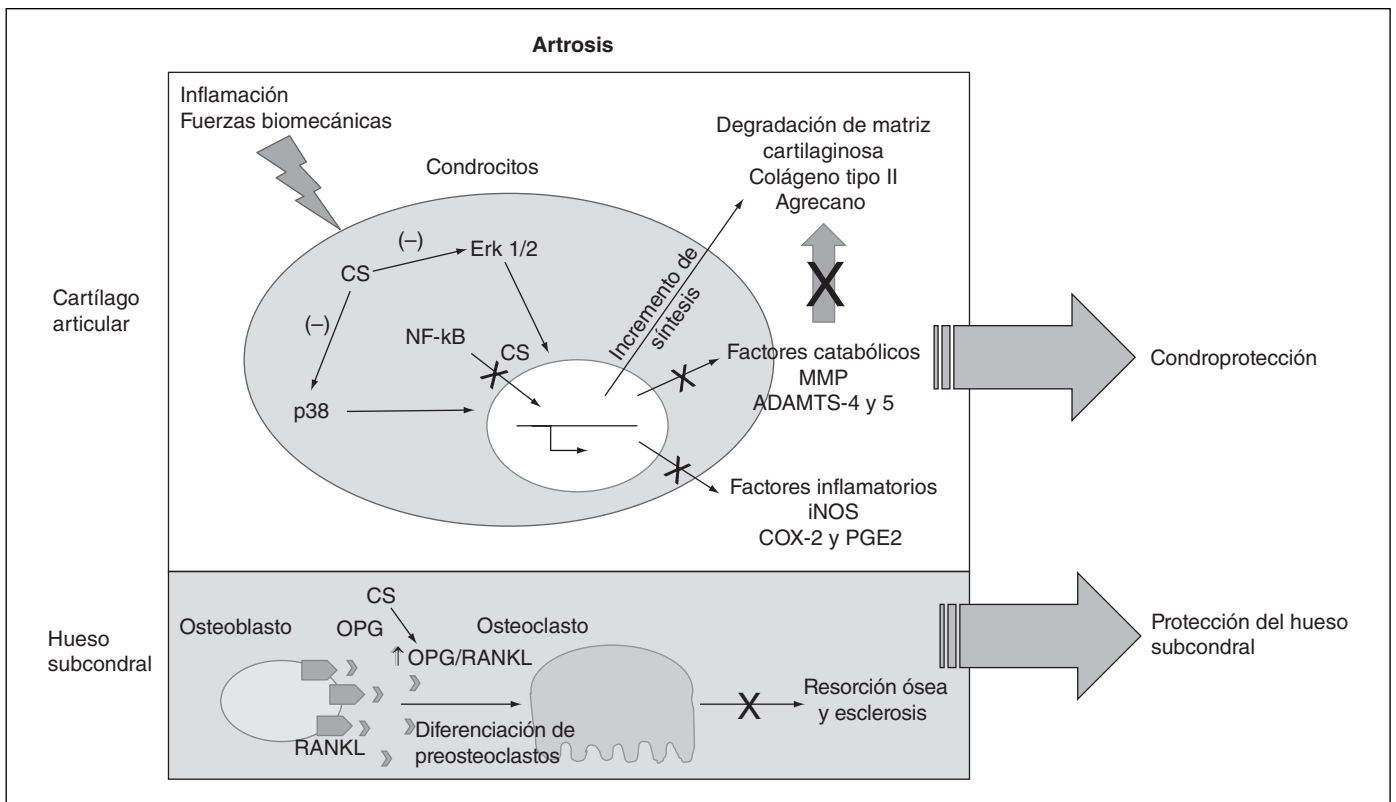


Figura 1. Descripción de las principales dianas terapéuticas de condroitín sulfato (CS) en términos de condroprotección e inhibición de la resorción del hueso subcondral. COX-2: ciclooxigenasa 2; iNOS: óxido nítrico sintasa; MMP: metaloproteasas; NF-κB: factor nuclear-kappa B; OPG: osteoprotegerina; PEG2: prostaglandina E2; RANKL: ligando del receptor activador del NF-κB.

la MMP-3. Este estudio pone de manifiesto, por primera vez, el efecto protector que el CS puede producir en un modelo animal de OA mediante su administración de forma preventiva. Estas observaciones prometedoras deben estudiarse más a fondo en posteriores estudios.

C. Estudios en humanos. Aunque CS fue inicialmente diseñado como SYSADOA, hay un cuerpo de evidencia creciente basado en los ensayos clínicos que apoya el efecto de CS sobre la modificación de la estructura. Los resultados clínicos obtenidos, basados en la reducción del estrechamiento del espacio articular o el mantenimiento de la anchura del espacio articular, se relacionan con la preservación del cartílago articular. De hecho, Michel et al observaron un efecto estructural positivo de CS en pacientes con OA de rodilla⁵⁹. En comparación con placebo, los pacientes tratados con CS durante 2 años no presentaron ninguna pérdida de espacio articular. Estos resultados sugieren que el efecto estructural de CS contribuyó a detener la progresión de la enfermedad. De la misma manera, Kahan et al demostraron que el tratamiento de los pacientes con CS OA de la rodilla durante 2 años redujo significativamente la progresión radiológica de la OA y una disminución significativa del dolor⁶⁰.

Además, varios metaanálisis han demostrado la posibilidad de que CS pueda tener un efecto sobre la modificación de la estructura. Uno de ellos ha evaluado 6 estudios con un número total de 1.502 pacientes con OA de rodilla⁶¹. El análisis reveló un efecto protector leve pero significativo de CS en el estrechamiento del espacio articular medido en milímetros tras 2 años de tratamiento (0,261; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,131-0,392; $p < 0,001$). Los autores concluyen que CS ejerce un efecto protector contra la progresión de la enfermedad. El impacto de CS sobre la disminución de la anchura del espacio articular en pacientes con OA de rodilla se ha estudiado en otros 2 metaanálisis^{62,63}. El primero de ellos observó un tamaño del efecto de 0,26 (IC del 95%, 0,14-0,38; $p < 0,0001$)⁶³. Datos más actua-

les sitúan el tamaño del efecto en torno a 0,23 (IC del 95%, 0,11-0,35; $p = 0,0001$)⁶². Los autores concluyen que CS contribuye a una modificación del efecto estructural en pacientes con OA de rodilla después de 2 años de tratamiento.

Por último, el estudio más reciente sobre CS se ha realizado en pacientes con OA de rodilla evaluados mediante resonancia magnética (RM)⁶⁴. Actualmente, la RM se considera como una técnica adecuada y precisa para la evaluación de los daños estructurales en los ensayos clínicos o, lo que es lo mismo, para la evaluación de los efectos DMOAD de un determinado fármaco. Mientras que el grupo placebo sufrió una pérdida de volumen del cartílago a lo largo de todo el estudio (12 meses), el grupo tratado con CS mostró una pérdida significativamente menor de volumen del cartílago, ya observada a los 6 meses del inicio del tratamiento. Este estudio confirma los resultados obtenidos en los estudios que utilizan la radiología convencional como técnica de evaluación.

El efecto estructural de CS en pacientes con OA está aún en estudio, y plantea muchas controversias que provienen de las diferencias observadas en diferentes estudios sobre la calidad y el diseño de los ensayos, el tamaño de la muestra y la duración de los ensayos clínicos⁶⁵. Es igualmente interesante la observación de que los pacientes con OA de rodilla grado 2 en la escala radiológica de Kellgren y Lawrence serían un subgrupo de pacientes que responderían especialmente bien al efecto sobre la modificación de la estructura⁶⁶. Además, el estudio GAIT ha puesto de manifiesto el potencial de CS para reducir la inflamación y el derrame articular³⁴. Un análisis post hoc del estudio GAIT⁶³ sugiere que el efecto de CS sobre la tumefacción articular se observa frecuentemente en pacientes con dolor moderado y un grado radiológico bajo en la escala radiológica de Kellgren y Lawrence. Debemos pues, prestar atención al diseño de futuros ensayos clínicos con el fin de no comprometer la interpretación de los resultados.

2. Condrotín sulfato en hueso subcondral

A. *Estudios en investigación básica.* El papel del hueso subcondral en la OA todavía no está bien establecido y está siendo extensamente estudiado, especialmente en lo que se refiere a la descripción de algunas de las vías moleculares involucradas^{67,68}.

In vitro, datos recientes han demostrado que los osteoblastos del hueso subcondral de pacientes con OA pueden diferenciarse en 2 fenotipos distintos, lo que probablemente refleja diferentes estados metabólicos. De hecho, en diferentes estudios los datos mostraron que las subpoblaciones presentaban propiedades claramente distintas respecto a la formación ósea^{69,70}. Estudios recientes han identificado a la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del NF- κ B (RANKL) como intermediarios clave involucrados en el proceso de degeneración del hueso subcondral^{67,69,71}. En condiciones fisiológicas, ambos intermediarios interactúan con el fin de contribuir a un equilibrio entre la formación ósea y la resorción ósea, OPG actuando como un agente antirresorción mientras que RANKL lo haría favoreciéndola. Durante ciertas etapas de la OA predomina la actividad prorrresortiva, lo que conlleva un desequilibrio en la relación OPG/RANKL en favor de la expresión de RANKL.

Se ha demostrado in vitro que el CS reduce la actividad prorrresortiva en el hueso subcondral artrósico⁷². De hecho, el CS aumenta la proporción de OPG/RANKL, lo que significa que CS reduce la expresión de RANKL actuando a favor de la antirresorción.

Otros resultados recientes también apoyan el efecto beneficioso del CS en el hueso. Un estudio realizado en la línea celular MG-63⁷³ mostró que CS promueve la proliferación celular y mejora la adhesión celular así como la diferenciación de las células osteogénicas.

Finalmente, un estudio reciente de Pecchi et al demuestra que en un modelo de osteoblastos murinos estimulados mediante IL-1, CS fue capaz de disminuir la secreción de MMP-3 y PGE2, demostrando para CS mecanismos de acción comunes en hueso subcondral y cartílago⁷⁴.

No hay datos disponibles hasta la fecha acerca del efecto de CS sobre el hueso subcondral en modelos animales.

B. *Estudios en humanos.* El estudio de Wildi et al⁶⁴, ya mencionado anteriormente, evaluaron el efecto del CS sobre el hueso subcondral. Los autores midieron el impacto del tratamiento en el edema del hueso subcondral. Los autores observaron una disminución del edema óseo en el compartimento lateral de los pacientes con OA de la rodilla después de 12 meses de tratamiento.

Los datos relativos a CS y el hueso subcondral son prometedores, aunque el número de estudios es pequeño hasta la fecha. Se considera que el hueso subcondral es uno de los tejidos clave en la fisiopatología de la OA y, en consecuencia, una de las dianas terapéuticas para los tratamientos destinados a mejorar la OA (v. fig. 1 donde se resume el mecanismo de acción de CS en el cartílago y el hueso subcondral en la OA). Los escasos, pero importantes, datos disponibles con relación a la acción de CS sobre el hueso subcondral deben ser analizados con mayor profundidad y documentados in vitro, así como en pacientes con OA en futuros ensayos clínicos.

Conclusiones

Hay muchos argumentos a favor del efecto condroprotector de CS y, en cambio, disponemos de pocos datos en el momento actual que demuestren su efecto estructural sobre el hueso subcondral. Debido a su seguridad, incluso en pacientes con pluripatología y comorbilidad asociada, CS es una buena alternativa en el tratamiento de la OA. No sólo puede reducir los síntomas de la OA sino que es un buen candidato para ser clasificado como fármaco DMOAD. Probablemente, este efecto estructural se deba a su capacidad de inhibir los principales mecanismos de destrucción del cartílago articular y el hueso subcondral en combinación con sus efectos antiinflamatorios.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

- Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 2199-226.
- Lajeunesse D, Reiboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15:628-33.
- Radin ER, Paul IL, Rose RM. Pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet*. 1972;1:1395-6.
- Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nature*. 2011;7:43-9.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:229.
- Dekker J, Van Dijk GM, Veenhof C. Risk factors for functional decline in osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:520-4.
- Hochberg MC. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 Suppl 51:S120-4.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. 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.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:137-62.
- Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:1271-80.
- Volpi N. Advances in chondroitin sulfate analysis: application in physiological and pathological States of connective tissue and during pharmacological treatment of osteoarthritis. *Curr Pharm Des*. 2006;12:639-58.
- Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci*. 2007;96:3168-80.
- Malavaki CJ, Asimakopoulou AP, Lamari FN, Theocharis AD, Tzanakakis GN, Karanamos NK. Capillary electrophoresis for the quality control of chondroitin sulfates in raw materials and formulations. *Anal Biochem*. 2008;374:213-20.
- Barnhill JG, Fye CL, Williams DW, Reda DJ, Harris CL, Clegg DO. Chondroitin product selection for the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2006;46:14-24.
- Monfort J, Pelletier JP, García-Giralt N, Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:735-40.
- Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11:433-41.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:768-77.
- Volpi N, Maccari F. Chondroitin sulfate in normal human plasma is modified depending on the age. Its evaluation in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Clin Chim Acta*. 2006;370:196-200.
- Volpi N, Maccari F, Linhardt RJ. Quantitative capillary electrophoresis determination of oversulfated chondroitin sulfate as a contaminant in heparin preparations. *Anal Biochem*. 2009;388:140-5.
- Du Souich P, Verges J. Simple approach to predict the maximal effect elicited by a drug when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:5-9.
- Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:297-302.
- Volpi N. About oral absorption and human pharmacokinetics of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1104-5; author reply 6-7.
- Volpi N. High-performance liquid chromatography and on-line mass spectrometry detection for the analysis of chondroitin sulfates/hyaluronan disaccharides derivatized with 2-aminoacridone. *Anal Biochem*. 2010;397:12-23.
- Lequesne M. Symptomatic slow-action anti-arthritis agents: a new therapeutic concept? *Rev Rhum Ed Fr*. 1994;61:75-9.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:476-99.
- Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S19-21.
- Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3383-91.
- Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G. Efficacy and safety of piacledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010;29:659-70.

29. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1459-64.
30. Moller I, Pérez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C, et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S32-40.
31. Schwartz NB, Dorfman A. Stimulation of chondroitin sulfate proteoglycan production by chondrocytes in monolayer. *Connect Tissue Res*. 1975;3:115-22.
32. Uebelhart D, Knols R, De Bruin ED, Verbruggen G. Treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate. *Adv Pharmacol*. 2006;53:523-39.
33. Uebelhart D, Knols R, De Bruin ED, Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent. *Adv Pharmacol*. 2006;53:475-88.
34. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl J Med*. 2006;354:795-808.
35. Watanabe Y, Takeuchi K, Higa Onaga S, Sato M, Tsujita M, Abe M, et al. Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 is required for normal cartilage development. *Biochem J*. 2010;432:47-55.
36. Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:387-94.
37. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, Heroux L, Trudeau LE, Deblois D, et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;102:59-65.
38. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31:71-6.
39. Chan PS, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *Am J Vet Res*. 2005;66:1870-6.
40. Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synovocytes. A role in osteoarthritis. *J Clin Invest*. 1996;97:2011-9.
41. Tardif G, Pelletier JP, Dupuis M, Geng C, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Collagenase 3 production by human osteoarthritic chondrocytes in response to growth factors and cytokines is a function of the physiologic state of the cells. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1147-58.
42. Wang L, Wang J, Almqvist KF, Veys EM, Verbruggen G. Influence of polysulphated polysaccharides and hydrocortisone on the extracellular matrix metabolism of human articular chondrocytes in vitro. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:669-76.
43. Homandberg GA, Guo D, Ray LM, Ding L. Mixtures of glucosamine and chondroitin sulfate reverse fibronectin fragment mediated damage to cartilage more effectively than either agent alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:793-806.
44. Glasson SS, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma HL, et al. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature*. 2005;434:644-8.
45. Stanton H, Rogerson FM, East CJ, Golub SB, Lawlor KE, Meeker CT, et al. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature*. 2005;434:648-52.
46. Imada K, Oka H, Kawasaki D, Miura N, Sato T, Ito A. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2010;33:410-4.
47. David-Raoudi M, Deschrevel B, Leclercq S, Galera P, Boumediene K, Pujol JP. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synovocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt. *Arthritis Rheum*. 2009;60:760-70.
48. Bian L, Kaplun M, Williams DY, Xu D, Ateshian GA, Hung CT. Influence of chondroitin sulfate on the biochemical, mechanical and frictional properties of cartilage explants in long-term culture. *J Biomech*. 2009;42:286-90.
49. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernández-Puente P, Mateos J, Montell E, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R138.
50. Chou MM, Vergnolle N, McDougall JJ, Wallace JL, Marty S, Teskey V, et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:255-62.
51. Omata T, Itokazu Y, Inoue N, Segawa Y. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittel-Forschung*. 2000;50:148-53.
52. Campo GM, Avenoso A, Campo S, Ferlazzo AM, Altavilla D, Calatroni A. Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R122-31.
53. Bauerova K, Ponist S, Kuncirova V, Mihalova D, Paulovicova E, Volpi N. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1373-9.
54. Cho SY, Sim JS, Jeong CS, Chang SY, Choi DW, Toida T, et al. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharmac Bull*. 2004;27:47-51.
55. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Calatroni A. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF-kB translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:1474-83.
56. Herrero-Beaumont G, Marcos ME, Sánchez-Pernaute O, Granados R, Ortega L, Montell E, et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis. *Br J Pharmacol*. 2008;154:843-51.
57. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011;19:299-306.
58. Taniguchi S, Ryu J, Seki M, Sumino T, Tokuhashi Y, Esumi M. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2011;30:673-8.
59. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:779-86.
60. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:524-33.
61. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010;30:357-63.
62. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S28-31.
63. Hochberg MC, Clegg DO. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S22-4.
64. Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:982-9.
65. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1303-8.
66. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3183-91.
67. Kwan Tat S, Amiable N, Pelletier JP, Boileau C, Lajeunesse D, Duval N, et al. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1482-90.
68. Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier JP. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S7-11.
69. Kwan Tat S, Pelletier JP, Lajeunesse D, Fahmi H, Lavigne M, Martel-Pelletier J. The differential expression of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts is an indicator of the metabolic state of these disease cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:295-304.
70. Couchourel D, Aubry I, Delalandre A, Lavigne M, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Altered mineralization of human osteoarthritic osteoblasts is attributable to abnormal type I collagen production. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1438-50.
71. Tat SK, Pelletier JP, Velasco CR, Padriens M, Martel-Pelletier J. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? *Keio J Med*. 2009;58:29-40.
72. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R117.
73. Vandrovova M, Douglas T, Hauk D, Grossner-Schreiber B, Wiltfang J, Bacakova L, et al. Influence of collagen and chondroitin sulfate (CS) coatings on poly-(lactide-co-glycolide) (PLGA) on MG 63 osteoblast-like cells. *Physiol Res*. 2011;60:797-813.
74. Pecchi E, Priam S, Mladenovic Z, Gosset M, Saurel AS, Aguilar L, et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E(2) and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1β-stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:127-35.