
OSTEOARTHRITIS and CARTILAGE

Eficacia y tolerabilidad de condroitín sulfato 1200mg/día vs 3 x 400 mg/día vs placebo

POR PIERRE BOURGEOIS*, GÉRARD CHALES†, JOËL DEHAIS‡, BERNARD DELCAMBRE§,
JEAN-LOUIS KUNTZ//, AND SYLVIE ROZENBERG*

*Departamento de Reumatología, La Pitié Salpêtrière Hospital, París; †Departamento de Reumatología, South Hospital, Rennes; ‡Departamento de Reumatología, Pellegrin-Tondu hospital, Bordeaux; §Departamento de Reumatología, B Hospital, Lille; y //Departamento de Reumatología, Hautepierre Hospital, Estrasburgo, Francia.

Resumen

Este estudio controlado, aleatorio y a doble ciego se llevó a cabo para comparar la eficacia y la tolerabilidad de 1200 mg/día de gel de condroitín sulfato por vía oral (CS, Condrosulf®, IBSA, Lugano, CH) con cápsulas de CS de 3 x 400 mg/día y con placebo, en pacientes con artrosis de la rodilla mono o bilateral (puntuación radiográfica de grado I al III por la escala Kellgren y Lawrence). Un total de 127 pacientes (40 de los cuales fueron tratados con 1200 mg/día de CS, 43 con 3x 400 mg/día de CS y 44 con placebo) fueron incluidos en el análisis estadístico de este estudio de 3 meses de tratamiento. En los grupos de CS, el índice Lequesne y el dolor articular espontáneo (EAV) mostraron una reducción significativa de los síntomas clínicos ($P < 0.01$ para ambos parámetros), mientras que sólo se observó una ligera reducción en el grupo placebo ($P = ns$ para el Índice Lequesne y $P < 0.05$ para EAV). Las valoraciones globales de eficacia de médicos y pacientes estuvieron significativamente a favor de los grupos de CS ($P < 0.01$). El tratamiento llevado a cabo con las tres formulaciones fue muy bien tolerado.

En conclusión, estos resultados indican que el CS favorece la mejora de los síntomas subjetivos aumentando la movilidad articular. Una consideración adicional es que la eficacia de 1200 mg de CS como única dosis diaria no difiere de la dosis diaria de 3 x 400 mg de CS en ninguno de los parámetros clínicos que se consideraron.

Palabras clave: Condroitín sulfato, Artrosis de la rodilla, Índice Lequesne

Motivo del estudio

El condroitín sulfato (Condrosulf®, IBSA, Lugano, Suiza) administrado en cantidades de 1200 mg divididas en tres dosis diarias se ha convertido en el tratamiento terapéutico ineludible de los reumatólogos franceses. Si la cantidad de medicamento activo pudiera absorberse tras la administración de una única dosis diaria, ello mejoraría la respuesta del paciente.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio fue corroborar la eficacia y tolerabilidad de

una nueva presentación del condroitín sulfato 4&6, en sobres de gel oral de 1200 mg (CS 1200) como única dosis diaria, frente a las tres dosis de condroitín sulfato CS 4&6 en cápsulas de 400 mg (CS 3 x 400) y frente al placebo (PBO).

Métodos

Éste fue un ensayo clínico en fase III de tres meses de duración, aleatorizado, a doble ciego y doble *dummy*, en grupos paralelos. Los grupos de estudio eran de aprox. 40 pacientes (grupo CS 1200, grupo CS 3 x 400 y grupo placebo).

Tabla I
Características de los pacientes

| | CS 1200 1200 mg/día de gel oral de condroitín sulfato | CS 3x 400 3 x 400 mg/día de cápsulas de condroitín sulfato | PBO Placebo | Valor P |
|---------------------------|--|---|----------------|---------|
| Nº de pacientes al inicio | 40 | 43 | 44 | |
| Hombres / Mujeres | 16/26 | 8/34 | 7/37 | 0.09 |
| Edad (media ± D.E.) | 63 ± 11 | 63 ± 9 | 64 ± 8 | 0.7 |
| Peso (media ± D.E.) | 76 ± 14 | 72 ± 13 | 78 ± 16 | 0.9 |

PACIENTES

Se admitieron para dicho estudio, pacientes ambulatorios de ambos sexos, de edad > 45, con artrosis de la rodilla fémoro-tibial, interna o externa (según los criterios de Altman, ACR) unilateral o bilateral, de grados I al III (que implican la conservación de espacio articular) y que requerían la administración diaria y regular de uno de los AINEs autorizados durante al menos un mes antes del estudio.

Aquellos pacientes con úlcera gastroduodenal péptica, disfunción renal o enfermedades orgánicas severas, así como las mujeres embarazadas o en período de lactación fueron excluidos del estudio.

Durante el estudio podían administrarse medicaciones para otras enfermedades concomitantes con la excepción de SYSADOA, esteroides (orales o parenterales) o terapias óseas (fluoruro, bifosfonatos, calcitonina y sustitución hormonal).

Todos los pacientes dieron por escrito su consentimiento a participar en el estudio, que se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus subsiguientes enmiendas.

MEDICACIÓN A ESTUDIAR, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para mantener las condiciones de doble ciego del estudio, los 1200 mg de gel oral de condroitín sulfato CS 4&6 (CS

1200) y los 1200 mg de gel oral de placebo se presentaban en sobres idénticos, así como las cápsulas de 400 mg de condroitín sulfato CS 4&6 (CS 3 x 400) y las cápsulas de placebo.

Durante los tres meses del estudio, los pacientes asignados al grupo CS 1200 tomaron un sobre de 1200 mg de gel oral de CS y una cápsula de placebo por la mañana, después una cápsula de placebo al mediodía y otra por la noche.

Los pacientes asignados al grupo CS 3 x 400 tomaron un sobre de gel oral de placebo y una cápsula de 400 mg de CS por la mañana, una cápsula de 400 mg de CS al mediodía y una cápsula de 400 mg de CS por la noche.

Los pacientes asignados al grupo placebo tomaron un sobre de gel oral de placebo y una cápsula de placebo por la mañana, una cápsula al mediodía y otra por la noche.

Durante los tres meses del estudio, los pacientes podían tomar AINEs autorizados si era necesario y se registró su consumo diario. El consumo de AINEs se calculó de manera arbitraria como equivalente de Diclofenaco, considerando que 150 mg de Diclofenaco equivalían a 900 mg de Alminoprofeno, 400 mg de Etodolac, 300 mg de Flurbiprofeno, 2400 mg de Ibuprofeno, 100 mg de Indometacina, 300 mg de Ketoprofeno, 1000 mg de Naproxeno, 20 mg de Piroxicam, 1100 mg de Naproxeno sódico y 20 mg de Tenoxicam.

Tabla II
Estado clínico de la artrosis de rodilla en 127 pacientes al inicio del estudio

| Parámetros de evaluación | CS 1200 (n = 40) | CS 3 x 400 (n = 43) | Placebo (n = 44) | Valor P |
|---------------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|---------|
| <i>Lequesne</i> | | | | |
| Valores medios (D.E.) | 11 (3) | 10 (3) | 10 (3) | 0.7 |
| Valores medios (min-max) | 11 (4.5-18.5) | 10 (5-16) | 10 (5-18) | |
| <i>EAV (mm)</i> | | | | |
| Valores medios (D.E.) | 58 (13) | 54 (12) | 56 (13) | 0.7 |
| Valores medios (min-max) | 61 (30-80) | 55 (30-80) | 56 (30-80) | |
| derecha | 13 | 14 | 16 | |
| izquierda | 9 | 13 | 10 | 0.9 |
| bilateral | 18 | 16 | 18 | |
| <i>Sintomático desde (años)</i> | | | | |
| Valores medios (D.E.) | | | | |
| derecha | 6 (5) | 4 (4) | 6 (5) | 0.3 |
| izquierda | 5 (5) | 5 (4) | 6 (5) | 0.7 |
| Valores medios (min-max) | | | | |
| derecha | 4 (0.7-25) | 3 (1-5) | 5 (1-20) | |
| izquierda | 3 (0.7-25) | 5 (1-15) | 4 (1-20) | |

Programa de visitas y evaluaciones

La duración del tratamiento prevista por el protocolo era de 3 meses (91 días) durante los cuales se fijaron 4 visitas: el día 0 (D0, inclusión), D14, D42 y D91. Los criterios de evaluación de la eficacia eran:

- Criterio principal:
 - Índice Lequesne algo funcional
- Criterios secundarios:
 - dolor espontáneo en una escala analógica visual (EAV) de 100 mm
 - consumo de AINEs autorizados durante el tratamiento, calculados como equivalentes de Diclofenaco (ver “Pruebas de medicamentos, dosis y administración”)
 - valoración global del médico y del paciente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Comparación entre grupos:

La comparación entre los grupos incluidos se verificó utilizando el

test no paramétrico de Kuskall-Wallis para la comparación de los tres grupos según las variables cuantitativas y el test de Ji al cuadrado de heterogeneidad para las variables cualitativas.

2. Criterios de eficacia y tolerabilidad: La investigación de la eficacia y la tolerancia se realizó en todos los

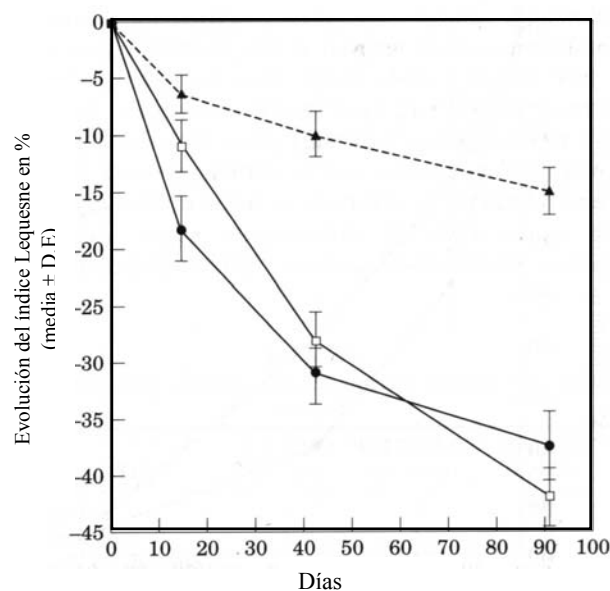


FIG. 1 Evolución del Índice Lequesne en % (media ± D.E.)

●- = CS 1200; -□- = CS 3 x 400; --▲-- = PBO

Tabla III
Valores registrados en el parámetro “Índice Lequesne algo-funcional” en los D0, D14, D42 y D91 en los distintos grupos de tratamiento

| Índice Lequesne algo-funcional | CS 1200 (n=40) | CS 3 x 400 (n = 43) | Placebo (n = 44) | Valor P (Test Wilcoxon) |
|--------------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|
| D0 valores medios (D.E.) | 11(3) | 10 (3) | 10 (3) | 0.5 |
| valores medios (min-max) | 11 (4.5 – 18.5) | 10 (5-16) | 10 (5-18) | |
| D14 valores medios (D.E.) | 9 (3) | 9 (3) | 10 (3) | 0.4 |
| valores medios (min-max) | 9 (1-14) | 9 (5-16) | 10 (2.5 –17) | |
| D42 valores medios (D.E.) | 7 (3) | 7 (2) | 9 (3) | 0.0005 |
| valores medios (min-max) | 7 (0.5 – 14) | 7 (2-13) | 9 (2.5 –18) | |
| D91 valores medios (D.E.) | 6 (3) | 6 (3) | 9 (4) | 0.0001 |
| valores medios (min-max) | 6 (1-12) | 6 (1-13) | 9 (2.5-19) | |

Tabla IV
Valores EAV en los D0, D14, D42 y D91 en los tres grupos de tratamiento

| EAV del dolor (mm) | CS 1200 (n=40) | CS 3 x 400 (n = 43) | Placebo (n = 44) | Valor P (Test Wilcoxon) |
|---------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|
| D0 valores medios (D.E.) | 58 (13) | 54 (12) | 56 (13) | 0.4 |
| valores medios (min-max) | 61 (30-80) | 55 (30-80) | 56 (30-80) | |
| D14 valores medios (D.E.) | 44 (19) | 47 (16) | 52 (16) | 0.1 |
| valores medios (min-max) | 45 (5-76) | 49 (6-90) | 50 (20-83) | |
| D42 valores medios (D.E.) | 35 (17) | 37(18) | 50 (18) | 0.0009 |
| valores medios (min-max) | 37 (5-78) | 41 (1-76) | 50 (2-87) | |
| D91 valores medios (D.E.) | 29 (16) | 28 (19) | 45 (19) | 0.0001 |
| valores medios (min-max) | 26 (5-60) | 26 (0-70) | 48 (0-80) | |

pacientes incluidos teniendo en cuenta el último valor conocido. Se habían realizado las siguientes comparaciones:

- Condrosulf 1200mg /día vs placebo
- Condrosulf 3 x 400 mg/día vs placebo

Se llevó a cabo una comparación entre la evolución del Índice Lequesne, la escala analógica visual y el consumo de AINEs, entre el día 0 y el 91, o entre el día 0 y el último valor conocido, con un test no paramétrico según la respuesta progresiva de cada paciente.

Se hizo una comparación de la evolución del grado de tolerancia entre el día 0 y el 91, o entre el día 0 y el último valor conocido, con el test de Ji al cuadrado de Mantel-Haenzsel sobre el valor de puntuación del día 0.

La evolución durante el período de estos criterios de valoración se comparó con los análisis de la variancia de movimientos repetidos en las variables clasificadas. Además, dentro de cada uno de los tres grupos se probó la

significancia estadística de la evolución durante el período de los criterios de valoración mediante el test de Wilcoxon para las comparaciones pareadas.

Resultados

Un total de 127 pacientes, 40 de los cuales fueron tratados con CS 1200, 43 con CS 3 x 400 y 44 con placebo, fueron incluidos para este estudio (Tabla I). Los tres grupos estaban bien equilibrados según sexo, edad, peso y altura.

El estadio clínico de la artrosis de rodilla era comparable en los tres grupos de tratamiento (Tabla II).

ÍNDICE LEQUESNE

La puntuación del Índice Lequesne disminuyó en los tres grupos desde el D0 al D91 (Tabla III). La reducción del índice fue constante en los dos grupos de CS entre el D0 y el D91, cerca de un 40-45% de su valor inicial, mientras que

en el grupo PBO fue aproximadamente de un 10% de su valor inicial (Fig.1).

Estadísticamente, la reducción en el D91 fue significativamente mayor en los dos grupos de CS que en el grupo PBO ($P < 0.0001$), ya fue significativa el D14 para el grupo CS 1200 ($P < 0.05$) y todavía más significativa el D42 para el grupo CS 3 x 400 ($P < 0.001$). No hubo ninguna diferencia significativa entre los dos grupos CS en este criterio.

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (EAV)

La Tabla IV muestra los niveles de dolor medidos por escala analógica visual (EAV) en los tres grupos durante las cuatro visitas. La disminución en la EAV fue constante entre el D0 y el D91 para los dos grupos tratados con CS, mientras que se limitó a los primeros 14 días para los pacientes tratados con PBO (Fig. 2); medida en milímetros, la media de la reducción en la EAV fue casi la misma para los dos grupos de CS (29 y 26 mm respectivamente), pero un poco más rápida para el grupo de CS 1200, mientras que la media de reducción en la EAV para el grupo PBO fue de sólo 10 mm.

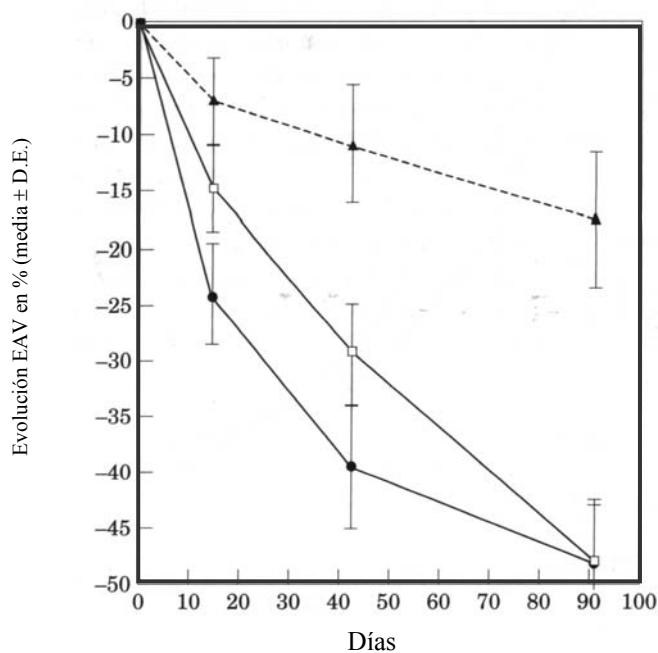


FIG. 2. Evolución EAV en % (media ± D.E.)

-●- = CS 1200; -□- = CS 3 x 400; --▲-- = PBO

Estadísticamente, en el D91, esta reducción fue mayor que en el grupo PBO (grupo CS 1200 $P < 0.0001$, grupo CS 3 x 400, $P < 0.0005$). Se alcanzaron valores significativos a partir del D14 para el CS 1200 ($P < 0.01$) y a partir del D42 para el grupo CS 3 x 400 ($P < 0.005$).

CONSUMO DIARIO AUTORIZADO DE AINES

La reducción del consumo de los AINEs autorizados fue un parámetro de evaluación de la eficacia del tratamiento. Medida en equivalentes de diclofenaco, la reducción entre el D0 y el D91 fue de 58 mg en el grupo tratado con CS 1200, de 56 mg en el grupo tratado con CS 3 x 400, y de 34 mg en el grupo PBO. Todas estas reducciones son significativas.

La comparación estadística entre los grupos muestra que la reducción del consumo diario de AINEs autorizados fue mayor en los pacientes tratados con CS 1200 y CS 3 x 400 que en los que recibieron PBO (CS 1200 vs PBO: $P < 0.06$, CS 3 x 400 vs PBO: $P < 0.08$).

No hubo ninguna diferencia significativa en el consumo de AINEs entre los dos grupos CS en los D14, D42 y D91.

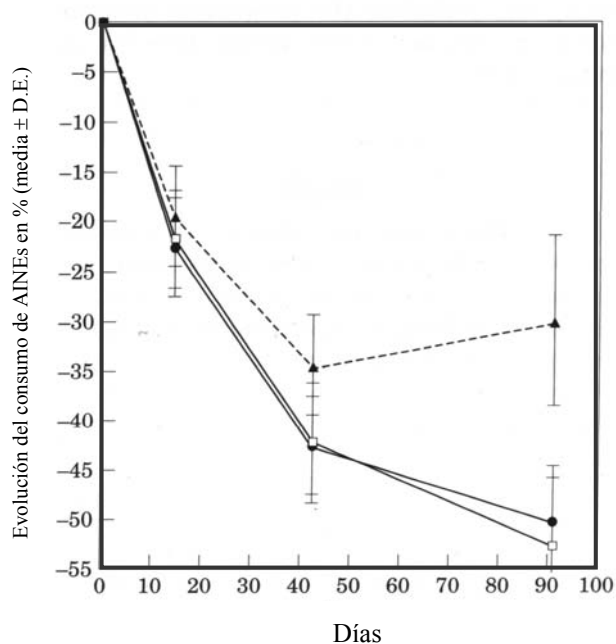


FIG. 3. Evolución del consumo de AINEs en % (media ± D.E.)

-●- = CS 1200; -□- = CS 3 x 400; --▲-- = PBO

Tabla V
Criterios de eficacia expresados en porcentajes por médicos y pacientes

| | Médicos | | | | Pacientes | | | |
|--------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|
| | D42 | | D91 | | D 42 | | D91 | |
| | pobre-regular | bueno-muy bueno | pobre-regular | bueno-muy bueno | pobre-regular | bueno-muy bueno | pobre-regular | bueno-muy bueno |
| CS 1200 (n=40) | 32 | 68 | 31 | 69 | 32 | 68 | 29 | 71 |
| CS 3 x 400 (n= 43) | 40 | 60 | 29 | 71 | 33 | 67 | 34 | 66 |
| PBO (n= 44) | 64 | 36 | 66 | 34 | 62 | 38 | 66 | 34 |

La Figura 3 representa la evolución del porcentaje del consumo de AINE.

VALORACIÓN GLOBAL DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

La eficacia del tratamiento ha sido valorada por el médico y el paciente según una escala verbal de cuatro puntos: ninguna, mediocre, buena y muy buena.

La concordancia de opiniones entre médicos y pacientes fue muy buena; sus valoraciones se describen en la Tabla V.

Hay una diferencia significativa entre los tratamientos de condroitín sulfato (CS 1200 y CS 3 x 400) y el placebo: en el D42 $P < 0.05$, y en el D91 $P < 0.01$.

Por otra parte, no hay ninguna diferencia en la eficacia de los tratamientos de CS 1200 y CS 3 x 400, ni en el D42 ni en el D91.

VALORACIÓN GLOBAL DE LA TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO

La tolerabilidad de los tres tratamientos, juzgada tanto por el médico como por el paciente, fue muy buena.

EFFECTOS ADVERSOS (EAs) DEL MEDICAMENTO

Se registraron efectos adversos en 28 casos (Tabla VI). En su mayoría fueron problemas digestivos: 21 casos, 10 de los cuales pertenecían al grupo placebo y presentaron gastralgia, náusea, estómago hinchado, vómitos, diarreas

(que en la mayoría de los casos desaparecían espontáneamente o se resolvían con tratamiento sintomático clásico). Éstos llevaron a la suspensión del tratamiento en 6 casos (uno en CS 1200, 2 en CS 3 x 400 y 3 en PBO). Algunas manifestaciones cutáneas, cuatro en total de prurito o erupción pruriginosa, provocaron la abstención de 2 pacientes. Otros EAs, como edema de tobillo, extrasístoles y caída del cabello fueron registrados en 3 pacientes.

Tabla VI
Efectos adversos producidos durante el periodo de estudio

| Tipo de EA | CS 1200 (n = 40) | CS 3 x 400 (n = 43) | Placebo (n = 44) |
|-------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Digestivo | 4 | 7 | 10 |
| Cutáneo | 1 | 1 | 2 |
| Edema del tobillo | 0 | 1 | 2 |
| Caída de cabello | 1 | 0 | 0 |
| Extrasístoles | 0 | 1 | 0 |
| Total | 6 | 10 | 12 |

Discusión

Los resultados de diversos ensayos clínicos previos, que evidenciaban la acción retardada y prolongada [4, 6] de los efectos de condroitín sulfato 4&6 más allá del final del estudio, sugerían fuertemente que tomar el medicamento en una única dosis diaria de 1200 mg tendría una eficacia similar a la de las tres dosis de 400 mg. Esta hipótesis fue confirmada en el estudio. También se ha

probado la buena tolerabilidad del gel oral de CS: sólo se registraron efectos adversos en 28 casos. El número de EAs fue menor en el grupo CS 1200 (6 casos) que en el grupo CS 3 x 400 (10 casos) y que en el grupo PBO (12 casos); la mayoría de los EAs parecían estar relacionados con el tratamiento asociado con AINEs, a menudo responsable de este tipo de efectos.

Los tres EAs: “edema de tobillo”, “extrasístoles” y “caída del cabello”, se consideraron remotos o sin relación con el tratamiento.

Conclusiones

Los resultados de este estudio clínico comparativo, a doble ciego, con placebo, confirman la eficacia progresiva de condroitín sulfato CS 4&6 sobre la sintomatología dolorosa subjetiva y la movilidad articular de pacientes con artrosis de rodilla. Además, demuestra que el CS 4&6 posee la misma actividad ya se administre en forma de gel oral tomando 1200 mg como dosis única diaria o en forma de cápsulas de 400 mg tomadas tres veces al día.

El consumo concomitante de AINEs fue uno de los parámetros analizados: éste disminuyó de manera significativa en los pacientes tratados con condroitín sulfato en comparación con los que recibieron placebo, suponiendo una ventaja económica en el tratamiento de los pacientes artrósicos. La tolerabilidad de las dos formas galénicas de CS

estudiadas y la del placebo fue muy buena.

Referencias

1. L'Hirondel JL, Blotman F, Loyau G. Etude Clinique à double insu du sulfite de chondroïtine per os versus placebo dans la gonarthrose fémorotibiale. *Litera Rheum* 1992; 14:77-84
2. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Ostoarth Cart* 1998.
3. Conrozier T, Vignon E. Effet du sulfate de chondroïtine dans le traitement de l'arthrose de la hanche. Etude en double aveugle versus placebo. *Litera Rheum* 1992; 14: 69-75.
4. Gross D. Orale Chondroitinsulfat-medikation zur Behandlung von Arthrosen. *Ther Woche* 1983; 33: 4238-44.
5. Osterwalder A, Müller G, Frick E, Nisoli M, Bianchetti M. Femoropatellare Chondropathie. *Der Informierte Arzt / Gazette Médicale* 1990; 7: 687-90.
6. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheum* 1996; 23 (8): 1385-91.