

---

# OSTEOARTHRITIS and CARTILAGE

---

## Eficacia y tolerabilidad de condroitín sulfato oral como medicamento de acción sintomática lenta (SYSADOA) en el tratamiento de la artrosis de rodilla

POR LÁSZLÓ BUCSI\* Y GYULA POÓR†

\*Departamento de Ortopedia, Universidad de Medicina de Semmelweis, Budapest, Hungría; e †Instituto Nacional de Reumatología y Fisioterapia de Budapest (ORFI), Hungría.

### Resumen

Diversos pacientes con artrosis de rodilla fueron tratados con condroitín sulfato (CS, Condrosulf®, IBSA, Lugano, CH) en un estudio aleatorio, a doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en dos centros.

La eficacia y tolerabilidad de cápsulas orales de 2 x 400 mg/día de CS frente al placebo fue estudiada durante un período de seis meses. Se incluyeron para el estudio pacientes con artrosis de rodilla idiopática o clínicamente sintomática, de grado radiológico I-III en la escala Kellgren y Lawrence. Se realizaron controles clínicos en los meses 0, 1, 3 y 6.

Ochenta pacientes completaron el período de tratamiento de 6 meses. El Índice Lequesne y el dolor articular espontáneo (EAV) disminuyeron de forma constante en el grupo CS; por el contrario, se registraron ligeras variaciones en el grupo placebo. El tiempo de ejercicio, definido como el tiempo mínimo para realizar un paseo de 20 metros, mostró una reducción constante estadísticamente significativa únicamente en el grupo CS. ANOVA con medidas repetidas, mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo CS para estos tres parámetros. Durante el estudio, los pacientes que pertenecían al grupo placebo registraron un mayor consumo de paracetamol, pero este consumo no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. Los criterios de eficacia fueron significativos a favor del grupo CS. Ambos tratamientos fueron muy bien tolerados. Todos estos resultados sugieren firmemente que el condroitín sulfato tiene una acción sintomática lenta en la artrosis de la rodilla.

Palabras clave: Condroitín sulfato, Artrosis de la rodilla, SYSADOA

### Introducción

Las rodillas artrósicas podían tratarse o bien de forma conservadora, incluyendo posibilidades físicas y farmacológicas, o quirúrgicamente. Durante mucho tiempo los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos eran la única solución para el tratamiento farmacológico de estas enfermedades, pero gracias a investigaciones recientes, el concepto actual está cambiando. Según Lequesne [1] las posibilidades farmacológicas para el tratamiento de los pacientes artrósicos se dividen en tres categorías:

1. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos;
2. Medicamentos de acción sintomática lenta para la artrosis (SYSADOA);
3. Agentes condroprotectores o verdaderos modificadores de la enfermedad (todavía no disponibles).

El objetivo de este estudio fue determinar si 800 mg de condroitín sulfato oral (CS, Condrosulf®, IBSA, Lugano, CH) (SYSADOA), administrados durante 6 meses, constituían un tratamiento efectivo para la artrosis de rodilla.

Tabla I  
Características de los pacientes

Grupo	CS (n = 39)	PBO (n=46)	valores P
Edad (m ± D.E.)	60.6 ± 9.6	59.4 ± 9.0	0.0557*
rango	41÷83	39 ÷ 74	
Sexo (M/F)	17 / 22	17 / 29	0.0657†
Peso en kg (m ± D.E.)	83.4 ± 13.9	80.2 ± 16.1	0.0343*
rango	57 ÷ 115	51 ÷ 110	
Altura en cm (m ± D.E.)	169 ± 9	166 ± 9	0.126*
rango	154 ÷ 190	152 ÷ 194	

\* Prueba de la “t” de “student”

† Test exacto de Fisher

### Diseño del estudio

Éste fue un estudio aleatorio, a doble ciego controlado con placebo, realizado en dos centros, con al menos 80 pacientes afectados de artrosis de rodilla [2]. Se llevó a cabo desde septiembre de 1995 hasta septiembre de 1996 en Hungría, Budapest.

### Materiales y métodos

Se incluyeron para el estudio pacientes hospitalizados o pacientes externos con artrosis de rodilla idiopática de más de 6 meses y que presentaban grado radiológico de I-III en la escala Kellgren y Lawrence [2-3].

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que padecían otras enfermedades inflamatorias o condiciones sistémicas que afectaban o podían involucrar a las articulaciones, así como los pacientes con artrosis de rodilla secundaria [3].

El condroitín sulfato y el placebo fueron administrados del mismo modo, con la misma dosis (800 mg/día) durante un período de 6 meses.

Los siguientes parámetros de evaluación clínica se registraron al inicio del estudio y después en los meses 1, 3 y 6 (final del estudio):

- *El dolor articular espontáneo* fue evaluado considerando el dolor durante la actividad física diaria. La intensidad del dolor fue juzgada por el paciente mediante una Escala Analógica Visual (EAV) de 100mm [4].
- *El consumo de paracetamol* [5]. En caso de dolor, los pacientes podían tomar paracetamol si lo requerían. El consumo se registró como número total de pastillas tomadas durante el período del estudio.
- *La capacidad locomotriz*, midiendo el tiempo de paseo [6]. El tiempo requerido para realizar un paseo de 20m en suelo llano se midió en cada visita.

Tabla II  
Puntuación radiológica en la escala Kellgren y Lawrence

Valor radiográfico	Femorotibial Derecha (TD)		Femorotibial izquierda (TI)		Femoropatellar derecha (PD)		Femoropatellar izquierda (PI)	
	CS (n = 39)	PBO (n = 46)	CS (n=39)	PBO (n=46)	CS (n=39)	PBO (n= 46)	CS (n=39)	PBO (n=46)
0	11	5	7	11	35	43	34	45
I	10	12	10	10	2	2	2	1
II	14	20	19	17	1	1	3	0
III	4	9	3	8	1	0	0	0
Test Ji al cuadrado	P = 0.181		P = 0.438		P = 0.740		P = 0.115	

- *El Índice Lequesne*, resumiendo los parámetros algofuncionales que concernían al dolor, la distancia máxima de recorrido, la incomodidad en los movimientos diarios (puntuación del 0 al 24), mostrando la evolución exacta del dolor [5].
- *La valoración global de la eficacia y la tolerabilidad* de los pacientes y médicos [7, 8]. La eficacia global del tratamiento se valoró el sexto mes por parte del investigador y el paciente, utilizando una escala de 4 puntos: excelente = 3, bueno = 2, regular = 1, pobre = 0.

El análisis estadístico de estos resultados lo realizó un Instituto de Bioestadística independiente (IBIS Informatica S.r.l., Milan, Italia) con Software Estadístico BMDP. Se utilizó un análisis de variancia con medidas repetidas y comparaciones múltiples según el test Bonferroni para las variables paramétricas. Las variables no paramétricas y las que no estaban distribuidas normalmente fueron analizadas con el test Mann-Whitney, mientras que el test Pearson Ji al cuadrado se utilizó para analizar el tipo categórico de la variable. En el caso de las tablas 2 x 2 se utilizó el test exacto de Fisher.

Todos los tests estadísticos fueron analizados a dos colas y sólo se consideraron como significativos los resultados con  $P < 0.05$ .

## Resultados

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Un total de 85 pacientes, de entre 39 y 83 años de edad, fueron incluidos en el análisis estadístico. (La proporción según sexo, edad, peso y altura se muestra en la Tabla I). Ochenta de ellos (36 condroitín sulfato, CS / 44 placebo, PBO) completaron el período de tratamiento de 6 meses, mientras que

cinco pacientes (tres CS + 2 PBO) abandonaron el estudio después de tres meses, tres de ellos (dos CS + uno PBO) no se presentaron al examen de seguimiento; uno (CS) padeció una severa infección viral, y uno (PBO) fue intervenido a causa de un tumor cerebral, ambos sin relación con el tratamiento. Los dos grupos eran estadísticamente homogéneos para la comparación.

La distribución de la puntuación radiológica femorotibial derecha (TD) o izquierda (TI) y femoropatelar derecha (PD) o izquierda (PI) al inicio del estudio se cita en la Tabla II. La homogeneidad entre los grupos de tratamiento se confirmó mediante el test Ji al cuadrado para cada zona analizada (TD, TI, PD, PI). Además, se calculó de manera arbitraria la puntuación radiológica total en la escala Kellgren y Lawrence para cada paciente del siguiente modo: Puntuación radiológica total = puntuación radiológica (TD + TI + PD + PI). La media de la puntuación radiológica total fue  $3.13 \pm 2.07$  para el grupo condroitín sulfato y  $3.30 \pm 1.41$  para el grupo placebo respectivamente.

Tabla III  
Distribución de las rodillas afectadas

	CS (n = 39)	PBO (n = 46)
Monolateral	17	16
Bilateral	22	30

Test exacto de Fisher:  $P = 0.504$

Se utilizó el test Mann-Whitney para comparar estos valores medios y no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos ( $P = 0.247$ )

Además, la distribución de las rodillas afectadas por artrosis monolateral o bilateral (Tabla III) tampoco mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos CS y PBO (Test exacto de Fisher:  $P = 0.504$ ).

## DOLOR ARTICULAR ESPONTÁNEO (EAV)

El grado de dolor articular espontáneo medido por la EAV de Huskisson [4] mostró una reducción significativa constante del dolor espontáneo en el grupo CS, pero no en el PBO. Ambos grupos eran homogéneos al inicio (ANOVA:  $P = ns$ ). Tras un mes de tratamiento hubo una disminución del 23% del dolor en el grupo CS en comparación con el 12% en el grupo PBO. Esta diferencia incrementó durante el tercer mes con una disminución global en el grupo CS del 36% frente al 7% en el grupo PBO. Al final del estudio la reducción del dolor fue del 43% en el grupo CS frente al 3% en el grupo PBO. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa a favor del grupo CS a partir del mes 3 (ANOVA con medidas repetidas y comparaciones múltiples según el test Bonferroni:  $P < 0.01$ ) (Tabla IV y Fig.1).

## CONSUMO DE PARACETAMOL

Durante el estudio de 6 meses, los pacientes que pertenecían al grupo PBO registraron un mayor consumo de paracetamol que los del grupo CS, pero la diferencia entre grupos en momentos distintos no fue significativa estadísticamente (test Mann-Whitney:  $P = ns$ ). En la tabla IV se registran la media, la mediana y el rango del consumo de paracetamol. Dado que esta patología presentaba síntomas distintos según el paciente, la variedad en el consumo de paracetamol quedaba justificada.

## CAPACIDAD LOCOMOTRIZ - TIEMPO DE RECORRIDO

El tiempo de recorrido, definido como el tiempo mínimo para realizar un paseo de 20 metros en suelo llano, mostró una diferencia significativa entre los dos grupos a favor del CS en el mes 6 y únicamente se registró en el grupo CS una reducción constante estadísticamente significativa del tiempo de

recorrido. La Tabla IV recoge los resultados de ANOVA con medidas repetidas y comparaciones múltiples según el test Bonferroni.

## ÍNDICE LEQUESNE

El estatus funcional de los pacientes en sus vidas diarias fue evaluado utilizando el Índice Lequesne [5]. Este estudio clínico previó la inclusión de pacientes con artrosis de rodilla mono o bilateral y, si era posible, el Índice Lequesne se evaluaba arbitrariamente para cada rodilla afectada, derecha o izquierda, separadamente. Para empezar, la distribución de las puntuaciones del Índice Lequesne fue homogénea en los dos grupos sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (para las rodillas izquierdas: 12 en el grupo CS frente a 11.5 en el grupo PBO; para las rodillas derechas: 12.8 en el grupo CS vs 11.8 en el grupo PBO). En el grupo CS, el Índice Lequesne para ambas rodillas disminuyó constantemente sobre un 15, 24 y 37%, los meses 1, 3 y 6, respectivamente. Por el contrario, en el grupo PBO el Índice Lequesne mostró ligeras variaciones de puntuación. El análisis ANOVA fue estadísticamente significativo a favor del grupo CS para ambas rodillas (Tabla IV y Figs 2 y 3).

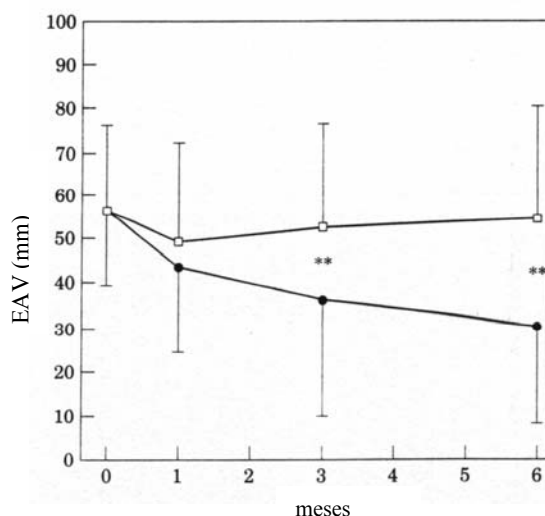


FIG. 1. EAV, dolor articular espontáneo (en mm). \*\* $P < 0.01$  (ANOVA con medidas repetidas y comparaciones múltiples según el test Bonferroni) —●— = CS; —□— = PBO

Tabla IV  
Resultados de eficacia (valores medios  $\pm$  D.E.) (CS: n=39; PBO: n = 46)

Parámetros de evaluación		Visitas de control (meses)				
		0	1	3	6	
EAV (mm)	CS	56 $\pm$ 17	43 $\pm$ 19 $\ddagger$	36 $\pm$ 26 $\ddagger$ **	32 $\pm$ 23 $\ddagger$ **	
	PBO	56 $\pm$ 20	49 $\pm$ 23	52 $\pm$ 24	55 $\pm$ 26	
Tiempo de recorrido (seg)	CS	25.3 $\pm$ 7.5	22.3 $\pm$ 6.5	23.2 $\pm$ 7.2 $\ddagger$	22.5 $\pm$ 6.8 $\ddagger$	
	PBO	25.1 $\pm$ 8.3	24.8 $\pm$ 8.2	24.5 $\pm$ 7.9	25.0 $\pm$ 7.9	
Índice Lequesne	Rodilla izquierda	CS	12.0 $\pm$ 3.7	10.2 $\pm$ 4.0 $\ddagger$	9.0 $\pm$ 4.5 $\ddagger$ *	7.6 $\pm$ 4.2 **
		PBO	11.5 $\pm$ 4.1	10.6 $\pm$ 4.2	10.7 $\pm$ 4.3	11.1 $\pm$ 4.6
	Rodilla izquierda	CS	12.8 $\pm$ 3.6	10.8 $\pm$ 3.8 $\ddagger$	9.9 $\pm$ 4.6 $\ddagger$	8.1 $\pm$ 4.7 $\ddagger$ **
		PBO	11.8 $\pm$ 3.9	10.9 $\pm$ 3.8	10.2 $\pm$ 4.0 $\ddagger$	10.3 $\pm$ 4.8
		Período de estudio (meses)				
			0-1	1-3	3-6	
Consumo mensual de paracetamol	CS	media $\pm$ D.E	7.6 $\pm$ 12.4	7.5 $\pm$ 10.7	5.6 $\pm$ 7.0	
		mediana	2	2.5	3	
		rango	0 $\div$ 48	0 $\div$ 51	0 $\div$ 25	
	PBO	media $\pm$ D.E	11.4 $\pm$ 22.5	10.8 $\pm$ 20.0	10.3 $\pm$ 12.7	
		mediana	5	4.5	5.5	
		rango	0 $\div$ 125	0 $\div$ 116	0 $\div$ 61	

ANOVA con medidas repetidas y múltiples comparaciones según el test Bonferroni:

Dentro del grupo (basal vs tiempo de control):  $\ddagger$  = P < 0.05;  $\ddagger\ddagger$  P < 0.01

Entre grupos: \* = P < 0.05; \*\* = P < 0.01

El test Mann-Whitney entre grupos se utilizó para la media del consumo mensual de paracetamol

#### VALORACIÓN DE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD GLOBALES

La valoración de mejora subjetiva del juicio de eficacia expresado por el médico tras el período de observación de 6 meses fue significativamente favorable para el grupo CS (Ji al cuadrado, P < 0.01). Un 36% de las valoraciones por parte del médico mostraron una eficacia global de 0 en el tratamiento con PBO frente a 8% en el grupo CS. Además, la valoración del médico fue calificada de “muy buena” en el 26% de los casos a favor del grupo CS y de “buena” en el 43%, mientras que en el grupo PBO sólo un 9% de los médicos calificó los resultados alcanzados de “muy buenos” y un 23% de “buenos”. El mismo criterio expresado por los pacientes también mostró una tendencia positiva a favor del grupo CS (Ji al cuadrado, P < 0.01). En el mes 6, un 26% de los pacientes

del grupo CS mostró resultados muy buenos, 40% buenos, 23% medios y un 11% expresó una ausencia de mejora.

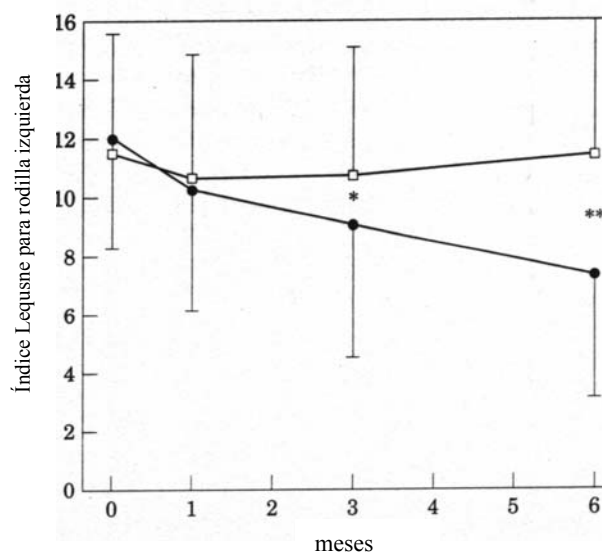


FIG.2. Índice Lequesne para rodilla izquierda (valores medios) \* P < 0.05, \*\* P < 0.01 (ANOVA con medidas repetidas y comparaciones múltiples según el test Bonferroni). —●— = CS; —□— = PBO

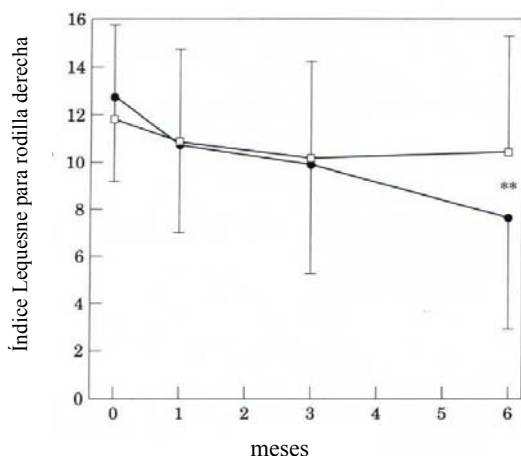


FIG.3. Índice Lequesne para rodilla derecha (valores medios) \*\*P<0.01 (ANOVA con medidas repetidas y múltiples comparaciones según el test de Bonferroni). -●- = CS; -□- = PBO

En contrapartida, un 18% de los pacientes del grupo PBO expresó resultados excelentes, 14% buenos y 29% medios, pero hubo una ausencia de mejoría en el 39% de los pacientes (Tabla V).

El juicio global de tolerabilidad del medicamento, expresado tanto por el médico como por los pacientes, fue excelente. Sólo un paciente del grupo PBO se quejó de síntomas gastrointestinales, tras un mes, probablemente relacionados con el tratamiento. La comparación entre los dos grupos después de un período de tratamiento de 6 meses no mostró ninguna diferencia significativa en términos de efectos secundarios clínicos. Además, la tolerabilidad biológica también fue excelente en ambos grupos.

### Conclusiones

Este estudio de 6 meses aleatorizado, a doble ciego controlado con placebo, realizado en dos centros, incluyendo 85 pacientes de ambos sexos, de entre 39-83 años de edad, afectados de gonartrosis, se diseñó para evaluar la eficacia clínica y tolerabilidad de la administración oral de 800 mg de condroitín sulfato. El estatus funcional de los pacientes en su vida diaria se evaluó mediante el Índice Lequesne. En el grupo de condroitín

sulfato, el Índice Lequesne disminuyó constantemente alrededor del 15, 24 y 37%, en los meses 1, 3 y 6, respectivamente. Por el contrario, en el grupo placebo el Índice Lequesne presentó ligeras variaciones de puntuación. Además, el tiempo de recorrido, definido como el tiempo mínimo para realizar un paseo de 20 metros en suelo llano, presentó una reducción constante del tiempo sólo en el grupo CS.

Considerando la remisión del dolor articular medido mediante EAV (Escala Analógica Visual de Huskisson) en el grupo CS, el menor consumo de paracetamol en este grupo y la excelente tolerabilidad del condroitín sulfato, puede afirmarse que el CS puede aliviar los síntomas de la A de manera segura mostrando una actividad antálgica. La excelente tolerabilidad del CS es de gran importancia, especialmente cuando se trata de estados clínicos crónicos como la artrosis, que requieren tratamientos prolongados o al menos ciclos de tratamiento periódicos.

Aun cuando el objetivo de este ensayo clínico fue el de probar únicamente la eficacia del CS en pacientes afectados de artrosis de la rodilla, de nuevo se calculó doblemente la estadística:

- considerando la severidad de las radiografías de los pacientes al inicio del estudio
- dividiendo los pacientes por artrosis monolateral o bilateral.

Ninguno de estos dos resultados estadísticos difirió de los obtenidos con los análisis recogidos anteriormente.

En conclusión, se han demostrado los efectos siguientes en relación con el grupo CS vs PBO:

- CS pudo reducir el dolor significativamente
- CS redujo significativamente el tiempo de recorrido
- CS redujo el Índice Lequesne significativamente

Tabla V  
Criterios globales de eficacia (%)

Grupos	Médico				Paciente			
	muy bueno	bueno	normal	pobre	muy bueno	bueno	normal	pobre
PBO	9	23	32	36	18	14	29	39
CS	26	43	23	8	26	40	23	11
Test Ji al cuadrado	P < 0.01				P < 0.01			

- Hubo una valoración de eficacia global significativamente positiva para el CS
- El criterio global de tolerabilidad fue excelente

Los resultados finales de este estudio demuestran que el condroitín sulfato administrado oralmente durante 6 meses con una dosis de 800/mg por día es un medicamento de acción sintomática lenta (SYSADOA) para los pacientes afectados de artrosis de rodilla, y que su eficacia parece ser independiente de la severidad radiológica de la patología y su localización (monolateral o bilateral).

### Agradecimientos

Los autores quieren expresar su gratitud a médicos y otros colegas por su apoyo y su participación en este estudio. El Professor Béla Gömör, Dr George Hittner, Dra. Ágnes Megyeri del Instituto Nacional de Reumatología y Fisioterapia de Budapest, Hungría, Professor Tibor Vizkelety, Dr András Vajda, Dra. Zsuzsanna Süth del Departamento de Ortopedia de la Universidad de Medicina de Semmelweis de Budapest, Hungría, y la Dra. Eleonora Tajana del Institut Biochimique SA Lugano, Suiza.

### Referencias

1. Lequesne M. Symptomatic slow-

acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev Rhum* 1994; 61:69-73.

2. Altman RD, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49.
3. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:494-502.
4. Huskisson EC. Assessment for clinical trials. *Clin Rheum Dis* 1976; 2(1):37-49.
5. Lequesne M. Indexes of severity for OA of the hip and the knee. *Scand J Rheumatol* 1987; 65 (suppl): 85-9.
6. Spiegel JS, Paulus HE, Ward NB, Spiegel TM, Leake B, Kane RL. What are we measuring? An examination of walk time and grip strength. *J Rheumatol* 1987; 14:80-6
7. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Duku E. Signal measurement strategies: are they feasible and do they offer any advantage in outcome measurement in OA? *Arthritis Rheum* 1990; 33(5): 739-45
8. Lequesne M. Comment évaluer l'évolution de l'arthrose à long-temps. *Rev Rhum* 1990; 57:25-31.