

# Un meta-análisis de condroitín sulfato en el tratamiento de la artrosis

BURKHARD F. LEEB, HARALD SCHWEITZER, KARIN MONTAG y JOSEF S. SMOLEN

**ABSTRACT:** *Objetivo:* Determinar la eficacia de condroitín sulfato (CS) en el tratamiento de la artrosis (A) basado en un meta-análisis de ensayos clínicos controlados.

*Métodos:* Tras realizar búsquedas por MEDLINE y EMBASE, se realizó un análisis de las publicaciones encontradas, con respecto a distintas articulaciones afectadas, diseño del estudio, número de pacientes y variables analizadas. El Índice Lequesne y la escala analógica visual (EAV) del dolor fueron los parámetros principales de eficacia. De un total de 16 publicaciones, se incluyeron en el meta-análisis 7 ensayos clínicos con un total de 372 pacientes tratados con CS. A pesar de que todas las publicaciones seleccionadas presentaban un diseño de estudio aleatorizado, a doble ciego y grupos paralelos, cabe destacar que CS se administró junto a analgésicos y antiinflamatorios, lo que hace de la dosis requerida de medicación de rescate un factor importante.

*Resultados:* El seguimiento de los pacientes durante 120 días o más mostró que CS era significativamente superior al placebo con respecto al índice Lequesne y el dolor medido por EAV. Los datos recogidos confirmaron estos resultados y mostraron una mejora de al menos el 50% de las variables de estudio en el grupo CS en comparación con el placebo.

*Conclusiones:* CS podría ser útil para el tratamiento de la A, aunque son necesarios más estudios en un número más elevado de pacientes durante mayores períodos de tiempo para demostrar su utilidad como fármaco modificador de los síntomas de la A.

(J Rheumatol 2000;27:205-11)

*Palabras clave:*

Artrosis, terapia, meta-análisis, condroitín sulfato

Las medidas terapéuticas en la artrosis (A) consisten en educación, terapia física, analgésicos, antiartrósicos no esteroideos (AINE) y finalmente cirugía ortopédica incluyendo sustitución articular<sup>1-3</sup>. En 1994 se presentó y aprobó el concepto de “fármacos de acción lenta para la artrosis” (SADOA) en la conferencia WHO /ILAR. Se sugirió subdividir los SADOA en fármacos de acción sintomática (SYSADOA) y de acción modificadora del curso de la enfermedad (DMOAD).

Los SYSADOA se definieron como agentes sin efectos analgésicos inmediatos y con un inicio lento de su eficacia<sup>4</sup>. Los DMOAD siguen siendo desconocidos, pues no se han demostrado capacidades modificadoras del curso de la enfermedad para ningún fármaco utilizado actualmente en la artrosis. Más recientemente, los fármacos antiartrósicos se han clasificado como modificadores de los síntomas o modificadores de la estructura<sup>5</sup>.

La mayoría de los compuestos sugeridos como SYSADOA o agentes modificadores de los síntomas son moléculas fisiológicas que forman parte del cartílago articular, como el condroitín sulfato (CS) (actualmente disponible para uso oral), galactosaminoglicuronoglican sulfato (Matrix®) (que también puede

---

Lower Austrian Center for Rheumatology, Hospital Stockerau, Stockerau; y 2° Dep. de Medicina, Centro de Enfermedades Reumáticas, Hospital Lainz, Viena, Austria.

Dr. B.F. Leeb, Director, Lower Austrian Center for Rheumatology; Dr. H. Schweitzer; Dr. K. Montag; Dr. J.S. Smolen, Catedrático, Director 2° Dep. de Medicina, Centro de Enfermedades Reumáticas, Hospital Lainz.

Solicitud de reimpresiones: Dr. B.F. Leeb, Lower Austrian Center for Rheumatology, Stockerau Hospital, Landstrasse 18, A-2000 Stockerau, Austria.

Presentado el 16 de febrero de 1998, aceptado el 28 de mayo de 1999.

aplicarse por vía intramuscular)<sup>6</sup>, o ácido hialurónico (inyectado directamente en la articulación)<sup>7</sup>. Para los fármacos de acción oral el mecanismo de acción farmacológico todavía no ha sido completamente elucidado.

La eficacia de los fármacos debe probarse mediante ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en un número suficientemente elevado de pacientes. No obstante, hasta el momento se han realizado pocos estudios de estas características y los ensayos clínicos comparativos con placebo han incluido muy pocos pacientes para poder llegar a conclusiones definitivas. Además, en la A la eficacia debe demostrarse durante largos períodos de observación y el supuesto efecto a largo plazo de los SYSADOA también requiere mayores periodos de observación<sup>8</sup>. El objetivo de este meta-análisis ha sido obtener una mayor perspectiva de la potencial eficacia de CS a la luz de la escasa disponibilidad de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos a gran escala. A continuación describimos los resultados de un meta-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados disponibles.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Nuestro principal objetivo fue el análisis de la posible eficacia del tratamiento con CS oral sobre el dolor y la función en pacientes con A. En primer lugar, se seleccionaron las publicaciones adecuadas y este proceso fue abierto para el investigador<sup>9</sup>. Con este propósito, se realizaron búsquedas personales, en Medline y Embase de todos los ensayos clínicos disponibles con CS para el tratamiento de la A utilizando las siguientes palabras clave: artrosis, terapia, condroitín sulfato. Se encontraron un total

de 16 publicaciones (Tabla 1). Estos informes fueron revisados por 2 autores (BFL, HS) según sus estándares metodológicos. Tras esta fase de revisión, se eligieron los criterios de selección (ver a continuación) según el diseño de los estudios mediante consenso de todos los autores. Para aumentar la homogeneidad del análisis, todos los estudios que trataran A de otras localizaciones que no fueran la cadera y las rodillas, fueron excluidos. Los estudios restantes se estudiaron según su diseño y se descartaron todos los estudios abiertos, retrospectivos y a simple ciego. Los once informes restantes se clasificaron según tipo de publicación, número de pacientes, duración, caracterización de pacientes y medidas de valoración empleadas. Sólo se seleccionaron ensayos clínicos a doble ciego, aleatorizados y controlados con grupos paralelos. Los abstracts no se consideraron como parte potencial de la base de datos para este proceso de selección, ya que presentaban escasez de datos evaluables y comparables en este contexto.

Se decidió por consenso de los autores que cualquier publicación seleccionada para el meta-análisis debía contener datos de al menos la mitad de los parámetros de eficacia propuestos por el EULAR [índice Lequesne, valoración global del investigador, escala analógica visual (EAV) del dolor, valoración global del paciente, tiempo de recorrido] o las directrices SADOA [EAV del dolor, índice funcional, índice Doyle, pérdida de movilidad, consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o de analgésicos, número de irritaciones, valoración global del investigador, escala de calidad de vida, tiempo de recorrido o para subir escaleras]<sup>4,10</sup>. El análisis formal del índice algofuncional de Lequesne y del dolor por Huskisson mediante EAV se

consideraron adecuados para la evaluación de la eficacia en el meta-análisis y el consumo de analgésicos y AINE en los casos disponibles se consideró al menos factible para una valoración cualitativa<sup>11</sup>.

Se evaluaron las variables demográficas y de eficacia para determinar si los grupos de pacientes seleccionados podían calificarse de homogéneos para todos los estudios.

Siete de 16 publicaciones cumplían los requisitos citados y fueron seleccionadas para su evaluación<sup>12-18</sup>. Cinco habían sido publicadas en revistas que tenían que pasar un comité editorial<sup>12-16</sup>, seis eran estudios multicéntricos<sup>12-15,17,18</sup> y todos eran ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, a doble ciego o doble “dummy” (Tabla 1). Las investigaciones evaluadas presentaban diferencias en la dosis de CS y la duración del tratamiento. Tres estudios habían sido realizados en Francia, 2 en Suiza, uno en Italia y uno en Hungría. Se publicaron entre 1991 y 1998 en distintas revistas (Tabla 1).

Un total de 703 pacientes (372 tratados con CS y 331 controles) participaron en dichos estudios. Los pacientes que recibieron el tratamiento activo y los controles estaban equiparados según edad, sexo, peso corporal y estadio de la enfermedad al inicio de todos los estudios<sup>12-18</sup>.

Además intentamos definir el número de pacientes que presentaban una mejoría superior a la diferencia clínica importante mínima, aunque ninguno de los estudios seleccionados para este meta-análisis aportaba información deducible sobre el número de pacientes que presentaban una mejoría del 20% o el 50%.

El análisis estadístico de los resultados recopilados se realizó mediante el test de la “t” de Student. Asimismo, se calcularon las escalas Glass modificadas del índice Lequesne y la EAV del dolor al final de los estudios utilizando los resultados de la diferencia de CS menos placebo estandarizados mediante la desviación estándar del grupo placebo<sup>19</sup>. Ello se considera como un enfoque conservador, ya que en la mayoría de estudios seleccionados la variación máxima se observaba en el grupo placebo al final del estudio.

En 2 estudios<sup>15,18</sup> sólo se registraron los cambios en porcentaje de las medias con respecto al inicio para los 2 parámetros de eficacia sin datos explícitos sobre las desviaciones estándar, necesarios para el cálculo de la escala Glass. En estos casos, el cálculo de la escala Glass se basó en un retro-cálculo aproximado realizado mediante fórmulas independientes del test de la “t” para los valores p citados. En los estudios que registraban variables de análisis para el hemisferio corporal izquierdo y derecho, se realizó una media para aportar estimaciones uniformes del efecto.

La dosis administrada de CS se consideró un importante cofactor y se ajustó de forma lineal en casos de distintas dosis de tratamiento y períodos de observación.

No obstante, esta linearización debe considerarse como una primera aproximación. Además, hay que tener en cuenta que en todo el análisis no pudo encontrarse una sola publicación en la que se dispusiera de un verdadero grupo placebo; se utilizaron distintos analgésicos y AINEs, lo que redujo la posibilidad de determinar una influencia directa de CS en solitario sobre las variables de eficacia.

Tabla 1. Datos de los 16 ensayos clínicos con condroitín sulfato en A.

Autor	Revista	Comité editorial	Diseño estudio	Criterios de inclusión	Controles, n medicación	CS, n dosis	Duración días	Variables analizadas	Aceptados
Bahous	Swiss Med 1991;13:31-4	No	Retro.	A rodilla, cadera, dedos		25, 500mg 3/día 3 semanas, 500 mg 2/día 3 meses	105	Dolor en movimiento, a la presión, al andar, consumo de AINE, EAV del dolor	No
Bourgeois <sup>15</sup>	Ostearth Cart 1998;6 Suppl A:25-30	Sí	MC, DC	A rodilla (Kellgren I-III)	44, placebo	43, 2 x 400 mg/día 3 meses 40, 1200 mg/día 3 meses	90 90	Índice Lequesne, EAV del dolor, consumo de AINE, valoración global de paciente y médico	Sí
Bucsi <sup>14</sup>	Ostearth Cart 1998;6 Suppl A:31-6	Sí	MC, DC	A rodilla (Kellgren I-III)	46, placebo	39, 2 x 400 mg/día 6 meses	180	Índice Lequesne, EAV del dolor, incomodidad en la vida diaria, valoración global de paciente y médico	Sí
Conrozier <sup>18</sup>	Lit Rheumatol 1992;14:69-75	No	MC, DC	A cadera, grados I,II	27, placebo	29, 400 mg 3/día	180	Consumo de AINE, índice Lequesne, EAV del dolor, dolor a la presión, movimiento, valoración global del paciente	Sí
Crivelli	Gazette Med 1987;6:78-82	No	Abierto	A de grandes articulaciones		255, 800 mg 2/día 2 semanas, 400 mg 2/día 13 semanas	105	Dolor espontáneo, derrame, movilidad, valoración global del paciente	No
Gross	TW 1983;33:423 8-44	No	Abierto	A rodilla		45, 1000 o 800 mg diarios 56 días	56	Derrame, movilidad, dolor	No
Jenoure	Gazette Med 1986;7:70-9	No	Simple ciego	Artralgia de la rodilla	25, salicilato/tiamina mononitrato (500/5 mg) 3/día 3 semanas, 2/día 13 semanas	25, 500 mg 3/día 3 semanas, 2/día 13 semanas	102	Dolor en movimiento, a la presión, al andar, consumo de AINE, EAV del dolor, artroscopia	No
L'Hirondel <sup>17</sup>	Lit Rheumatol 1992;14:77-84	No	MC, DC	A rodilla, presencia de espacio articular	62, placebo	63, 400 mg 3/día	180	Consumo de AINE, índice Lequesne, EAV del dolor, dolor a la presión, en movimiento, al andar, opinión global del investigador	Sí
Leeb	Wien Med Wschr 1996;146:60 9-14.	Sí	Abierto	Artrosis de rodilla, cadera, dedos		61, 800 mg 2/día 2 semanas, 400 mg 2/día 10 semanas	90	Dolor en movimiento, a la presión, al andar, al descansar, dolor nocturno, consumo de AINE	No
Maziere <sup>12</sup>	Rev Rheum Mal Osteoartic 1992;59:466-72	Sí	MC, DC	A rodilla, cadera, grado I (Kellgren) EAV > 4, LI > 4	56, placebo	58, 1 g 2/día 0-90, sin tratar- día 150	150	Consumo de AINE, índice Lequesne, EAV del dolor, valoración global del investigador	Sí
Morreale <sup>13</sup>	J Rheumatol 1996; 23:1385-91.	Sí	MC, DC	A rodilla grados I,II (Kellgren)	72, diclofenaco (150 mg/día) -día 30, placebo-día 180	74, 400 mg 3/día - Día 0-90, sin tratar-Día 180	180	Consumo de AINE, índice Lequesne, EAV del dolor, valoración global del investigador	Sí
Osterwalder	Gazette Med 1990;7: 687-90	No	DC	Condropatía patelar	20, placebo	18, 800 mg día	90	EAV del dolor, dolor a la presión, valoración global de paciente y médico	No
Thilo	TW Schweiz 1988;11: 893-7.	No	Retro	Artralgia		235, 500 mg 3/día 3 semanas, 2/día 8 semanas	77	Valoración global del paciente	No
Uebelhart <sup>16</sup>	Ostearth Cart 1998;6 Suppl A:39-46	Sí	DC	A rodilla	23, placebo	23, 2x400 mg/día durante un año	365	EAV del dolor, movilidad mediante EAV, progresión radiológica, marcadores bioquímicos	Sí
Verbruggen	Ostearth Cart 1998;6 Suppl A:37-38	Sí	DC	A dedos	85, placebo	34, 3x400 mg/día durante 3 años	1095	Puntuación radiológica	No
Wang	Lit Rheumatol 1992;14:85-9	No	DC	A dedos	16, placebo	18, 400 mg 3/día en 4 ciclos de 4 meses (intervalos 2 meses)	620	EAV del dolor, dolor en movimiento y a la presión, consumo de AINE, radiografías	No

Retro: retrospectivo; MC: multicéntrico; DC: doble ciego. TW: Therapiewoche

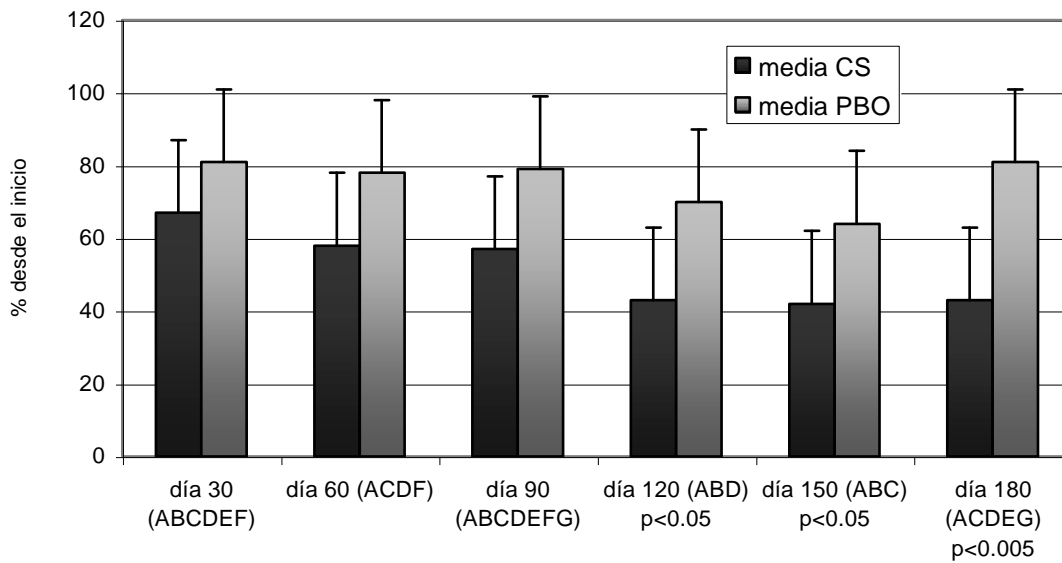


Figura 1. Datos sobre cambios en la EAV del dolor. A: Morreale<sup>13</sup>, B: Maziere<sup>12</sup>, C: L'Hirondel<sup>17</sup>, D: Conrozier<sup>18</sup>, E: Bucsi<sup>14</sup>, F: Bourgeois<sup>15</sup>, G: Uebelhart<sup>16</sup>.

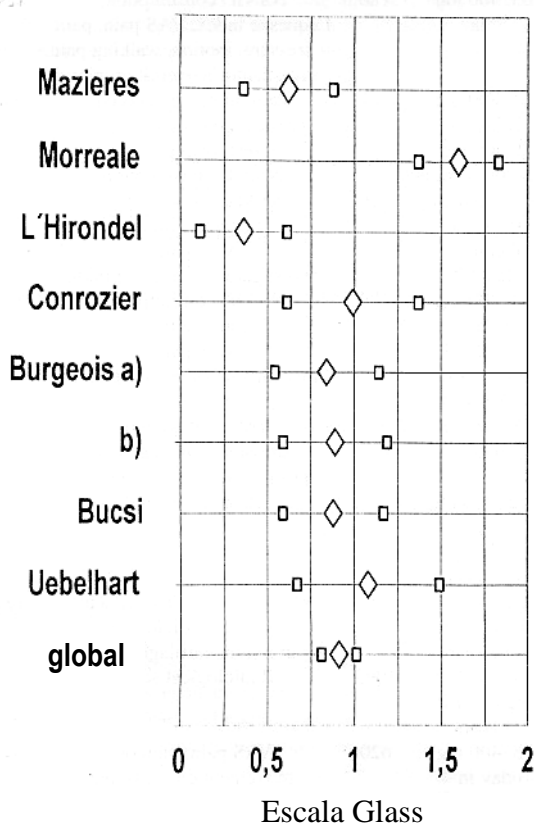


Figura 2. Puntuación en la escala Glass para la EAV del dolor de cada uno de los ensayos clínicos seleccionados y datos globales (media, límites de confianza del 95%)

Tabla 2. Tasas de abandono

Estudio	CS		Placebo	
	n	% abandonos	n	% abandonos
Bourgeois	83	3 (3.6)	44	3 (6.8)
Bucsi	39	3 (7.7)	44	2 (4.5)
Conrozier	29	5 (17.2)	27	19 (70.4)
L'Hirondel	66	3 (4.5)	63	1 (1.6)
Maziere	58	2 (3.4)	56	1 (1.7)
Morreale	74	9 (12.2)	72	11 (15.3)
Uebelhart	23	2 (8.7)	23	2 (8.7)
Total	372	27 (7.3)	330	39 (11.8)

Para la evaluación de la homogeneidad se utilizaron límites de confianza del 95% de las escalas Glass. Utilizamos métodos para calcular la posible influencia de un sesgo de publicación<sup>19</sup> basados en la distribución no central de la "t".

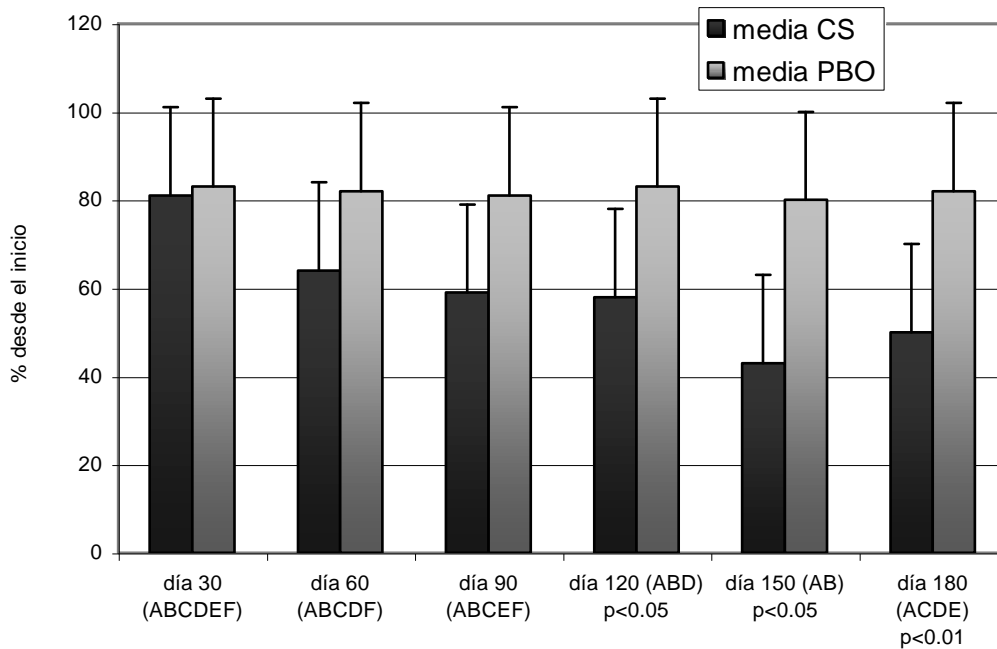


Figura 3. Datos recogidos sobre el índice Lequesne. A: Morreale<sup>13</sup>, B: Maziere<sup>12</sup>, C: L'Hirondel<sup>17</sup>, D: Conrozier<sup>18</sup>, E: Bucsi<sup>14</sup>, F: Bourgeois<sup>15</sup>

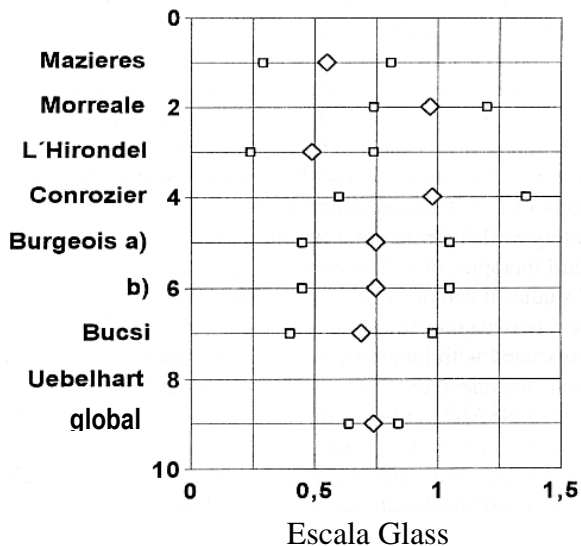


Figura 4. Puntuación en la escala Glass para el índice Lequesne de cada uno de los ensayos clínicos seleccionados y datos globales (media, límites de confianza del 95%)

La retro-traducción de los resultados de la escala Glass a los porcentajes de población estimados que se beneficiaron del tratamiento con CS se basó en una

simulación Monte Carlo realizada mediante Mathcad 6.0 de Mathsoft Inc., EE.UU. Para aportar una valoración segura de los resultados, se calculó el 5% aproximado de esta proporción.

## RESULTADOS

La revisión cualitativa de las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio reveló que el grupo de pacientes seleccionado era altamente homogéneo; ello podría atribuirse a la restricción de pacientes con A de rodilla y cadera. Todos los estudios seleccionados presentaron un número relativamente equilibrado de pacientes en los grupos CS y placebo, con la excepción de uno<sup>15</sup>, en el que se comparaba la dosis de 800 mg de CS con la de 400mg dos veces al día y placebo; ello podría considerarse una randomización 2:1. Por motivos de transparencia, estos dos grupos de CS se muestran por separado como "Bourgeois

a y b” en las Figuras 2 y 4, lo que aporta al menos algunas perspectivas de variaciones intra-estudio.

Por lo que respecta a la cuestión crucial de un posible sesgo global, las tasas de abandono en el transcurso de los estudios<sup>12-18</sup> se muestran en la Tabla 2. Aparte de un valor muy elevado (70%) para el grupo placebo en el estudio de Conrozier<sup>18</sup>, que se indicó como debido a una ausencia de eficacia, todas las tasas de abandono fueron relativamente bajas.

*Análisis de los principales parámetros de eficacia (dolor EAV, índice Lequesne).* Los datos para la EAV del dolor estaban disponibles y eran evaluables en las 7 publicaciones<sup>12-18</sup> y para el índice algofuncional de Lequesne en 6 publicaciones<sup>12-15,17,18</sup>. Estos datos son la base del presente meta-análisis y se ilustran en las Figuras 1 a la 4.

El dolor evaluado mediante EAV en los pacientes del grupo placebo en el día 30 era aproximadamente el 80% del inicio y se mantuvo entre el 65 y el 80% del valor inicial hasta el final del estudio (Figura 1). En contraposición, la EAV del dolor disminuyó hasta el 57% de los valores iniciales al cabo de 3 meses en los pacientes tratados con CS, alcanzando significancia estadística el mes 4 ( $p < 0.05$ ) y siguió disminuyendo hasta una media del 42% de los valores iniciales al final del período de observación (CS vs placebo  $p < 0.005$ ). Los cambios en los estudios individuales variaron de un 45 a un 23% de los valores iniciales al final de los estudios ( $p < 0.05$  a  $p < 0.001$  en los estudios individuales).

La mejora del dolor en comparación con el placebo reveló una puntuación Glass media de 0.9. Asumiendo una distribución equiparable de los datos de la

EAV, ello supone una proporción de alrededor de un 65% de pacientes del grupo CS cuya reducción del dolor fue superior en comparación con el placebo (Figura 2).

En los 6 estudios que incluían datos del índice algofuncional de Lequesne, se observaron cambios significativos con respecto al inicio desde el día 60 en adelante para el grupo CS ( $p < 0.01$  a  $p < 0.001$ ), mientras que no se observó reducción significativa en los grupos placebo en ningún momento del estudio. Cuando se recopilaron los resultados de los 6 estudios, el índice Lequesne al final del estudio alcanzaba el 51% de los valores iniciales en el grupo CS, mientras que era  $> 80\%$  de los valores iniciales en los grupos control ( $p < 0.01$ ) (Figura 3).

La escala Glass para la media obtenida del índice Lequesne es de 0.74 y se basa en alrededor de 350 pacientes de los distintos grupos de estudio (Figura 4). Estos datos indican que aproximadamente el 55% de los pacientes se beneficiará más de CS que del placebo.

*Dosis de CS y consumo de medicación de rescate.* La duración del tratamiento con CS mostró variaciones de 3 a 12 meses y las dosis prescritas de CS iban de 800 a 2000 mg diarios. La correlación de la dosis con la EAV del dolor o el índice Lequesne no presentó diferencias estadísticamente significativas, lo que sugiere que el aumento de la dosis no supuso un aumento de la eficacia.

La terapia con AINEs y/o analgésicos no pudo evaluarse de forma cuantitativa debido a diferencias sustanciales en su registro. No obstante, cabe destacar que las 7 publicaciones registraron reducciones estadísticamente significativas del consumo de AINEs y/o

analgésicos en comparación con el inicio en los grupos CS y reducciones mucho menos marcadas con el placebo. Ello es importante para la valoración de la mejoría en los grupos CS comparados con el placebo.

*Valoración global de pacientes y/o médicos.* La valoración global de pacientes y/o médicos dentro del período de observación de hasta 180 días se registró en 6 de los ensayos<sup>12-15,17,18</sup>. En todas las investigaciones se halló una ventaja para el tratamiento con CS (Tabla 3). Cinco grupos registraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración global de la terapia entre CS y placebo<sup>12-15,18</sup>. Los resultados de la valoración de los pacientes del estudio de L'Hirondel<sup>17</sup> revelaron una significativa superioridad de CS.

*Tolerabilidad.* Los efectos adversos fueron leves en todos los estudios. Se registró el número de efectos adversos en los pacientes que finalizaron el estudio. Curiosamente, la frecuencia de efectos adversos fue consistentemente superior en los grupos placebo en comparación con CS. Los efectos adversos en los pacientes tratados con CS afectaron principalmente el tracto gastrointestinal, incluyendo epigastralgia (18 de 349 pacientes), diarrea (n=7) y estreñimiento (n=2) aunque también se registraron reacciones cutáneas (n=4), edema del párpado (n=1), edema de la extremidad inferior (n=1), alopecia (n=1) y extrasístoles (n=1).

## DISCUSIÓN

La utilización de CS para el tratamiento de la A es controvertida. En particular, sus mecanismos de acción no han sido todavía elucidados por completo. La absorción intestinal de CS parece posible,

pues se ha demostrado para moléculas similares a CS<sup>20</sup>. Un estudio evidenció una absorción intestinal de CS de alrededor del 12%<sup>21</sup>, aunque estos resultados no han sido reproducidos por otros investigadores. Los estudios farmacodinámicos han revelado un efecto antiinflamatorio de CS *in vitro* a dosis más altas de las utilizadas en la terapia de la A en humanos<sup>22</sup>. En el hombre, se han observado cambios en la concentración de proteoglicanos en el líquido sinovial tras la aplicación de CS a dosis terapéuticas<sup>23</sup>. No obstante, todavía se desconoce si estos mecanismos son responsables del efecto clínico de CS, especialmente porque se supone que los SYSADOA presentan un inicio lento de su eficacia.

El objetivo de este meta-análisis fue evaluar los resultados de ensayos clínicos controlados, aleatorizados de CS administrado al menos durante 3 meses en A de rodilla y cadera, que cumplieran al menos en parte con las directrices para la investigación de fármacos en la A<sup>4,10</sup>. Gran parte de los estudios con CS no se habían publicado en literatura reumatológica mayoritaria. Para algunos, los errores de diseño o el reducido número de pacientes incluidos fueron motivo de exclusión de este meta-análisis. Sin embargo, no todas las publicaciones presentaban tales restricciones.

Los resultados de este meta-análisis evidencian la eficacia clínica relevante y estadísticamente significativa de CS sobre el dolor y la capacidad funcional en pacientes con A de cadera y dedos. En estos estudios se han analizado más de 700 pacientes (372 tratados con CS y 331 controles). No se ha hallado ningún estudio que presentara falta de eficacia aunque ningún estudio se evaluó por intención de tratar. A pesar de que ello podría suponer una debilidad, hubo muy



pocos abandonos, que además estaban distribuidos de forma equiparable entre los pacientes CS y placebo, por lo que el análisis de los pacientes que finalizaron el estudio es suficientemente válido.

El análisis de los datos disponibles reveló que CS era superior al placebo en varios aspectos: mejora del índice algofuncional (Lequesne), reducción del dolor y reducción del consumo de AINEs o analgésicos, considerados como criterios de evaluación principales en la A. Combinando los resultados con el hecho de que todos los estudios seleccionados presentaban un diseño de grupos paralelos, aleatorizados y a doble ciego, puede concluirse que CS parece afectar positivamente la enfermedad artrósica. Ello se observó en cada estudio individual y también en los análisis combinados de porcentaje de cambio desde el inicio. En particular, el índice Lequesne y la EAV del dolor mejoraron una media del 50% en los pacientes tratados con CS y sólo un 20% en los controles, al final de los estudios. La estimación de un posible sesgo reveló un error relativo del 30%. Incluso si un sesgo de publicación positivo hubiera conducido a la sobrevaloración de la eficacia terapéutica, puede concluirse que los datos recopilados siguen demostrando sustanciales efectos beneficiosos de la terapia con CS en comparación con el placebo. Cabe destacar que la estimación del sesgo de publicación se basa en un modelo estadístico ampliamente aceptado<sup>19</sup>, aunque la metodología estadística del meta-análisis nunca puede compensar del todo errores sistemáticos o distorsiones de los datos no detectables tras una revisión meticulosa de la publicación.

Tomando en consideración los resultados de reducción del dolor, debe tenerse en

cuenta que no fue posible la retirada completa de la medicación analgésica durante las investigaciones aquí analizadas. En la mayoría de los estudios, se permitió el uso de paracetamol, que también puede considerarse como tratamiento de la A moderada, o dosis bajas de AINEs, como medicación adicional tanto en el grupo CS como en los controles<sup>2</sup>. Por tanto, podría concluirse que CS en combinación con analgésicos o dosis bajas de AINEs es superior a los analgésicos o AINE en solitario durante largos períodos de tiempo para el tratamiento de la A. Además, puede conseguirse una reducción de la dosis diaria de analgésicos o AINE. No pudieron identificarse estudios de búsqueda de dosis para CS y el meta-análisis no mostró que las diferencias entre las dosis de CS en los distintos estudios aportaran suficientes diferencias clínicas para sugerir una relación dosis-respuesta.

La valoración global del tratamiento por parte de médicos y pacientes también mejoró significativamente con CS frente al placebo. Otras variables como la hinchazón, sensibilidad al tacto, dolor al descansar y en movimiento, número de irritaciones y rango de movimiento no se registraron en muchos estudios, pero en los casos en los que se encontraban disponibles se observaba una tendencia a favor de CS<sup>12-18</sup>.

La frecuencia de los efectos adversos fue relativamente baja y no superior en los pacientes del grupo CS en comparación con el placebo. No obstante, en algunos estudios no se mostraba una distinción clara entre el número de pacientes que experimentaron efectos adversos y su frecuencia. Por tanto, la valoración cuantitativa del perfil de seguridad de CS debería reservarse para estudios futuros.

Tabla 3. Efecto del tratamiento con CS en 6 estudios

	Morreale <sup>13</sup>	Conrozier <sup>18</sup>	Maziere <sup>12</sup>	L'Hirondel <sup>17</sup>	Bourgeois <sup>15</sup>	Bucsi <sup>14</sup>
Valoración del paciente	X	X	X		X	X
Valoración del médico			X	X	X	X
Días	180	120	90/120	180	91	180
CS vs placebo	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.04 / p < 0.02	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.01

La valoración global riesgo / beneficio del tratamiento con CS sería incompleta sin una clara evaluación de la seguridad en comparación con el placebo y otras terapias estándar para la A. Basándonos en la valoración cualitativa de 7 estudios podemos concluir que no existe ningún riesgo por lo que respecta a la utilización de CS. La eficacia y los riesgos asociados al uso a largo plazo de AINEs y analgésicos están bien documentados<sup>25-28</sup>. Las investigaciones que conlleven la utilización de AINEs para la A durante más de 6 semanas son escasas<sup>28</sup>. En un reciente ensayo multicéntrico que comparaba meloxicam y diclofenaco, se registraron un 59.8% y 60.5% de efectos adversos, respectivamente y la terapia tuvo que ser retirada en 12.4% de los pacientes tratados con meloxicam y 18.7% de los tratados con diclofenaco<sup>29</sup>. Así, en comparación con los AINEs, CS fue mejor tolerado y presentó menos efectos adversos en comparación con el placebo en la mayoría de las investigaciones.

A menudo los meta-análisis se ven dificultados por incongruencias por lo que respecta a la comparabilidad de distintas investigaciones en distintos grupos de pacientes<sup>11</sup>. No obstante, en esta investigación encontramos resultados consecuentes en todas las publicaciones analizadas en cuanto a la mejora de la capacidad funcional, reducción del dolor y tolerabilidad en pacientes tratados con CS en comparación con el placebo. La

metodología de las publicaciones reveló algunas diferencias pero al menos 5 de ellas se publicaron en revistas en las que tuvieron que ser aprobadas por un comité editorial y los resultados de las otras 2 fueron similares. Al contrario que con las muchas publicaciones sobre tratamiento de la A con AINEs, las pocas publicaciones sobre terapia con CS están en línea con las directrices del EULAR o de los SADOA (fármacos de acción sintomática para la artrosis)<sup>4,10</sup>. Por lo que respecta a la tolerabilidad, el uso de proteoglicanos podría tener ventajas sobre la aplicación a largo plazo de AINEs.

Este meta-análisis aporta evidencias de la eficacia significativa de CS sobre el dolor y la función en el tratamiento de la A en comparación con placebo en pacientes estudiados durante un período de 120 días o más. Por lo que se refiere al alivio del dolor, CS fue claramente superior al placebo y permitió una mayor reducción del consumo de analgésicos. Sin embargo, estos datos no sugieren que CS sea generalmente útil en la terapia artrósica: únicamente se identificaron 7 estudios que satisfacían los criterios de inclusión para este meta-análisis; cada uno de ellos incluía sólo un grupo relativamente bajo de pacientes; no se pudieron encontrar estudios de búsqueda de dosis y la dosis de 2000 mg CS/día no pareció superior a la dosis diaria de 800 mg. Por tanto, este meta-análisis meramente sugiere que CS puede ser útil para el tratamiento de la A. Estos

resultados deberían fomentar la realización de ensayos clínicos de mayor envergadura y duración para determinar su utilidad como fármaco modificador de los síntomas de la A.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos cordialmente al Dr. Peter Tugwell, Jefe del Departamento de Medicina, Universidad de Ottawa, Canada, por revisar nuestro manuscrito y por sus importantes sugerencias.

## REFERENCIAS.

1. Griffin MR, Brandt KD, Liang MH, Pincus T, Ray WA. Practical management of osteoarthritis. Integration of pharmacologic and nonpharmacologic measures. *Arch Fam Med* 1995;4:1049-55.
2. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1995;38:1541-6.
3. Dieppe P. Management of osteoarthritis of the hip and knee joints. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:487-93.
4. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21 Suppl 21:65-73.
5. Group for the respect of ethics and excellence in science (GREES):osteoarthritis section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:552-7.
6. Rovetta G. Galactosaminoglycuro-nonglycan sulfate (Matrix®) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. *Durys Exp Clin Res* 1991;17:53-7.
7. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cart* 1995;3:269-73.
8. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Moskowitz RW. Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis: preliminary recommendations form a task force of the Osteoarthritis Research Society. *J Rheumatol* 1997;24:792-4.
9. Meade MO, Richardson WS. Selecting and appraising studies for a systemic review. *Ann Intern Med* 1997;7:531-7.
10. Guidelines for the clinical investigation of drugs used in rheumatic diseases. European drug guidelines, Series 5. World Health Organization, Regional Office for Europe. Copenhagen: European League Against Rheumatism; March 1995:7-24.
11. Bailar JC III. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J. Med* 1997;337:559-61.
12. Maziere B, Loyau G, Menkes CJ, et al. Le chondroitin sulfate dans les traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Rheum Mal Ostoartic* 1992;59:466-72.
13. 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 Rheumatol* 1996;23:1385-91.
14. 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. *Osteoarth Cart* 1998;6 Suppl A:39-46.
15. Bourgeois F, Chales C, Delais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenber S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400 mg / day vs placebo. *Osteoarth Cart* 1998;6 Suppl A:25-30.
16. Uebelhart D, Thonar EJMA, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarth Cart* 1998;6 Supp A: 39-46.
17. L'Hirondel JL. Klinische Doppelblindstudie mit oral verabreichtem Chondroitinsulfate gegen Placebo bei tibiofermorale Gonarthrose. *Lit Rheumatol* 1992;14:77-84.
18. Conrozier TE. Die Wirkung von Chondroitinsulfat bei Behandlung der Hüftglenksarthrose. *Lit Rheumatol* 1992; 14:69-75.
19. Hedges LV, Olkin I. Statistical methods for meta-analysis. New York: Academic Press Inc; 1985.

20. Dawes J, Hodson BA, Pepper DS. The absorption, clearance and metabolic fate of dermatan sulphate administered to man – studies using a radioiodinated derivative. *Thromb Haemost* 1989;62:945-94.
21. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous L, Ronca G. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim Forsch / Drug Res* 1995;45:918-25.
22. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In vitro evaluation of drugs as chondroprotective agents. *Int J Tiss React* 1992;14:231-41.
23. Conte A, de Bernardi M, Palmieri L, Lualdi P, Mautone G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneim Forsch/drug Res* 1991;41:7689-72.
24. Bellamy N. Osteoarthritis clinical trials: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol* 1997; 24:768-78.
25. Brandt KD. Should osteoarthritis be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *Rheum Dis Clin Nort Am* 1993;19:697-712.
26. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
27. Hugenberg ST, Brandt KD, Cole CA. Effect of sodium salicylate, aspirin, and ibuprofen on enzymes required by the chondrocyte for synthesis of chondroitin sulfate. *J Rheumatol* 1993;20:2128-33.
28. Dieppe P, Cushnaghan J, Jasani MK, McCrae F, Watt I. A two-year, placebo-controlled trial of nonsteroidal antiinflammatory therapy in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1993;32:595-600.
29. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:39-43.

