

***Comparación de la eficacia antiinflamatoria
de condroitín sulfato y diclofenaco sódico en
pacientes con artrosis de rodilla***

*PIETRO MORREALE, ROBERTO MANOPULO, MICHELE GALATI,
LUCIANO BOCCANERA, GIOGRIO SAPONATI y LUIGI BOCCHI.*

Comparación de la eficacia antiinflamatoria de condroitín sulfato (CS) y diclofenaco sódico (DS) en pacientes con artrosis de rodilla

PIETRO MORREALE, ROBERTO MANOPULO, MICHELE GALATI, LUCIANO BOCCANERA, GIOGRIO SAPONATI y LUIGI BOCCHI.

ABSTRACT. **Objetivo.** Valorar la eficacia clínica de condroitín sulfato (CS) en comparación con el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) diclofenaco sódico (DS) en un ensayo clínico a medio / largo plazo en pacientes con artrosis (A) de rodilla.

Métodos. Éste fue un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y doble placebo (PBO) comparativo con DS con 146 pacientes afectados de artrosis (A) de rodilla incluidos en 2 grupos. Durante el primer mes, los pacientes del grupo DS fueron tratados diariamente con 3 comprimidos de 50 mg de DS y 3 sobres de 400 mg de PBO (por CS). Del mes 2 al mes 3 recibieron únicamente sobres con placebo. En el grupo CS, los pacientes fueron tratados diariamente con 3 comprimidos de 50 mg placebo (por DS) y 3 sobres de 400 mg de CS durante el primer mes. Del mes 2 al mes 3 se les administró solamente sobres con CS. Ambos grupos fueron tratados con 3 sobres de 400 mg de placebo diarios del mes 4 al 6. La eficacia clínica se evaluó mediante el índice Lequesne, el dolor espontáneo (mediante escala analógica visual de Huskisson), dolor a la carga (mediante una escala ordinal de 4 puntos) y consumo de paracetamol.

Resultados. Los pacientes tratados con el AINE mostraron una reducción precoz de los síntomas clínicos que, sin embargo, reaparecieron al suspender el tratamiento. Por su parte, en el grupo CS, la respuesta terapéutica apareció posteriormente pero duró hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento.

Conclusión. CS parece tener una actividad clínica lenta pero que aumenta gradualmente en la A. Estos beneficios se prolongan durante mucho tiempo tras la suspensión del tratamiento (*J Rheumatol* 1996;23:1385-91).

Palabras clave:

ARTROSIS DE RODILLA, CONDROITÍN SULFATO, EFICACIA CLÍNICA, GLICOSAMINOGLICANOS

La A es una patología degenerativa que afecta primariamente al cartílago articular y que provoca inflamaciones agudas y periódicas.

El cartílago articular está constituido por un componente celular (el condrocito) distribuido en una matriz amorfa producida por los mismos condrocitos. Esta matriz está formada por fibras de colágeno inmersas en una sustancia mucoide (condromucina) que está formada esencialmente de glicoproteínas y proteoglicanos. Los proteoglicanos son complejos formados por un núcleo central proteico con ramificaciones laterales de mucopolisacáridos sulfatados (condroitín sulfato A y C y queratán sulfato). Debido a la presencia de

grupos carboxilo y sulfato, los glicosaminoglicanos en general y el condroitín sulfato (CS) en particular, constituyen una estructura ordenada y fuertemente electronegativa con elevado poder para retener agua. Ello garantiza la resistencia y elasticidad del mismo cartílago¹.

Aunque la causa primaria del proceso artrósico no está clara, ha sido comprobado que en las primeras fases de la secuencia degenerativa tiene lugar una alteración metabólica de los condrocitos. Lo que provoca una distorsión de la sustancia básica asociada a una desorganización de sus componentes y una reducción del contenido de agua²⁻⁴. Además, la elastasa, un enzima proteolítico presente

en los leucocitos, interviene en la degradación del colágeno y los proteoglicanos contribuyendo así al daño tisular⁵.

Se ha demostrado que CS además de ser un componente fundamental de la matriz cartilaginosa⁶ es capaz de producir un aumento en la síntesis del ARN por los condrocitos, lo que parece tener relación con el incremento de la síntesis de colágeno y proteoglicanos⁷⁻¹⁰; además hay pruebas que indican que CS inhibe parcialmente la actividad de la elastasa de los leucocitos¹¹⁻¹⁴.

Existen sólidas evidencias que prueban que esta sustancia es efectiva en el dolor y la inflamación de la A como se ha demostrado en animales de experimentación y en hombres. Efectivamente 6 meses de tratamiento con 1200 mg de CS en pacientes con gonartrosis¹⁵ y coxartrosis¹⁶ mostraron gran eficacia, mejorando significativamente la sintomatología y las variables funcionales en comparación con el grupo placebo. También se constató una diferencia significativa durante el periodo de observación en lo que al consumo de antiinflamatorios y analgésicos se refiere. Tres meses de tratamiento con CS en pacientes con condropatía retropatelar dieron los mismos resultados¹⁷. En todos los estudios el fármaco fue muy bien tolerado.

Estos datos nos convencieron de que era aconsejable probar la eficacia del condroitín sulfato como tratamiento farmacológico de la artrosis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. En este estudio aleatorizado, a doble ciego y grupos paralelos participaron dos centros durante 6 meses. La amplitud de la muestra se estimó que debía ser de 80 pacientes por grupo. Se consideraron aptos para el estudio, pacientes de ambos sexos entre 40 y 75 años, con A de rodilla (fémoro-

tibial) grado I o II (con mantenimiento del espacio articular), que habían dejado de tomar tratamiento con antiinflamatorio y/o condroprotector al menos 15/30 días antes del inicio del estudio respectivamente.

Los pacientes seleccionados se mantuvieron en observación 5 días; se les dio paracetamol (comprimidos de 500 mg) por si tenían dolor y se les pidió que registraran el número de comprimidos/día que tomaban (en un diario para pacientes).

Los pacientes con úlceras pépticas, diabetes, disfunción renal, hipertensión o hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de los preparados fueron excluidos del estudio. Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia también fueron excluidas.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de participar en el estudio que se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki y sus subsiguientes enmiendas.

Fármacos a estudiar, dosis y administración. Para preservar la condición de doble ciego del estudio, los comprimidos de placebo y DS fueron molidos e introducidos en cápsulas de apariencia idéntica. Se prepararon sobres idénticos con granulado de CS y de placebo (por CS). Durante el primer mes de estudio, los pacientes asignados al grupo CS, tomaron CS (1 sobre de 400 mg tres veces al día) y placebo por DS (una cápsula 3 veces al día). Durante el segundo y tercer mes tomaron solamente sobres de CS. Los pacientes en el grupo DS tomaron durante el primer mes cápsulas de DS (1 cápsula de 50 mg, 3 veces al día) y granulado de placebo por CS (1 sobre 3 veces al día). Durante el segundo y tercer mes recibieron sobres de placebo solamente. Ambos grupos tomaron sobres de placebo solamente los tres meses siguientes (4°, 5° y 6° mes). Los

pacientes que tomaron menos del 80% de la medicación total prescrita durante los 6 meses de estudio fueron catalogados como "no cumplidores". A los pacientes se les permitió a lo largo de todo el estudio tomar, en caso necesario, comprimidos de 500 mg de paracetamol registrándose la dosis diaria consumida.

Visitas de control y valoración. Los pacientes pasaron visitas de control al inicio del estudio (día 0) y cada 10 días durante el primer mes de tratamiento (días 10, 20 y 30) y después los días 45, 60, 90, 120 y 180. Durante la visita inicial se realizó el historial clínico completo y la exploración de los pacientes. Se llevaron a cabo tests de laboratorio al inicio y el día 90 del estudio. En cada visita de control, los investigadores utilizaron el índice Lequesne¹⁸ para valorar la eficacia (Tabla 4) del tratamiento. El dolor espontáneo fue valorado usando la escala analógica visual (EAV) de Huskisson de 100 mm¹⁹, mientras que el dolor a la carga fue valorado mediante una escala ordinal de 4 puntos (dolor: ausente, ligero, moderado e intenso). Se evaluó también la media de consumo de paracetamol (variable secundaria) (los pacientes registraban en un diario el número de comprimidos tomados al día). El cumplimiento del tratamiento se registraba en cada visita control contando el número de cápsulas y sobres utilizados del paquete que se le había dado al paciente en la visita anterior. Para valorar el cumplimiento se utilizó una escala ordinal de 4 puntos (3= excelente consumo de droga >90%, 2= bueno entre 81-90 %, 1 = aceptable entre 65-80 %, 0 = malo < 65%). Al final del estudio se pidió a los investigadores que realizaran un juicio global de la respuesta de los pacientes al tratamiento. Todos los efectos indeseables fueron registrados

independientemente de la causa, el tipo, la duración y el desenlace.

Método estadístico. El análisis estadístico fue realizado por el Dr. F de Vathaire, Institut Gustave-Roussy Villejuif, Francia. Para el índice Lequesne, dolor espontáneo, dolor a la carga e ingesta de paracetamol se utilizó el análisis de la varianza, seguido del test múltiple de Bonferroni. El nivel significativo mínimo se situó en el 0.05. Para probar diferencias estadísticas significativas entre grupos se usaron el test U de Mann-Whitney para variables categóricas y la t de Student para las variables continuas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 146 pacientes. Los datos demográficos de cada paciente se presentan en la Tabla 1. Los grupos estaban equilibrados por lo que respecta a edad, sexo y gravedad de la enfermedad. El número de abandonos y los motivos para dejar el tratamiento fueron similares en ambos grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes

	grupo CS	grupo DS	p
Nº pacientes al inicio	74	72	
Hombres / mujeres	31/43	29/43	ns
Edad (media ± DE), años	55.39±12.1	56.37±12.08	ns
Grado enfermedad			
Grado I	33	35	ns
Grado II	41	37	
Abandonos			
EAs gastrointestinales	1	1	ns
Falta de eficacia	1	2	
Otros	7	8	
Total	9	11	
Nº pacientes completados	65	61	

ns: no significativo

Veinte pacientes abandonaron prematuramente el estudio. De éstos, 9 pertenecían al grupo CS y 11 al grupo DS. De los 20 pacientes, 15 (7 del grupo CS y 8 del grupo DS) abandonaron por motivos logísticos, 3 (1 del grupo CS y 2 del grupo DS) se retiraron porque el

médico o el paciente opinaban que el medicamento no proporcionaba un efecto terapéutico eficaz, y 2 (uno de cada grupo) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios gastrointestinales graves. En definitiva, se analizaron los datos de 126 pacientes de los 146 iniciales (65 del grupo CS y 61 del grupo DS) para valorar la eficacia.

Eficacia. Al inicio los grupos eran homogéneos por lo que se refiere al índice Lequesne, dolor espontáneo, dolor a la carga e ingesta de paracetamol. Los valores medios en los diferentes controles se representan en la Tabla 2.

Índice Lequesne. Al inicio del estudio la puntuación media del índice Lequesne fue similar en los dos grupos de tratamiento: 7.83 en el grupo CS y 7.93 en el grupo DS (Tabla 2, Fig. 1). Ambos tratamientos produjeron un marcado descenso en la puntuación con un descenso mucho mayor en el grupo DS comparado con el grupo CS. Al final del primer mes de tratamiento con DS la diferencia entre los dos grupos fue significativa a favor de DS ($p < 0.01$).

Después del primer mes de tratamiento hubo una estabilización definitiva de la puntuación del índice Lequesne en el grupo DS que fue tratado con placebo durante el segundo y tercer mes de tratamiento mientras que se observó una disminución constante en el grupo CS tratado también con CS durante el segundo y tercer mes del estudio. En el día 45 la puntuación de dicho índice fue similar en ambos grupos (p no significativa). A partir de entonces las puntuaciones aumentaron abruptamente en el grupo DS mientras que se observó un descenso continuo en el grupo CS. En los días 60 y 90 del estudio, la diferencia a favor de CS fue significativamente más elevada. Al final

del día 90 de tratamiento con CS hubo un 78% de reducción de las puntuaciones mientras que al final del día 30 de tratamiento con DS la reducción fue de un 62.6%. Durante el 4º, 5º y 6º mes del estudio, cuando los pacientes en ambos grupos tomaban diariamente sobres de placebo, la puntuación del índice Lequesne aumentó en ambos grupos; en el grupo CS este aumento tuvo lugar lentamente a lo largo de los 3 meses y la diferencia con el grupo DS fue significativa ($p < 0.01$) en cada una de las visitas de control. Al final de este período la puntuación en el grupo CS fue un 64.4% inferior a los valores iniciales mientras que en el grupo DS fue un 29.7% inferior.

Dolor espontáneo. Esta variable mostró un descenso progresivo y significativo ($p < 0.01$) en ambos grupos con una tendencia similar hasta el día 60 (Tabla 2, Fig. 2); debe remarcar que la toma de paracetamol fue superior en el grupo CS durante este periodo. En los periodos posteriores los valores medios de dolor espontáneo disminuyen considerablemente en los pacientes tratados con CS (-82% al 6º mes de control comparado con los valores iniciales), mientras que los pacientes tratados con DS mostraron un aumento progresivo de los valores medios (-36% al final del estudio), diferencia que resultó estadísticamente significativa entre los dos grupos durante los 4 últimos meses del período de observación.

Dolor a la carga. El dolor a la carga se midió usando una escala ordinal de cuatro puntos (desde 0 = sin dolor hasta 3 = dolor severo). Esta variable mostró un patrón similar al índice Lequesne (Tabla 2, Fig.3). Esto es, durante el primer mes de tratamiento hubo gran disminución del dolor a la carga en el grupo DS comparado con el grupo CS.

Tabla 2. Valores medios, desviación estándar del índice Lequesne, EAV de Huskisson, dolor a la carga, consumo de paracetamol y cumplimiento. Variaciones en porcentaje comparados con los valores iniciales en paréntesis

	Inicio	Día 10	Día 20	Día 30	Día 45	Día 60
Índice Lequesne						
CS	7.8±3.5	7.7±3.3 (-1.93)	6.5±2.8 (-16.44)	4.9±2.5 (-37.52)	3.3±2.2 (-58.03)	2.3±2.3 (-70.60)**
DS	7.9±3.7	6.9±3.5(-13.43)	4.1±2.9 (-47.93)**	2.9±2.8 (-62.60)**	2.9±2.3 (-63.43)	4.1±3.1 (-48.76)
EAV						
CS	56.4±16.6	48.5±14.6 (-14.0)	39.3±13.3 (-30.3)	30.9±14.0 (-45.2)	23.7±13.6 (-57.9)	16.6±12.8 (-70.6)
DS	56.7±18.7	46.7±18.2 (-17.6)	36.6±15.9 (-35.5)	30.0±15.0 (-47.1)	24.0±11.7 (-57.7)	20.5±9.7 (-63.8)
Dolor a la carga						
CS	2.5±0.5	2.3±0.5 (-5.62)	1.8±0.6 (-25.63)	1.4±0.6 (-43.75)	1.1±0.7 (-56.25)	0.6±0.7 (-75.63)**
DS	2.5±0.59	2.1±0.7 (-17.11)	1.4±0.6 (-44.08)**	1.0±0.7(-59.21)**	0.9±0.7 (-61.84)	1.1±0.7 (-54.61)
Consumo paracetamol						
CS	1.0±0.4	0.9±0.4 (-14.00)	0.7±0.6 (-26.00)	0.3±0.5 (-68.00)	0.4±0.6 (-62.00)	0.1±0.3 (-88.00)
DS	1.2±0.8	0.6±0.7 (-46.55)*	0.3±0.6 (-75.86)**	0.4±0.6 (-67.24)	0.3±0.6 (-72.41)	0.6±0.8 (-51.72)
Cumplimiento						
CS	2.54±0.5	2.5±0.5 (0.79)	2.8±0.4 (9.45)	2.8±0.4 (10.24)	2.8±0.4 (9.45)	2.8±0.4 (11.81)
DS	2.40±0.5	2.6±0.5 (9.17)	2.7±0.4(13.33)	2.8±0.5 (15.83)	2.8±0.4 (16.67)	2.8±0.4 (16.67)

	Inicio	Día 90	Día 120	Día 150	Día 180
Índice Lequesne					
CS	7.8±3.5	1.7±2.2 (-77.95)**	1.7±2.3 (-78.34)**	2.2±2.4 (-71.57)**	2.8±2.2(-64.41)**
DS	7.9±3.7	4.9±3.2 (-37.81)	5.6±3.6 (-29.75)	5.8±3.5 (-26.86)	6.1±3.4 (-22.52)
EAV					
CS	56.4±16.6	11.5±12.1 (-79.6)	9.4±9.7 (-83.3)**	9.7±8.3 (-82.8)**	10.4±9.5(-81.6)**
DS	56.7±18.7	18.9±13.0 (-66.7)	22.9±13.6 (-59.6)	28.4±14.0 (-49.9)	36.2±16.1 (-36.1)
Dolor a la carga					
CS	2.5±0.5	0.4±0.6 (-84.37)**	0.5±0.7 (-80.63)**	0.8±0.7 (-66.88)**	1.1±0.5(-53.12)**
DS	2.5±0.59	1.3±0.7 (-48.68)	1.6±0.7 (-36.18)	1.7±0.7 (-30.26)	2.0±0.5 (-21.05)
Consumo paracetamol					
CS	1.0±0.4	0.1±0.4 (-88.00)**	0.3±0.5 (-70.00)**	0.4±0.5(-62.00)**	0.8±0.6(-20.00)**
DS	1.2±0.8	0.7±0.8 (-37.93)	1.1±0.9 (-5.17)	1.4±0.8 (18.97)	1.7±0.8 (43.10)
Cumplimiento					
CS	2.54±0.5	2.7±0.4 (7.09)	2.7±0.5 (5.51)	2.7±0.5 (6.30)**	2.4±0.5 (-3.94)
DS	2.40±0.5	2.7±0.5 (11.67)	2.5±0.5 (2.50)	2.2±0.4 (-6.67)	2.2±0.4 (-10.00)

* p < 0.05 entre los 2 grupos

** p < 0.01 entre los 2 grupos

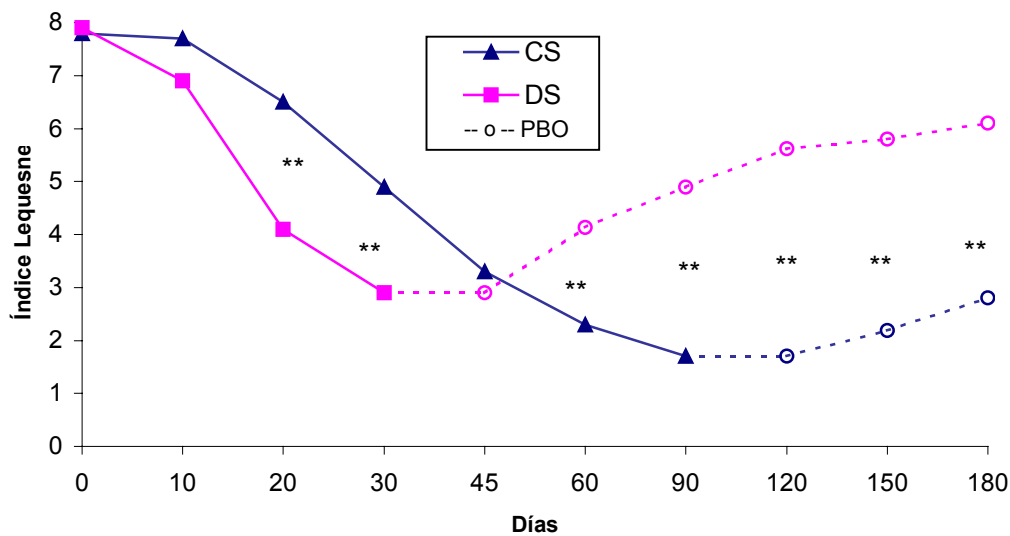


Figura 1. Valores medios del índice Lequesne durante el estudio. * p<0.05, ** p< 0.01 entre grupos. PBO: placebo

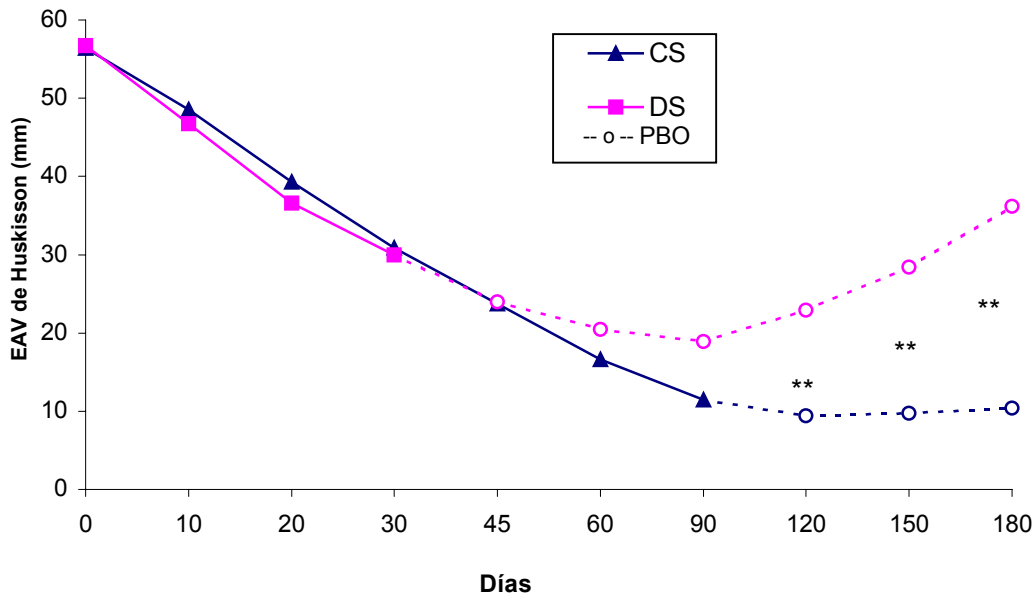


Figura 2. Valores medios de la EAV de Huskisson. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ entre grupos

De todas formas, cabe destacar que la diferencia entre tratamientos fue menos clara en este periodo si se tiene en cuenta el índice Lequesne.

Los valores medios iniciales para el dolor a la carga eran muy similares en los dos grupos: 2.46 en el grupo CS y 2.49 en el grupo DS. Durante los primeros 30 días del estudio se observó una disminución del consumo de paracetamol fue muy similar en los dos grupos (-68.0% en el grupo CS y -67.2% en el grupo DS, $p =$ no significativa). Al final del tratamiento con CS (día 90) hubo un 88.0% de disminución en el consumo de paracetamol comparado con los valores iniciales mientras que en el grupo DS la disminución fue del 37,8% ($p < 0.01$ entre ambos grupos). En este caso, la interrupción del tratamiento y su reemplazo por placebo resultó también en un aumento del consumo de paracetamol. Tres meses después de la interrupción del tratamiento, el consumo de analgésicos en el grupo DS fue un 5.2% inferior a los valores iniciales mientras que en el grupo CS fue un 20% inferior.

Consumo de paracetamol. El consumo de paracetamol se correlacionaba con la mejoría del índice Lequesne y el dolor a la carga (Tabla 2, Fig. 4). Durante el primer mes de tratamiento, la disminución del consumo de

paracetamol fue más evidente en el grupo DS que en el grupo CS cuando se evaluó los días 10 ($p < 0.05$) y 20 ($p < 0.01$). Sin embargo, el día 30 la disminución del consumo de paracetamol fue muy similar en los dos grupos (-68.0% en el grupo CS y -67.2% en el grupo DS, $p =$ no significativa). Al final del tratamiento con CS (día 90) hubo un 88.0% de disminución en el consumo de paracetamol comparado con los valores iniciales mientras que en el grupo DS la disminución fue del 37,8% ($p < 0.01$ entre ambos grupos). En este caso, la interrupción del tratamiento y su reemplazo por placebo resultó también en un aumento del consumo de paracetamol. Tres meses después de la interrupción del tratamiento, el consumo de analgésicos en el grupo DS fue un 5.2% inferior a los valores iniciales mientras que en el grupo CS fue un 20% inferior.

Valoración global de la eficacia. La valoración global de la eficacia por parte del médico al final del estudio estuvo significativamente a favor del grupo CS en comparación con el grupo DS ($p < 0.01$) (Tabla 3).

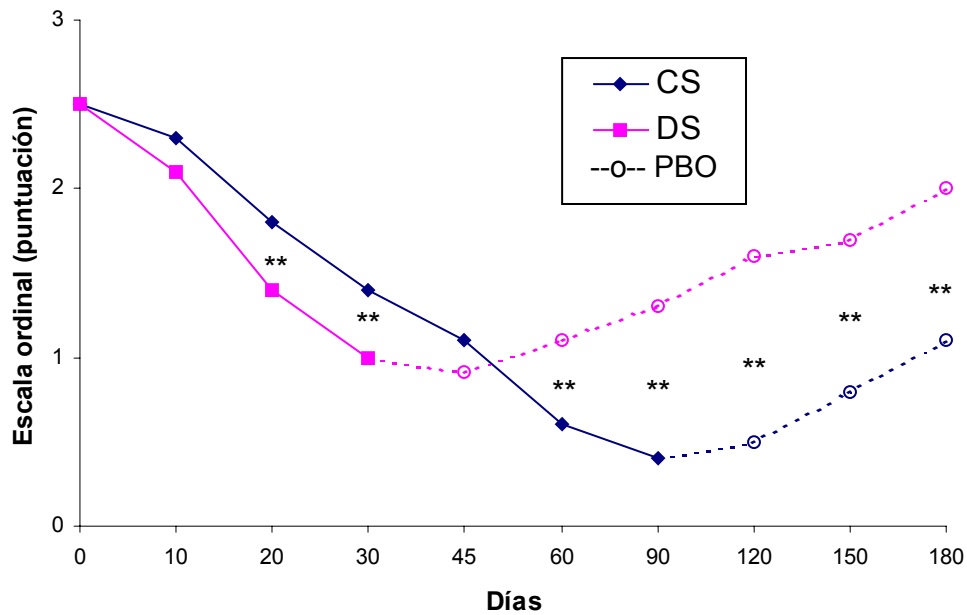


Figura 3. Valores medios del dolor a la carga. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ entre grupos

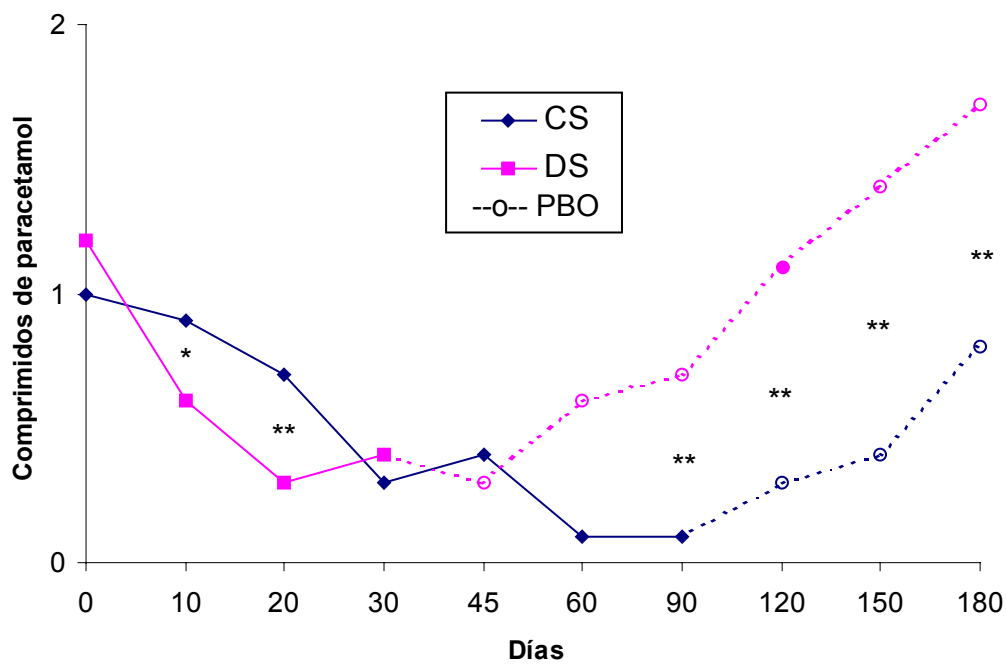


Figura 4. Media de comprimidos de paracetamol consumidos por los pacientes. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ entre grupos

Cumplimiento. Como era de esperar, el cumplimiento mostró una tendencia opuesta a la de las variables analizadas previamente, es decir, aumentó durante el periodo de tratamiento farmacológico activo y disminuyó durante el periodo

placebo subsiguiente (Tabla 2). La tendencia en los dos grupos es similar; en efecto, al final del primer periodo de tratamiento hubo un aumento del 7.1 % del cumplimiento en el grupo CS y un 15.8% en el grupo DS. Después de tres

meses de tratamiento con placebo el cumplimiento volvió a los niveles iniciales.

Tabla 3. Valoración global por parte del médico sobre la respuesta de los pacientes a la terapia el día 180.

Valoración	Grupo CS		Grupo DS	
	Nº	%	Nº	%
Muy bien	42	65	8	13
Bien	17	26	41	67
Regular	3	4.5	8	13
Pobre	3	4.5	4	7

Hubo un total de 6 reacciones adversas al medicamento (3 en cada grupo) que se consideraron posible o probablemente relacionadas con el tratamiento. En el grupo CS, 2 pacientes presentaron inicio de pirosis gástrica ligera después de 10 días de tratamiento y un paciente experimentó un principio de fenómenos epigástricos al comienzo del estudio. En el grupo DS, 2 pacientes presentaron inicio de epigastralgia mientras que un paciente experimentó náuseas después de 5, 10 y 20 días de tratamiento. La gravedad de los síntomas fue ligera en dos casos y moderada en el otro.

DISCUSIÓN

Debido a la falta de tratamiento etiopatogénico en la A, éste se basa en medidas higiénicas (variaciones del peso corporal, variaciones de la actividad física y laboral), quirúrgicas (corrección de las alteraciones estático-dinámicas de los segmentos óseos cuando sea posible), médicas (reequilibrio de disfunciones metabólicas), físicas (calor local, curas termales) y farmacológicas. Estas últimas, revisadas por Lequesne²⁰, se dividen principalmente en tres categorías: 1) analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES); 2) fármacos de acción sintomática lenta para la A; 3)

condroprotectores o agentes modificadores del curso de la enfermedad que no están todavía a nuestro alcance. Los AINES aunque mejoran los síntomas dolorosos que, como se sabe, acompañan los brotes inflamatorios periódicos, no son capaces de modificar la enfermedad o su evolución; además el efecto antiálgico de estos productos (que inhiben la protección natural que el dolor provoca en un órgano lesionado que cuando se protege por medio de un reflejo espontáneo, se protege en su función) podría indirectamente agravar el desgaste natural de la articulación debido a la sobrecarga funcional en las fases de inflamación aguda. Además, debido a sus propiedades farmacológicas, los AINES presentan a menudo problemas de tolerancia, especialmente a nivel gastrointestinal y no deberían usarse en tratamientos prolongados (habitual en una enfermedad degenerativa crónica como la A), especialmente en ancianos.

Hoy en día hay sólidas evidencias del valor terapéutico de los fármacos de acción sintomática lenta para la A^{21,22}. De momento, suficientes datos demuestran que CS se absorbe después de su administración oral^{23,24} y promueve la modificación del cuadro clínico de la A actuando como un fármaco de acción sintomática lenta^{15,16,25}. Las propiedades farmacológicas y la importancia clínica del preparado se confirman con los resultados de nuestro estudio. En efecto el DS, un AINE sobradamente conocido en patología articular, mostró una eficacia analgésica / antiinflamatoria rápida y potente durante el periodo de administración; sin embargo, cuando el tratamiento fue suspendido, el cuadro clínico mostró una regresión progresiva hacia el estado inicial, confirmando que los AINES no son capaces de modificar el curso natural de la enfermedad.

Tabla 4. Índice algofuncional de Lequesne (cadera y rodilla)

Dolor o molestia (0 = ningún dolor)

A. Dolor nocturno	() 0
Al realizar movimiento o según la postura	() 1
Sin movimiento	() 2
B. Duración de la rigidez matinal o dolor después de levantarse	() 0
≤ 15 minutos	() 1
> 15 minutos	() 2
C. Dolor al estar de pie o paseando durante ½ hora	() 0
	() 1
D. Dolor al andar	() 0
Sólo después de una cierta distancia	() 1
Poco después de empezar	() 2
E. Dolor o molestias sentado	() 0
Cadera: al cabo de un largo tiempo sentado (2h)	() 1
Rodilla: al levantarse sin utilizar las manos	() 1

Distancia máxima recorrida

Ninguna limitación	() 0
Limitado pero superior a 1 km	() 1
Alrededor de 1 km (aprox. 15 minutos)	() 2
500 a 900 m (de entre 7 a 15 minutos)	() 3
300 a 500 m	() 4
100 a 300 m	() 5
Menos de 100 m	() 6
Con la ayuda de un bastón o muleta	() +1
Con la ayuda de dos bastones o muletas	() +2

Actividades de la vida cotidiana (0 = ninguna dificultad; 0.5 = con un poco de dificultad; 1 = con bastante dificultad; 1.5 = difícil; 2 = imposible)

Cadera

Para ponerse los calcetines	() 0 a 2
Para recoger un objeto del suelo	() 0 a 2
Para bajar o subir escaleras	() 0 a 2
Para entrar o salir de un coche	() 0 a 2

Rodilla

Para subir escaleras	() 0 a 2
Para bajar escaleras	() 0 a 2
Para agacharse	() 0 a 2
Para andar en terreno irregular	() 0 a 2

Puntuación total (0 a 24)

Por contra, la toma de CS se asoció a una variación relativamente lenta de los síntomas (las modificaciones fueron evidentes a partir del día 30 de tratamiento), y una eficacia global posterior comparable a la del DS. Sin embargo, en el grupo CS los efectos terapéuticos duraron más tiempo, incluso después de la suspensión del tratamiento. Los síntomas tendieron a

reaparecer sólo hacia el 6º y último mes del periodo de observación.

REFERENCIAS

1. Hardingham T. Proteoglycans: Their structure, interaction and molecular organization in cartilage. *Biochem Soc Trans* 1981;9:489-7.
2. Sweet MBE, Thonar EJ-MA, Immelman AR, Solomon L:

- Biochemical changes in progressive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:387-98.
3. De Simone DP, Parsons DB, Jonson KE, Jacobs RP: Type II collagen-induced arthritis. A morphologic and biochemical study of articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1983;26:1245-58.
 4. Hettenkofer HJ: *Reumatologia*, 2nd ed. Milan: McGraw-Hill, 1991:213.
 5. Alj SY: The degradation of cartilage matrix by and intracellular protease. *Biochem J* 1964;93:611.
 6. Gross D: Orale Chondroitin Sulfatmedikation zur Behandlung von Anhrosen. *Therapiewoche* 1983;33:4238-44.
 7. Hamerman D. Smith C, Kejser HD, Graig R: Glycosaminoglycans produced by human synovial cell culture collagen. *Rel Res* 1982;2:313.
 8. Lilja S. Barrach HJ: Normally sulphated and highly sulphated glycosaminoglycans (GAG) affecting fibrillogenesis on type I and type II collagen *in vitro*. *Exp Pathol* 1983; 23:173-81.
 9. Vacha I. Pesakova V. Krajickova I. Adam M: Effect of glycosaminoglycan polysulphate on the metabolism of cartilage ribonucleic acid. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1984; 34: 607-9.
 10. Knanfelt A: Synthesis of articular cartilage proteoglycans by isolated bovine chondrocytes. *Agents Actions* /984; 14:58-62.
 11. Baici A, Salgam P, Fehr K. Boni A: Inhibition of human elastase from polymorphonuclear leucocytes by a GAG-polysulfate. *Biochem Pharmz* 1979;29:1723-7.
 12. Marossy K: Interaction of the chymotrypsin and elastase-like enzyme of the human granulocyte with glycosaminoglycans. *Biochim Biophys Acta* 1981;659:351-61.
 13. Baici A: Interaction between human leukocytes elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interactions* 1984; 51: I-II.
 14. De Gennaro F. Piccionj P.D. Caporali R, Luisetti M. Montecucco C: Effet du traitement par le sulfate de galactosaminoglucuronoglycane sur l'elastase granulocytaire synovial de patients atteints d'ostéarthrose. *Litera Rheumatologica* 1992;14:53-60.
 15. L.Hirondel J.L.: Klinische Doppelblind-Studje mit oral verabreichtem Chondroitinsulfat gegen Placebo bei der tibiofemorale Gonarthrose. *Litera Rheumatologica* 1992; 14:77-84.
 16. Conrozier T. Vignon E: Die Wirkung von Chondroitinsulfat bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose. Eine Doppelblindstudie gegen Placebo. *Litera Rheumatologica* 1992; 14:69-75.
 17. Osterwalder A. Müller G. Frick E. Nisoli M. Bianchetti M: Femoropatellare Chondropathie. *DIA/Gazette Médicale* 1990;7:687-90.
 18. Lequesne M. Mery C. Samson M. *et al*: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation -value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 1982; 22: 2290-6.
 19. Huskisson EC: Assessment for clinical trials. *Clin Rheum Dis* 1976; 2:37-49.
 20. Lequesne M: Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis: A novel therapeutic concept? *Rev Rhum (Engl Ed)* 1994;61:69-73.
 21. Howell DS. Altman RD: Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin Nonh Am* 1993;19:713-24.
 22. Moskowitz RW: Chondroprotective agents. Do they already exist? *Eur J Rheumatol Inflamm* 1991;11:121-5.
 23. Palmieri L. Conte A, Giovannj L, Lualdi P, Ronca G: Metabolic fate of exogenous chondroitjn sulphate in the experimental animal. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1990;40:319-23.
 24. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G; Biochemjcal and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulphate. *Arzneim Forsch/Drug Res* /995;45:918-25.
 25. Uebelhart D. Chantraine A: Efficacité clinique du sulfate de chondroitine dans la gonarthrose: Étude randomisée en double-insu versus placébo. *Rev Rhum* 1994; 10:S-692.