

## **Tratamiento intermitente de la artrosis de rodilla con condroitín sulfato por vía oral: estudio de un año de duración, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, comparado con placebo.**

Daniel Uebelhart<sup>1,2</sup>, Michel Malaise<sup>3</sup>, Roberto Marcolongo<sup>4</sup>, Florent DeVathaire<sup>5</sup>, Muriel Piperno<sup>6</sup>, Elisabeth Maillieux<sup>3</sup>, Antonella Fioravanti<sup>4</sup>, Luis Matoso<sup>7</sup> y Eric Vignon<sup>6</sup>

1 *Departamento de Reumatología e Instituto de Medicina Física, University Hospital Zurich, Suiza.*

2 *Departamento de Bioquímica, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL, EE.UU.*

3 *Departamento de Reumatología, Universidad de Lieja, Bélgica.*

4 *Instituto de Reumatología, Nuovo Policlinico, Siena, Italia.*

5 *Gustave Roussy Institute, INSERM Unit 521, Universidad de París XI, Villejuif, Francia.*

6 *Departamento de Reumatología, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Francia,*

7 *Consulta privada, Sion, Suiza.*

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Investigar la eficacia y la seguridad de un tratamiento intermitente, de 3 meses de duración, dos veces al año, con condroitín sulfato (CS) en pacientes con artrosis de rodilla.

**Diseño:** Se distribuyó aleatoriamente en dos grupos un total de 120 pacientes con artrosis de rodilla sintomática y se les administró diariamente 800 mg de CS o placebo (PBO), durante dos periodos de tres meses, a lo largo de un año. La valoración principal de la eficacia fue el índice algofuncional de Lequesne (IAF); los parámetros secundarios para la valoración fueron la EAV, el tiempo caminando, la opinión global y el consumo de paracetamol. La progresión radiológica se evaluó mediante la medición automática de la anchura del espacio articular femorotibial medial en la exploración radiológica de ambas rodillas a la carga. Se valoró la tolerancia clínica y biológica.

**Resultados:** De los 120 pacientes, 110 se incluyeron en el análisis por ITT. El IAF se redujo significativamente en un 36% en el grupo CS al cabo de un año, en comparación con el 23% del grupo PBO. Se encontraron resultados similares en los parámetros secundarios. La progresión radiológica en el mes 12 mostró una reducción significativa de la anchura del espacio articular en el grupo PBO y ningún cambio en el grupo CS. La tolerancia fue buena, y solamente se observaron algunos episodios adversos menores en ambos grupos.

**Conclusión:** Este estudio proporciona evidencias de que CS administrado por vía oral redujo el dolor y mejoró la capacidad funcional de la rodilla. La administración intermitente durante 3 meses de 800 mg/día de CS por vía oral, dos veces al año, apoya el efecto prolongado conocido de los agentes modificadores de los síntomas para la artrosis. El efecto inhibitor de CS sobre la progresión radiológica del estrechamiento del espacio articular femorotibial medial podría sugerir, además, la evidencia de sus propiedades modificadoras de la estructura en la artrosis de rodilla.

**Palabras clave:** Artrosis de rodilla, condroitín sulfato, índice algofuncional de Lequesne (IAF), estrechamiento del espacio articular.

### **Introducción**

La artrosis es una enfermedad articular muy corriente en los países desarrollados. El tratamiento actual de la artrosis no pretende curar, sino que es principalmente paliativo e incluye enfoques físicos, farmacológicos y quirúrgicos.

Investigadores principales: D. Uebelhart<sup>1,2</sup>, doctor en medicina, profesor adjunto; M. Malaise<sup>3</sup>, doctor en medicina, profesor, R. Marcolongo<sup>4</sup>, doctor en medicina, profesor; E. Vignon<sup>6</sup>, doctor en medicina, profesor.  
Coinvestigadores: M. Piperno<sup>6</sup>, doctor en medicina, médico jefe; E. Maillieux<sup>3</sup>, doctor en medicina, médico jefe; A. Fioravanti<sup>4</sup>, doctor en medicina, médico jefe; L. Matoso<sup>7</sup>, doctor en medicina, médico;  
Análisis estadístico: F. DeVathaire<sup>5</sup>, doctor, profesor;  
Análisis radiológico: E. Vignon<sup>6</sup>, doctor en medicina, profesor.

Dirección para correspondencia y reimpresiones: Daniel Uebelhart, Dr., Department of Rheumatology and Institute of Physical Medicine (Departamento de Reumatología e Instituto de Medicina Física) University Hospital Zurich, Gloriastrasse 25, 8091 Zurich, Suiza.  
Tel. +41/ 1 255 2912; Fax. +41/ 1 255 4388; E-mail: daniel.uebelhart@usz.ch

La mayor parte de los tratamientos con fármacos se han desarrollado para aliviar los síntomas de la artrosis y, en particular, para reducir los procesos inflamatorios y el dolor. Existen dos categorías de fármacos sintomáticos para la artrosis: la primera la forman los que actúan rápidamente y de forma no específica, como los analgésicos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), mientras que los de la segunda tienen una acción lenta y específica, con un efecto a largo plazo (agentes modificadores de los síntomas). El razonamiento para usar fármacos modificadores de los síntomas, como condroitín sulfato (CS), para el tratamiento de la artrosis se basó en parte en la observación empírica de que condroitín sulfato descendía con la edad y con la artrosis. Sin embargo, estudios recientes también apoyan su administración en el hecho de que se encontró que el patrón de sulfatación de condroitín sulfato estaba significativamente alterado tanto

en el cartílago como en el plasma y el líquido sinovial artrósicos<sup>1,2</sup>. Parece ser, en efecto, que condroitín sulfato exógeno se absorbe como un polisacárido de masa molecular alta junto con los derivados de condroitín sulfato que se originan a partir de una despolimerización y/o desulfatación parcial<sup>3-5</sup>. Recientemente se han revisado varios estudios referentes a los agentes modificadores de los síntomas en dos metaanálisis que incluían tanto CS como sulfato de glucosamina<sup>6,7</sup>. La mayor parte de los estudios clínicos realizados con CS fueron cortos: en general, de 3-6 meses<sup>8-11</sup>. Anteriormente nuestro grupo realizó un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, de un año de duración, en una pequeña cohorte de 42 pacientes<sup>12</sup>. Los pacientes se trataron con 800 mg de CS por vía oral o con placebo, administrados diariamente durante un año. Dicho estudio limitado confirmó que CS era bien tolerado, que reducía significativamente el dolor y que aumentaba la capacidad de movilidad global. Además, de acuerdo con las recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR)<sup>13, 14</sup>, también estudiamos el posible efecto del fármaco en la modificación de la estructura<sup>12</sup>. Al igual que con otros agentes modificadores de los síntomas, como el sulfato de glucosamina o el ácido hialurónico, se sugería que CS tenía un efecto prolongado, lo que justificaría una administración intermitente del fármaco para el tratamiento de la artrosis<sup>8</sup>. En consecuencia, pusimos en marcha un estudio de un año de duración, aleatorizado y controlado con placebo, con dos periodos de tratamiento intermitentes de tres meses con CS, en pacientes con artrosis femorotibial. El objetivo principal de dicho estudio era comprobar la eficacia sintomática del fármaco, mientras que los objetivos secundarios eran evaluar los parámetros clínicos adicionales y el progreso radiológico de la artrosis de rodilla usando una medición automatizada del espacio articular femorotibial medial, así como determinar varios marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y articular (esta última parte se publicará en otro artículo).

## Métodos

### PACIENTES

Un total de 120 pacientes de ambos sexos, a partir de 40 años de edad, que padecían artrosis de rodilla idiopática clínicamente sintomática, monolateral o bilateral, de acuerdo con los criterios del ACR<sup>13,14</sup> (pacientes con gonalgia y al menos 1 de los tres criterios siguientes: edad > 40 años, rigidez < 30 minutos y crepitación, así como osteofitos) fueron incluidos entre febrero de 1996 y junio de 1998 en este estudio multicéntrico. Además, solamente se seleccionaron pacientes con grado I-III en la escala radiológica de Kellgren y Lawrence, con al menos un 25% de espacio articular femorotibial medial en el momento de entrar en el estudio. Los pacientes incluidos se asignaron aleatoriamente a partes iguales a uno de los dos grupos de tratamiento: condroitín sulfato (CS) o placebo (PBO). Se excluyeron del estudio todos los pacientes con otras enfermedades articulares inflamatorias o con condiciones sistémicas que afectaran a las articulaciones o en las que éstas estuvieran implicadas. También se excluyeron del estudio los pacientes con los trastornos siguientes: neoplasias primarias o secundarias, enfermedades metabólicas óseas y/o otros trastornos metabólicos o sistémicos, pacientes sometidos a varios tratamientos, como esteroi-

des intraarticulares, AINE, agentes modificadores de los síntomas o tratamientos para los huesos, como fluoruros, bifosfonatos o calcitonina, así como los pacientes bajo terapia hormonal sustitutiva, sometidos a tratamiento durante los tres meses anteriores al inicio del estudio (periodo de lavado). Los tratamientos citados también se prohibieron a lo largo de toda la duración del estudio.

Todos los pacientes recibieron información completa del médico del estudio antes de entrar en el mismo y firmaron una hoja de consentimiento informado. El protocolo del estudio siguió las normas de las Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki, y antes de empezar el estudio, dicho protocolo fue revisado y aprobado por varios Comités Éticos independientes.

### RÉGIMEN DE TRATAMIENTO

El diseño del estudio fue doble ciego y controlado con placebo, y todos los pacientes seleccionados se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo CS recibieron sobres de Condrosulf<sup>®</sup> / Condro-san<sup>®</sup> (IBSA, Lugano, Suiza) que contenían 800 mg de condroitín-4 y -6 sulfato, en una dosis de 1 sobre/día, tomado cada noche con un vaso de agua. Condrosulf<sup>®</sup> / Condro-san<sup>®</sup> es un fármaco sujeto a receta médica, que contiene condroitín-4 y -6 sulfato muy purificado, de origen bovino, en una concentración no inferior al 95%. Los pacientes del grupo PBO recibieron sobres con placebo, que contenían 800 mg de vehículo, administrados a la misma hora que en el caso del grupo CS. El placebo y el Condrosulf<sup>®</sup> / Condro-san<sup>®</sup> se envasaron en sobres blancos anónimos de apariencia idéntica, que contenían un granulado con el mismo aspecto, olor y sabor.

El tratamiento se administró intermitentemente desde el inicio del estudio hasta el mes 3, y entre los meses 6 y 9. Los pacientes de ambos grupos no recibieron ningún tratamiento entre los meses 3-6 y 9-12. El cumplimiento del tratamiento se estableció pidiendo a los pacientes que devolvieran el suministro de fármacos restante. Cada sujeto podía tomar libremente su propia medicación para enfermedades o trastornos coexistentes durante el estudio, con la excepción de fármacos AINE, agentes modificadores de los síntomas, esteroides (por vía oral o parenteral), tratamientos para los huesos (fluoruros, bifosfonatos, calcitonina y terapia hormonal sustitutiva). Los pacientes podían tomar libremente paracetamol (máx. 4 g/día) como medicación de rescate si lo necesitaban, pero tenían que dejar constancia del total de pastillas ingeridas en el diario de incidencias. A los pacientes del estudio se les pedía que interrumpieran el tratamiento analgésico (paracetamol) 24 horas antes de cada visita. El mismo médico evaluó a cada individuo cada 3 meses durante todo el estudio.

Los tratamientos se asignaron en bloques de seis, de acuerdo con una lista aleatoria generada por ordenador. Los investigadores recibieron sobres precintados, cada uno marcado con el número de paciente correspondiente, que contenían el código asignado a aquel paciente por el proceso aleatorio. Los sobres solamente se podían abrir en caso de emergencia.

### MEDICIONES PARA LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA

Según las directrices de la OMS/ILAR para la valoración de los fármacos sintomáticos de acción lenta para la artro-

sis o SYSADOA<sup>13</sup>, se midieron los criterios siguientes al inicio del estudio y durante el mismo:

- El criterio principal para la valoración de la eficacia fue el índice algofuncional de Lequesne (IAF)<sup>15</sup> al final del estudio. El IAF es un instrumento clínico estandarizado y validado para evaluar el dolor y la funcionalidad de la rodilla o la cadera en pacientes con artrosis. En pacientes con artrosis de rodilla bilateral, se eligió la rodilla más sintomática como la rodilla objeto del estudio.
- Los criterios secundarios para la valoración de la eficacia incluyeron las siguientes mediciones clínicas y radiológicas adicionales:

El grado de dolor articular espontáneo evaluado con la escala analógica visual (EAV) de Huskisson, en una escala continua de 0-100 mm<sup>16</sup>; el tiempo caminando se evaluó como el tiempo mínimo necesario, en segundos, para recorrer 20 metros en una superficie plana; la valoración global de la eficacia por parte del paciente y el médico, en una escala ordinal semicuantitativa de 4 puntos; y el consumo total de paracetamol, evaluando el número de comprimidos tomados entre dos visitas de control.

Se realizaron radiografías estándar anteroposteriores de las rodillas en posición monopodal, a la carga, al inicio del estudio y al cabo de 12 meses de seguimiento. Los pacientes permanecían de pie, con la rodilla totalmente extendida, y el cassette de película se colocaba lo más cerca posible de la superficie posterior de la articulación. Los pacientes podían apoyarse con la mano si querían. El perfil del pie se dibujaba sobre una hoja de papel pegada sobre el suelo, y ésta se usaba para reposicionar la articulación en el examen siguiente. El cassette de película de rayos X se mantenía en un soporte para películas vertical, con una distancia película-enfoque de 110 cm. Las radiografías de las rodillas las realizó el mismo observador cualificado al inicio del estudio y a los 12 meses, y usó el atlas de referencia para la calificación cualitativa según la escala Kellgren y Lawrence<sup>17</sup>. La anchura del espacio articular femorotibial medial (AEA) la midió en las rodillas derecha e izquierda un observador que desconocía la secuencia radiográfica, con un ordenador de análisis de imágenes (Mediscan®, Hologic, Inc.), de acuerdo con un método publicado anteriormente<sup>18</sup>. En resumen, el método incluye la digitalización de las imágenes radiológicas y una determinación automática de una parte constante del espacio articular femorotibial medial. Dentro del área delimitada, el operador dibuja los contornos de espacio articular. En este estudio, no se determinó una rodilla como objetivo al principio. El área de la superficie del espacio articular (ASEA), la anchura media del espacio articular (AEAME) y la distancia entre los huesos en el punto más estrecho de la articulación (anchura mínima del espacio articular [AEAMI]) se calculan automáticamente. La reproducibilidad del método ya se ha dado a conocer<sup>18-21</sup>.

#### VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA TOLERANCIA

La tolerancia se evaluó durante todo el periodo del estudio a intervalos de 3 meses, tanto por parte de los pacientes como de los investigadores, usando una calificación verbal semicuantitativa de 4 puntos según su opinión. Cualquier reacción adversa ocurrida durante el periodo de tratamiento se hizo constar en el formulario del informe clínico. Además, se realizaron evaluaciones de los análisis clínicos de laboratorio en los mismos momentos para

determinar la seguridad biológica. Estos análisis incluyeron la determinación de VSG, proteína C reactiva, Hb, Ht, leucocitos y plaquetas en sangre, y niveles en suero de bilirrubina, urea y creatinina.

#### MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo de la población para el tamaño de la muestra se determinó de acuerdo con la experiencia clínica previa con el tratamiento con CS por vía oral. Sobre la base de la hipótesis de que el valor medio de reducción del Índice de Lequesne al cabo de un año fuera del 40% para el grupo Condrosulf<sup>®</sup> / Condro-san<sup>®</sup> y del 20% para el grupo placebo, considerando una desviación estándar de alrededor del 30% del valor inicial para cada grupo y realizando el análisis de varianzas de un factor (suponiendo que  $\alpha = 0,05$ , con dos colas, y  $\beta = 0,20$ , que es una potencia del 80%), sería necesario analizar al menos 80 pacientes (40 por grupo). Considerando una tasa de abandono de alrededor del 30%, sería necesaria la participación de 120 pacientes (60 por grupo).

Se realizó un análisis estadístico descriptivo, que incluía la frecuencia de ocurrencia, la media  $\pm$  la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo para todos los parámetros. El nivel de significancia de los resultados se estableció en un valor  $p = 0,05$ . Se analizaron la edad, el peso y la altura según la prueba  $t$  de Student para datos desapareados. El sexo, los tratamientos concomitantes o tratamientos anteriores, las reacciones adversas, y los abandonos se analizaron de acuerdo con Yates corregido  $\chi^2$  para tablas 2x2.

El análisis de la eficacia se realizó para la población ITT, y se utilizó el método de la última observación llevada a cabo o LOCF (Last Observation Carried Forward) para sustituir los valores que faltaban para los 26 pacientes que abandonaron el estudio.

Los niveles de dolor y consumo de paracetamol se analizaron de acuerdo con la prueba Mann-Whitney U para datos no paramétricos.

Los parámetros de EAV de Huskisson, tiempo caminando, índice de Lequesne y seguridad biológica fueron analizados mediante ANOVA para mediciones repetidas. Para estas variables, se calcularon múltiples comparaciones de acuerdo con la ecuación de corrección de Bonferroni.

Los parámetros radiológicos de las rodillas se analizaron mediante una prueba  $t$  de Student estándar y mediante ANOVA para mediciones repetidas (se analizaron independientemente las dos rodillas de cada individuo). En este análisis solamente se incluyeron los pacientes que completaron el estudio con datos radiológicos para 1 o 2 rodillas. Además, aplicamos el análisis de la variación para cada paciente usando el método GEEM (Generalized Estimating Equations Method)<sup>22, 23</sup>. En el caso de nuestros datos radiológicos, el análisis GEEM permite considerar que las dos rodillas de cada paciente no son independientes, y no hay que elegir una rodilla objetivo. Un total de 84 pacientes completaron el estudio de 1 año de duración, pero 6 de ellos no se hicieron la radiografía en el mes 12 por motivos personales, por lo que solamente se dispuso de evaluaciones radiológicas para 78 pacientes (39 de cada grupo de tratamiento).

El análisis de cumplimiento se realizó con la prueba no paramétrica de Mann Whitney U. Las valoraciones sobre la eficacia y la tolerancia expresadas tanto por el médico como por el paciente se analizaron de acuerdo con la

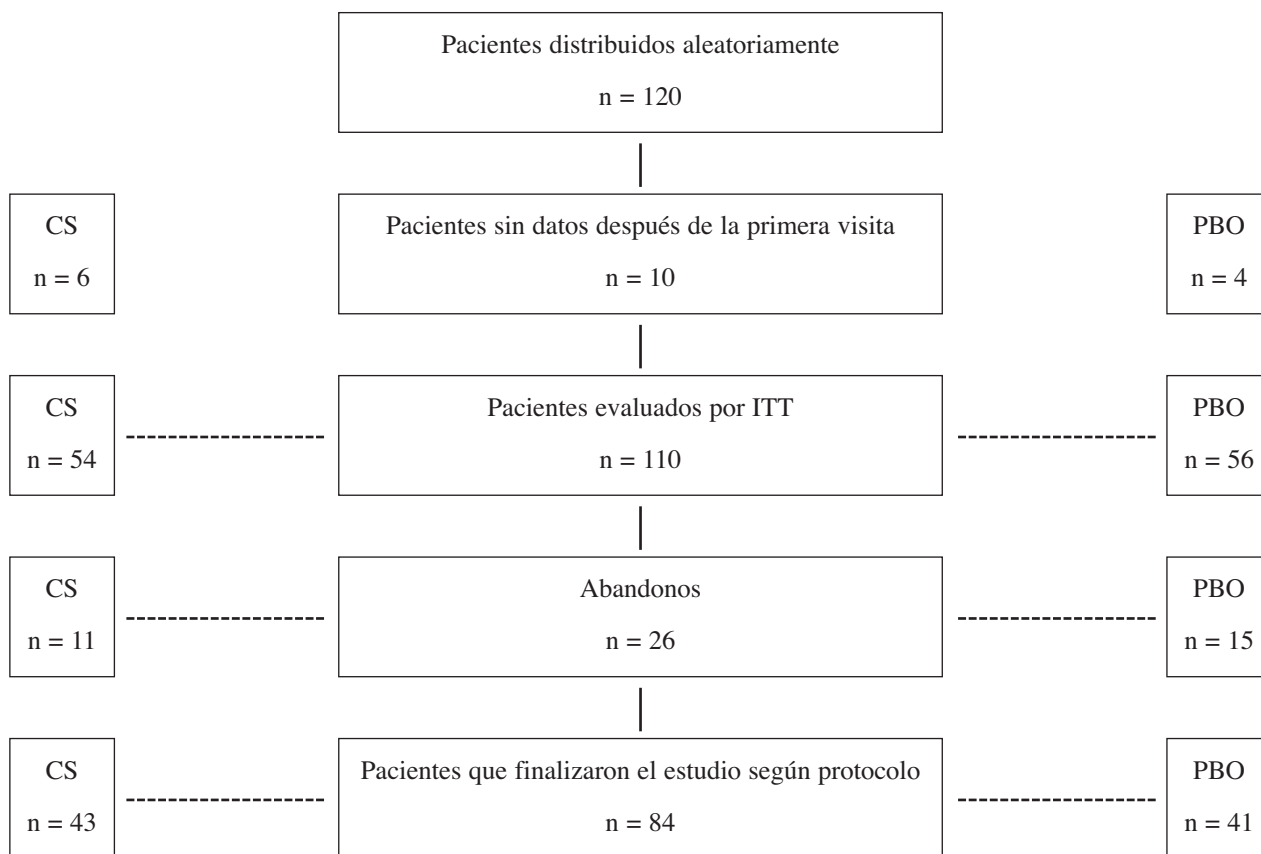


Figura 1: Disposición de los pacientes y desarrollo del estudio

prueba de tendencia lineal. El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo en el INSERM, Unidad 521, del Gustave Roussy Institute, Universidad de París XI, Villejuif, Francia.

## Resultados

Un total de 120 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en el estudio. Un total de 10 pacientes (6 del grupo CS y 4 del grupo PBO) se perdieron para el seguimiento antes del mes 3 (segunda visita de control). Dado que no tomaron ninguna dosis de tratamiento y no comunicaron ningún dato en la siguiente visita de control, no fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT). Por lo tanto, los 110 pacientes restantes (54 del grupo CS y 56 del grupo PBO) se incluyeron en el análisis estadístico de la población por ITT (Figura 1). Una comparación de las características iniciales al principio del estudio no demostró diferencias significativas entre los grupos CS y PBO (Tabla 1). Un total de 26 pacientes (11 del grupo CS y 15 del grupo PBO) abandonaron el estudio entre los meses 3 y 12 debido a ineficacia, falta de cumplimiento, aumento del dolor o varios efectos secundarios. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Al final del estudio, a los 12 meses, el número

de pacientes que completaron el estudio fue 43 en el grupo CS y 41 en el grupo PBO.

Tabla 1  
Características de los pacientes al inicio del estudio  
(media  $\pm$  DE)

Grupo	CS (n = 54)	PBO (n = 56)	p (Entre grupos)
Edad (años)	63,2 $\pm$ 9,1	63,7 $\pm$ 8,1	n.s.
Sexo (H / M)	11 / 43	10 / 46	n.s.
Peso (kg)	76,8 $\pm$ 15,8	76,4 $\pm$ 13,8	n.s.
Puntuación KyL (0/1/2/3/4)	(0/7/32/15/0)	(0/6/33/17/0)	n.s.
EAV de Huskisson (mm)	58,8 $\pm$ 15,5	61,1 $\pm$ 19,0	n.s.
IAF de Lequesne	9,0 $\pm$ 2,8	9,1 $\pm$ 3,2	n.s.
Tiempo caminando (segundos)	24,5 $\pm$ 22,7	22,8 $\pm$ 7,5	n.s.
Duración de los síntomas (meses)	50,1	52,4	n.s.

CS = condroitín sulfato; PBO = placebo; EAV = Escala analógica visual de Huskisson, IAF = Índice algofuncional de Lequesne; KyL = escala de Kellgren y Lawrence

Tabla 2  
Valoración de la eficacia (media ± DE): Análisis por intención de tratar

Parámetros de valoración	Visitas de control (mes)				
	0	3	6	9	12
<b>IAF</b>					
CS (n = 54)	9,0 ± 2,8	6,8 ± 3,6	6,7 ± 3,5	6,0 ± 3,8*	5,8 ± 3,6**
PBO (n = 56)	9,1 ± 3,2	7,4 ± 4,2	7,5 ± 4,0	7,0 ± 3,9	7,0 ± 3,9
<b>EAV (mm)</b>					
CS (n = 54)	58,8 ± 15,5	42,9 ± 23,2	40,5 ± 23,9	34,0 ± 26,4*	34,3 ± 27,4*
PBO (n = 56)	61,1 ± 19,0	49,1 ± 24,5	47,6 ± 26,9	46,1 ± 27,2	45,8 ± 27,6
<b>Tiempo caminando (segundos)</b>					
CS (n = 54)	24,5 ± 22,7	21,4 ± 9,0	21,5 ± 9,4*	20,9 ± 8,0*	20,1 ± 6,8*
PBO (n = 56)	22,8 ± 7,5	22,4 ± 8,3	23,1 ± 8,5	22,7 ± 7,5	22,7 ± 7,7

Prueba ANOVA entre grupos: \* = p < 0,05; \*\*p < 0,01

CS = condroitín sulfato; PBO = placebo; EAV = Escala analógica visual de Huskisson; IAF = Índice algofuncional de Lequesne

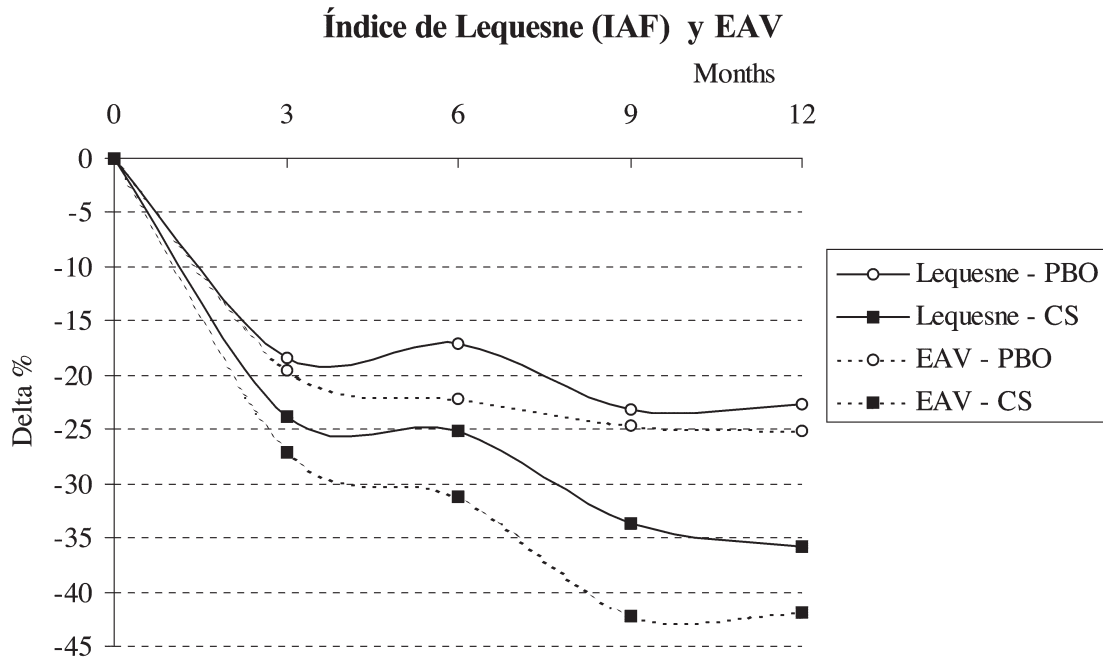


Figura 2: Índice algofuncional de Lequesne (IAF) y Escala Analógica Visual de Huskisson (EAV) del dolor en % delta

CRITERIO PRINCIPAL PARA LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA

Al inicio del estudio, la puntuación media según el índice algofuncional de Lequesne (IAF), elegido como parámetro principal para la valoración de la eficacia, no era estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento: 9,0 ± 2,8 en el grupo CS frente a 9,1 ± 3,2 en el grupo PBO. En el grupo CS, el IAF había disminuido un 24, 25, 34 y 36 %, en los meses 3, 6, 9 y 12, respectivamente. En el grupo PBO, la puntuación IAF media mostraba menos variaciones y se redujo en un total del 23% al cabo de 12 meses (Tabla 2). Sin embargo, en ambos grupos (CS y PBO), el descenso medio del IAF fue estadísticamente

significativo en cada punto temporal dentro de cada grupo de tratamiento respecto al valor inicial medio. Un análisis de variancia para mediciones repetidas mostró diferencias significativas en los meses 9 y 12 entre los grupos CS y PBO, p < 0,05 y p < 0,01, respectivamente. (Fig. 2).

CRITERIOS SECUNDARIOS PARA LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA

Respecto a los parámetros secundarios para la valoración de la eficacia, al inicio del estudio, los niveles de dolor espontáneo evaluados con la EAV de Huskisson no eran significativamente diferentes: 58,8 ± 15,5 mm en el grupo CS frente a 61,1 ± 19 mm en el grupo PBO (Tabla 2). La



Tabla 3A

Evolución del estrechamiento del espacio articular femorotibial medial: rodillas izquierda + derecha combinadas (media  $\pm$  DE)

Meses	CS (n = 77) <sup>a</sup>	p (prueba t) (En el grupo)	PBO (n = 76) <sup>a</sup>	p (prueba t) (En el grupo)	p (ANOVA) (Entre grupos)
Área de la superficie del espacio articular (ASEA) (mm <sup>2</sup> )					
0	68,0 $\pm$ 27,2	n.s.	63,3 $\pm$ 24,4	p<0,01	Inicial: n.s.
12	67,8 $\pm$ 26,9		58,7 $\pm$ 20,9		Evolución: n.s.
Anchura mínima del espacio articular (AEAMi) (mm)					
0	3,65 $\pm$ 1,46	n.s.	3,54 $\pm$ 1,39	p<0,01	Inicial: n.s.
12	3,61 $\pm$ 1,51		3,23 $\pm$ 1,27		Evolución: p<0,05
Anchura media del espacio articular (AEAME) (mm)					
0	4,20 $\pm$ 1,51	n.s.	4,03 $\pm$ 1,47	p<0,01	Inicial: n.s.
12	4,20 $\pm$ 1,58		3,74 $\pm$ 1,28		Evolución: p<0,05

<sup>a</sup> Solamente se dispuso de la radiografía de una rodilla para un paciente del grupo CS y 2 pacientes del grupo PBO.

Tabla 3B

Media y cambio (IC 95%) del estrechamiento del espacio articular

	CS (n = 77)	PBO (n = 76)	Diferencia (IC 95%)	p (prueba t)
ASEA (mm <sup>2</sup> )	-0,19 (-3,56 a 3,17)	-4,55 (-8,61 a -0,49)	4,36 (-0,19 a 8,91)	0,060
AEAMi (mm)	-0,04 (-0,23 a 0,14)	-0,32 (-0,57 a -0,07)	0,27 (0,004 a 0,55)	0,047
AEAME (mm)	-0,006 (-0,20 a 0,18)	-0,29 (-0,53 a -0,04)	0,28 (0,01 a 0,55)	0,039

intensidad del dolor descendió, respectivamente, en un 42% en los meses 9 y 12 en el grupo CS frente a un 25% en el grupo PBO. El análisis de variancia para comparaciones múltiples mostró una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento en los meses 9 y 12,  $p < 0,05$ .

El tiempo medio caminando no presentaba ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos al inicio (24,5  $\pm$  22,7 segundos en el grupo CS frente a 22,8  $\pm$  7,5 segundos en el grupo PBO). Se observó una reducción estadísticamente significativa en el tiempo medio caminando en el grupo CS frente al grupo PBO a partir del mes 6 ( $p < 0,05$ ), que siguió mejorando con el tiempo hasta el mes 12 (Tabla 2). La reducción total en el grupo CS fue del 18% frente al 0,5% en el grupo PBO.

La valoración de la eficacia global por parte de médicos y pacientes fue muy similar y significativa a favor del grupo CS después de los periodos de observación de los meses 6, 9 y 12, respectivamente ( $p < 0,01$ ). Al finalizar el estudio, en el mes 12, el 52% de médicos y pacientes emitieron una valoración global de la eficacia como "nula" o "regular" en el grupo PBO frente al 11% en el grupo CS. En claro contraste, la valoración de la eficacia global se expresó como "buena" y "muy buena" en el 89% de los pacientes del grupo CS, en comparación con el 13% de resultados expresados como "muy buenos" y el 36% como "buenos" en el grupo PBO.

Durante el primer mes de tratamiento, el consumo medio de comprimidos de paracetamol fue equivalente en ambos grupos (21,6  $\pm$  26,7 en el grupo CS frente a 22,0  $\pm$  24,2 en el grupo PBO). En los periodos siguientes, entre los meses 1-3, 3-6, 6-9 y 9-12, el consumo medio de paracetamol siempre fue significativamente mayor en el grupo PBO ( $p < 0,05$ ) que en el grupo CS (25,8  $\pm$  37,0 en el

grupo CS frente a 55,5  $\pm$  68,1 en el grupo PBO en el mes 12).

Se consideró que los fármacos objeto de la investigación devueltos en cada visita de control reflejaban el cumplimiento del tratamiento. No se observó ninguna diferencia significativa en el cumplimiento del tratamiento entre los dos grupos (media de comprimidos devueltos  $\pm$  DE en la visita de control del mes 3: grupo CS: 4,4  $\pm$  6,4; grupo PBO 4,3  $\pm$  7,7, lo que corresponde a un cumplimiento del 93%, aproximadamente, para ambos grupos. En la visita de control del mes 9: grupo CS: 2,1  $\pm$  3,6; grupo PBO 2,0  $\pm$  4,5, lo que corresponde a un cumplimiento del 98%, aproximadamente, para ambos grupos).

Al inicio del estudio, la calificación cualitativa radiológica según la escala de Kellgren y Lawrence (KL) no era significativamente diferente entre los grupos CS (media  $\pm$  DE: 2,28  $\pm$  1,09) y PBO (media  $\pm$  DE: 2,36  $\pm$  1,09) (Tabla 1). Al final del periodo del estudio, la calificación media KL no había cambiado (2,29  $\pm$  1,02 en el grupo CS frente a 2,45  $\pm$  1,06 en el grupo PBO). También se llevó a cabo una evaluación radiológica cuantitativa de las radiografías de las rodillas usando dos metodologías estadísticas sucesivas. Primero, se analizaron por separado las rodillas derecha e izquierda y se midieron las variables siguientes: área de superficie del espacio articular (ASEA), anchura media del espacio articular (AEAME) y anchura mínima del espacio articular (AEAMi). Al inicio del estudio, estas variables no eran significativamente diferentes entre los grupos CS y PBO. Al final del estudio, las tres variables habían descendido significativamente en el grupo PBO ( $p < 0,01$ ), mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo CS (Tabla 3A). La Tabla 3B muestra los resultados expresados como cambio medio y diferencia (IC 95%) en la AEA en los diferentes grupos, con valo-

res *p* basados en los análisis de la prueba *t*. Se usó el método GEEM (Generalized Estimating Equation Method), que es una extensión de los modelos lineales generalizados, como una herramienta adicional para analizar los datos. En efecto, el GEEM permite tratar los datos de cada paciente sin tener que escoger previamente una rodilla como objetivo. Este análisis mostró que, en comparación con el placebo, el tratamiento con CS había tenido un papel significativo en la variación del ASEA ( $0,065 \pm 0,031$ ;  $p = 0,03$ ) y la AEAMe ( $0,031 \pm 0,017$ ;  $p = 0,03$ ), pero no para la AEAMi ( $0,028 \pm 0,020$ ;  $p = 0,1$ ).

#### VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA TOLERANCIA

Durante este estudio de un año de duración, solamente se produjeron algunas mínimas reacciones adversas (EA). Las que estuvieron posiblemente relacionadas con el tratamiento fueron gastrointestinales (epigastralgia, pirosis y náuseas) y tuvieron lugar tanto en el grupo CS como en el grupo PBO, con una frecuencia de 4 y 6 casos, respectivamente. Se produjeron dos abandonos (1 del grupo CS, 1 del grupo PBO) durante el estudio debidos a epigastralgia, mientras que un paciente del grupo CS interrumpió el tratamiento al cabo de nueve meses debido a vértigo.

Las evaluaciones de los análisis clínicos de laboratorio sí que detectaron algunos cambios poco importantes en los niveles de bilirrubina en suero en el mes 9 y urea en suero en los meses 9 y 12 en el grupo PBO. No se observaron modificaciones en ninguna otra variable química clínica o hematológica, excepto un caso aislado de incremento de la VSG en el grupo PBO en el mes 12.

La valoración global de la tolerancia por parte de pacientes y médicos fue similar, y no se observó ninguna diferencia entre los dos grupos, excepto una calificación de la tolerancia significativamente mejor para el grupo CS al cabo de 1 mes de tratamiento.

#### Discusión

Este estudio original presenta los resultados de un ensayo clínico de un año de duración, realizado con pacientes aquejados de artrosis de rodilla que recibieron CS por vía oral, administrado intermitentemente durante periodos de tres meses, dos veces al año. Según los resultados obtenidos, se pueden hacer los comentarios siguientes.

En primer lugar, este estudio, concebido específicamente para valorar los efectos clínicos de CS sobre el dolor y la capacidad funcional como criterio de eficacia principal, es una confirmación de resultados anteriores obtenidos con CS por vía oral utilizado para el tratamiento de la artrosis en humanos<sup>8-12,24</sup>. El IAF, la EAV, el tiempo caminando y el consumo de analgésicos apoyan todos ellos el hecho de que CS es un agente modificador de los síntomas, que actúa con una acción lenta y que mejora tanto los síntomas dolorosos como la capacidad funcional de las rodillas de los pacientes con artrosis<sup>13,25,26</sup>.

Además, este ensayo ha confirmado que CS administrado por vía oral, a una dosis de 800 mg/día, intermitentemente durante tres meses dos veces al año, tiene un efecto prolongado. Este efecto concreto, así como su acción lenta, es una característica de los agentes modificadores de los síntomas<sup>25,27</sup>. Estas características ya se habían documentado y confirmado adecuadamente en estudios anteriores usando CS por vía oral, pero administrado diariamente durante periodos que iban de 3 a 12 meses<sup>8,24</sup>.

El efecto terapéutico prolongado observado en este estudio intermitente es un elemento novedoso en cuanto al modo de acción de CS por vía oral. Un posible factor limitador del estudio podría ser que la comparación se realizó entre grupos tratados con CS y con PBO, pero no se incluyó un tercer grupo de pacientes con artrosis que recibiera un tratamiento continuo diario con CS durante un año.

El tercer hallazgo importante está relacionado con las posibles propiedades de modificación de la estructura del compuesto<sup>26</sup>. Este efecto se había sugerido anteriormente en un estudio con animales<sup>28</sup> y en dos ensayos clínicos en los que participaron pacientes con artrosis de rodilla<sup>12</sup> y artrosis de los dedos<sup>29,30</sup>. En el ensayo sobre la artrosis de rodilla<sup>12</sup> encontramos que el tratamiento con CS también estaba asociado, en un grupo de pacientes, a una ausencia de cambios en la anchura del espacio articular femorotibial medial, mientras que en los pacientes tratados con placebo sí que se había producido estrechamiento del espacio articular. Las mediciones del espacio articular femorotibial obtenidas en este estudio sugieren que el tratamiento con CS podría influir en la progresión estructural de la artrosis de rodilla a lo largo de un año. Además, el análisis GEEM también confirmó una reducción significativa del estrechamiento del espacio articular femorotibial debido al tratamiento con CS en 2 de las 3 variables radiológicas medidas. Hay que señalar que la AEA mínima es la medición más sensible del estrechamiento del espacio articular, pero esto sólo es cierto en el caso de las radiografías posteroanteriores de la articulación de la rodilla cuando el platillo tibial está en posición horizontal. En nuestro estudio, el posicionamiento horizontal del platillo tibial no se verificó, pero en realidad no era el óptimo, ya que las radiografías realizadas eran anteroposteriores. Aunque ahora el procedimiento utilizado fuera la radiografía posteroanterior de la articulación de la rodilla, este ensayo clínico representa, aún así, una validación más para la medición no invasiva del estrechamiento del espacio articular mediante radiografías estandarizadas y un equipo radiográfico computerizado automático y digitalizado<sup>18,20</sup>. Como se ha demostrado recientemente con el sulfato de glucosamina, algunos agentes modificadores de los síntomas sí que tienen interesantes propiedades condroprotectoras, que se pueden evaluar de una manera no invasiva mediante la radiografía cuantitativa<sup>31-33</sup>.

Un aspecto controvertido del tratamiento con CS por vía oral suele ser la absorción oral real del fármaco. En un estudio reciente<sup>5</sup>, se administró CS (Condrosulf® / Condro-san®) por vía oral a 20 voluntarios sanos, y los derivados de CS se extrajeron y purificaron del plasma a lo largo de 48 horas. Después de la administración de Condrosulf® / Condro-san® por vía oral, los niveles de CS en plasma aumentaron más del 200%. La absorción de CS exógeno también se demostró por los cambios reales en la composición de los disacáridos derivados de CS en plasma después de la administración del fármaco, en comparación con los niveles iniciales.

Es importante señalar que el excelente perfil de tolerancia clínica y biológica del fármaco observado en nuestro estudio también confirmó el buen perfil de seguridad de condroitín sulfato por vía oral<sup>6-10,12,34,35</sup>. Este perfil de tolerancia podría reducirse con la ingesta de CS vendido como nutracéutico, como informaron recientemente Danao-Camara<sup>36</sup>. En consecuencia, estos autores insistieron en la necesidad de contar con una fuente óptima de CS de gran calidad para uso humano. Este aspecto de la seguridad

dad en concreto también apoya enérgicamente la realización de futuros ensayos clínicos más amplios y más prolongados en condroprotección<sup>37</sup>.

### Conclusión

Este estudio apoya la evidencia de que CS de origen bovino y alta calidad farmacéutica (Condrosulf® / Condro-san®) por vía oral es un fármaco bien tolerado, que resulta efectivo para reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional en pacientes que padecen artrosis de rodilla sintomática. El programa de tratamiento intermitente de 800 mg/día durante tres meses, dos veces al año, se podría recomendar ciertamente para pacientes con artrosis de rodilla de grado bajo o medio, según nuestros resultados clínicos y el efecto terapéutico prolongado observado de este fármaco. Además, nuestros resultados en los pacientes con artrosis que completaron el ensayo podrían apoyar la hipótesis de estudios anteriores y presentan argumentos adicionales para que CS también se considere como un fármaco modificador de la estructura para la artrosis. Respecto a este tema en particular, los resultados de ensayos clínicos de mayor duración y extensión proporcionarían definitivamente las claves en cuanto a la eficacia de CS como fármaco modificador de la estructura para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

### Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias a todos los pacientes y médicos que participaron activamente en este estudio, a la Dra. Eleonora Tajana Messi por su activo apoyo y a la Sra. Leanne Pobjoy por su excelente ayuda de secretariado. Este estudio contó con el apoyo de una subvención de IBSA, Lugano, Suiza.

### Referencias

- Lewis S, Crossman M, Flannelly J, Belcher C, Doherty M, Bayliss MT, et al. Chondroitin sulphation patterns in synovial fluid in osteoarthritis subsets. *Ann Rheum Dis* 1999;58:441-5.
- Rouvinez de Rossi E, Roth M, Tajana E, Uebelhart D. Determination of chondroitin sulfates in human plasma by HPLC with UV detection of constituent 0S, 4S and 6S disaccharides. *Glycoconj J* 1997;14:94.
- Conte A, De Bernardi M, Palmieri L, Lualdi P, Mautone G, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneimittelforschung* 1991;41:768-72.
- Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6suppl:A14-21.
- Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002; 10:768-777.
- Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205-11.
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
- Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1385-91.
- Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 suppl:A25-30.
- 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. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 suppl:A31-6.
- Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28:173-81.
- Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6Suppl:A39-46.
- 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.
- Altman RD. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip. *Scand J Rheumatol* 1987;65:31-9.
- Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation—value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 1987;6585-9.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982;9:768-9.
- Kellgren JH, Lawrence JJ. Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Res* 1957;16:494-502.
- Piperno M, Hellio le Graverand MP, Conrozier T, Bochu M, Mathieu P, Vignon E. Quantitative evaluation of joint space width in femorotibial osteoarthritis: comparison of three radiographic views. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:252-9.
- Conrozier T, Tron AM, Mathieu P, Vignon E. Quantitative assessment of radiographic normal and osteoarthritic hip joint space. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3Suppl A81-7.
- Vignon E, Conrozier T, Piperno M, Richard S, Carrillon Y, Fantino O. Radiographic assessment of hip and knee osteoarthritis. Recommendations: recommended guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:434-6.
- Conrozier T, Tron AM, Balblanc JC, Mathieu P, Piperno M, Fitoussi G et al. Measurements of the hip joint space using computerized image analysis. *Rev. Med [Engl. Ed.]*, 1993, 60 (2), 105-111.
- Zeger S, Liang L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13-22.
- May WL; Johnson WD. Generalized estimating equations for multivariate response with the variates having different distributions. *J Biopharm Stat* 1996;6:139-53.
- Alekseeva LI, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Chichasova NV, Kariakin AN. Structum (chondroitin sulfate) – a new agent for the treatment of osteoarthritis. *Ter Arkh* 1999;71:51-3.



25. Lequesne M. Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev Rhum Engl Ed* 1994;61:69-73.
  26. Moskowitz RW. Chondroprotective agents. Do they already exist? *Europ J Rheumatol Inflamm* 1991; 11:121-5.
  27. Lesquesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:S65-71.
  28. Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6Suppl A6..
  29. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6Suppl A37-8.
  30. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to Assess the Progression of Finger Joint Osteoarthritis and the Effects of Disease Modifying Osteoarthritis Drugs. *Clin Rheumatol* 2002; 21:231-243.
  31. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
  32. Pavelka K, Gaterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati L. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Int Med* 2002; 162:2113-23.
  33. McAlindon TE. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era ? *Lancet* 2001;357:247-8.
  34. Mazières B, Loyau G, Menkès CJ, Valat JP, Dreiser RL, Charlot J, et al. La chondroïtine sulfate dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *Rev Rhum* 1992;59:466-72.
  35. Howell DS, Altman RD. Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. A brief review of some experimental approaches to chondroprotection. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:713-24.
  36. Danao-Camara T. Potential side effects of treatment with glucosamine and chondroitin. *Arthritis Rheum* 2000;43:2853.
  37. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59:936-44.
-