

El condroitín sulfato en el tratamiento de la artrosis

POR NICOLA VOLPI*

Departamento de Biología Animal, Sección de Bioquímica, Universidad de Modena y Reggio Emilia, Italia

Resumen

El objetivo de este artículo es explicar la biología estructural y las funciones del condroitín sulfato (CS) a la luz de los recientes estudios en glicobiología que sugieren nuevas funciones biológicas fundamentales, y hacer una revisión de la literatura sobre el CS en relación con la fisiopatología de la artrosis (A), para determinar si este agente debería clasificarse como fármaco de efecto sintomático lento (SYSADOA), que son aquellos compuestos cuya acción en el alivio de los síntomas de la enfermedad se desarrolla lentamente. Aunque en 2004 ya se publicó una revisión sobre este tema [Volpi N. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of chondroitin sulfate for its treatment. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* **2004**;4:119], el presente artículo pretende ser una ampliación y actualización de la información existente sobre el CS y su uso en el tratamiento de la artrosis.

El CS presenta una amplia gama de actividades biológicas y, como fármaco, produce una reducción lenta pero gradual de los síntomas clínicos de la enfermedad, y sus beneficios permanecen hasta bastante después de finalizar el tratamiento. Asimismo, muchos estudios y ensayos clínicos en animales han demostrado la eficacia del CS como medicamento modificador de la estructura de la artrosis y su capacidad para revertir, retrasar o estabilizar la patología proporcionando un alivio sintomático en el tratamiento a largo plazo. Además presenta menos efectos secundarios que otros medicamentos utilizados para tratar los síntomas de la artrosis y carece de la toxicidad asociada con un uso a largo plazo de estos fármacos. Estas propiedades también están relacionadas con la absorción oral de este tipo de moléculas de elevado peso molecular, que presentan clusters de grupos de sulfatos, una alta densidad de carga y son capaces de ejercer su actividad condroprotectora *in vivo*.

Palabras clave: Condroitín sulfato, Dermatan sulfato, Glicosaminoglicanos, Vía oral, Artrosis.

INTRODUCCIÓN

La artrosis (A) es la enfermedad musculoesquelética de mayor prevalencia ya que se han encontrado pruebas de este proceso [1-3] en más del 70% de la población mayor de 65 años, con una incidencia entre las mujeres de aproximadamente el doble que en los hombres [4]. La artrosis, junto con el dolor y discapacidad musculoesquelética asociada, es la patología más importante entre la población de Estados Unidos [2] y de otros países desarrollados [3]. La evaluación radiológica de la artrosis indica una prevalencia entre los individuos de mediana edad del 80% aproximadamente, cifra que va aumentando notablemente con la edad y que tiene considerables consecuencias socioeconómicas. Esta enfermedad supone un importante trastorno para los pacientes debido al dolor y a la pérdida funcional que provoca. Pero a pesar de la alta prevalencia de la artrosis, todavía no se conocen con certeza sus mecanismos bioquímicos precisos. Entre las características del cartílago artrósico se incluye un aumento del contenido de agua y la degradación de la matriz extracelular así como una alteración de los proteoglicanos (PG) (las cadenas son más cortas y se reduce el ratio entre CS y KS). Estos cambios facilitan la degeneración progresiva, con posible pérdida del cartílago articular. Los objetivos del tratamiento de la artrosis son reducir el dolor y mantener o mejorar la función articular. En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para investigar posibles agentes condroprotectores capaces de aumentar la actividad anabólica de los condrocitos y reducir a la vez los efectos degenerativos de los mediadores de la citoquina en el cartílago. Se ha planteado la teoría de que estos agentes pueden reparar el cartílago articular o, como mínimo, desacelerar su progresivo deterioro. Entre estas sustancias que podrían poseer propiedades condroprotectoras se encuentra el CS, el sulfato de glucosamina, el ácido hialurónico (AH) y los heparinoides [5]. El objetivo de esta revisión es evaluar la literatura existente sobre el CS en relación con la patología de esta enfermedad para determinar si este agente debería clasificarse como fármaco de efecto sintomático lento (SYSADOA), que son compuestos cuya acción en el alivio de los síntomas de la artrosis se desarrolla lentamente.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CARTÍLAGO

Un cartílago, como el de la superficie articular de las articulaciones diartrodiales, es un tejido conectivo altamente especializado con una función biomecánica especialmente adecuada para soportar la compresión [6]. Es también el lugar de crecimiento y desarrollo de los principales huesos largos. El cartílago articular no está innervado ni contiene vasos sanguíneos sino que consiste en una gran matriz extracelular expandida creada y mantenida por una escasa población de células: los condrocitos. Las propiedades del tejido dependen de la estructura y organización de las macromoléculas de la matriz extracelular, que pueden identificarse en función de los roles de sus dos constituyentes principales, los colágenos y los proteoglicanos. El colágeno, principalmente el de tipo II, pero también los de tipo IX y XI, forma una densa red de fibras alojada en una alta concentración de PG (hasta 100mg/ml). Los PG, debido a sus cadenas polianiónicas de glicosaminoglicanos (GAG), crean una alta presión osmótica que atrae agua al interior del tejido y expande la red de colágeno. Es el equilibrio entre la presión de la hinchazón osmótica de los PG y la tensión en las fibras de colágeno lo que proporciona al tejido su característica resistencia a la compresión. Así pues, el cartílago es una sólida matriz formada por una resistente red de fibras hinchada por el agua. Sus propiedades biomecánicas dependen crucialmente de la integridad de la red de colágeno y de la retención de una elevada concentración de PG en el interior de la matriz. A su vez, el mantenimiento del tejido depende de la actividad constante de los condrocitos. Los PG se van renovando lentamente incluso en el cartílago maduro y debe haber un control coordinado de su síntesis y su secreción por los condrocitos y de su degradación y renovación en la matriz.

El PG más abundante en el cartílago es el agregano, un gran agregado de proteoglicanos con características que parecen haber evolucionado para llevar a cabo su función biomecánica especializada en el cartílago (Fig. 1). La estructura consiste en un núcleo proteico expandido con numerosas cadenas de CS y KS agregadas (hasta 150). Esta proteína, que presenta numerosas sustituciones y

una estructura ramificada, proporciona una concentración muy específica de polianiones que completamente hidratada y rellena. Sin embargo, tiene una viscosidad mucho menor y un volumen excluido más pequeño que una cadena larga de polianiones no ramificada, como el AH, que tiene una masa molecular similar. Recién segregados por los condrocitos, los PG tienen cierta movilidad dentro de la matriz. No obstante, su facilidad para agregarse uniéndose específicamente al AH, produce un mecanismo extracelular que favorece la inmovilización de los PG dentro de la matriz con la colaboración de una proteína globular independiente que se une a los PG y al AH [6]. Aunque todos los componentes del agregado, los PG, la proteína de unión y el AH son sintetizados por los condrocitos dentro del cartílago, únicamente los PG y la proteína de unión se mezclan dentro de todos los compartimentos intracelulares. Mientras que los PG y la proteína de unión siguen las rutas de biosíntesis de otras proteínas secretorias a través de los compartimentos de los retículos endoplasmáticos rugoso (RER) y liso (Golgi), el AH es sintetizado en la membrana plasmática. Así pues, los PG y la proteína de unión solo tienen posibilidad de interactuar con el AH después de su secreción por el condrocito. También parece existir un mecanismo que limita la avidéz inicial de unión de los PG y el AH después de la secreción y que cambia en uno o dos días a medida que se produce la maduración estructural.

En los PG maduros extraídos del cartílago, la afinidad con el AH tiene una K aproximada de 2×10^{-8} M [6], pero en presencia de la proteína de unión, que forma uniones proteína-PG y proteína-AH, la disociación de los PG de un agregado estabilizado no se puede detectar experimentalmente. Así pues, la constante de disociación debe ser inferior a 1×10^{-11} M. El tamaño de los agregados de PG viene determinado por diversos parámetros. La longitud de la cadena de AH determina el número de PG que pueden unirse pero esto también depende de la proximidad de los PG adyacentes. Las restricciones estéricas separan los PG de manera que cada uno ocupa una longitud de AH con una masa molecular aproximada de 7.000 a su máxima densidad estructural [7] pero esto solo ocurre cuando existe un exceso de PG. No obstante, en la mayoría de los tejidos hay suficiente AH para unir todos los PG, y en la mayoría de preparados de agregados reconstituidos de extractos de tejido se observa habitualmente una densidad estructural inferior con más espacio entre los PG unidos a los agregados. Así, el tamaño de estos agregados de PG puede variar desde muy pequeños (2-5 PG), cuando hay un gran exceso de AH y/o su masa molecular es muy baja, hasta un tamaño mucho mayor (400-800 PG), cuando el AH tiene una masa molecular especialmente alta y hay un exceso de PG. Estos agregados también son diferentes en cuanto a sus propiedades reológicas y en su viscoelasticidad [8].

METABOLISMO DEL CARTÍLAGO

Además de la conocida asociación del agregcano con el AH y la proteína de unión, algunos estudios realizados con microscopio

electrónico sugieren que el agregcano puede también interactuar consigo mismo en la región G1 (unión con AH). La dependencia de este fenómeno en la concentración de proteína de unión sugiere que esta puede estar actuando como un reagente bifuncional que facilita la interacción agregcano-agregcano antes de su unión con el AH [9].

Por otra parte, se sabe que la decorina, un pequeño PG que contiene dermatán sulfato, se une al colágeno y afecta a la génesis de fibrina. En investigaciones sobre este tema se observó que el cartílago artrósico contenía mayor proporción de proteoglicanos de dermatán sulfato que el cartílago normal y que estos inhibían la producción de fibras de colágeno *in vitro*, ya fuera solos o en combinación con el agregcano [10].

Otros estudios *in vitro* de PG recién sintetizados del cartílago articular afectado de artrosis rápidamente destructiva demostraron también un aumento en la proporción de proteoglicanos pequeños [11]. Así pues, parece posible que el aumento de la síntesis de decorina en la artrosis produzca una debilitación de la matriz del cartílago y contribuya a la progresión de la enfermedad.

Catabolismo del cartílago

En las fases clínicamente visibles de la artrosis, que presumiblemente tienen lugar hacia el final de la patogénesis, los PG desaparecen del tejido y se considera que gran parte de esta pérdida se deriva de la acción de las proteasas. Mediante una resonancia magnética se llevó a cabo una evaluación no invasiva de la pérdida de PG que se producía en cartílago tras la inyección intrarticular de papaína, y se comprobó que el estrechamiento del espacio articular observado en las imágenes se correspondía con los cambios en el contenido de PG del cartílago [12].

Parece ser que una de las enzimas causantes de gran parte del deterioro del cartílago artrósico es la estromelisin (una metaloproteasa-3 de la matriz). Esta enzima divide el agregcano por un punto situado entre dos de los dominios globulares del PG (G1 y G2) [13]. En extractos de cartílago se encontraron péptidos con las fracciones esperadas si el agregcano hubiera sido dividido *in vivo*, lo que claramente sugiere que esta enzima actúa sobre el agregcano *in vivo*. También se comprobó que la estromelisin dividía el colágeno tipo II, IX, X y XI del cartílago [13], lo que sugiere la participación de esta enzima en la regeneración y reestructuración de la matriz de colágeno del cartílago. Por otra parte, también se comprobó que la colagenasa dividía el agregcano en diversos sitios [14]. Se ha presentado y propuesto análisis precisos de los fragmentos de agregcano y proteína de unión como medio para controlar el efecto de la proteólisis *in vivo*. Estos métodos permitirían determinar con exactitud las enzimas y otros factores proteolíticos, como la degradación por radicales libres que se produce *in vitro* tanto en el cartílago sano como en el cartílago afectado [13].

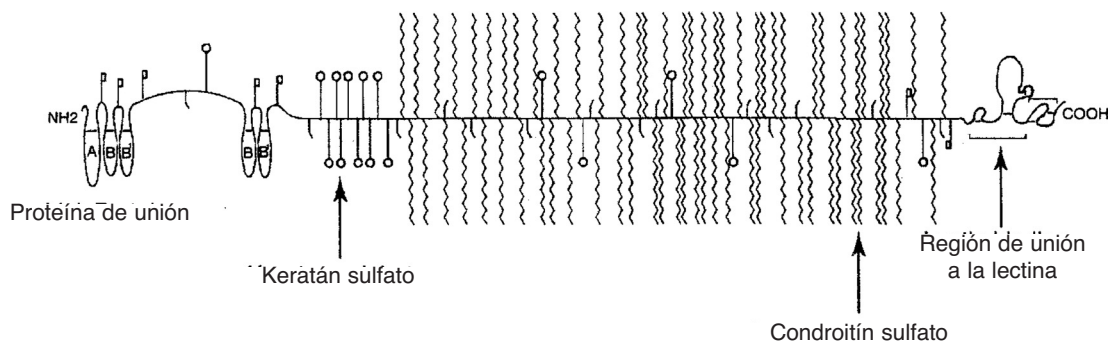


Fig. 1. Esquema de la estructura del agregcano con la proteína nuclear y los polisacáridos.

En el cartílago existen otras enzimas activas además de la estromelina y la colagenasa. Se observó que extractos de cartílago normal de perros con artrosis experimental digerían el colágeno tipo XI de modo similar a la gelatinasa (metaloproteasa-2 de la matriz). La actividad del cartílago con artrosis fue mucho mayor [15].

Por supuesto, a pesar de la presencia de todas estas enzimas, el cartílago no se destruye y se sabe que normalmente hay mayor cantidad de inhibidores de enzimas que de proteasas. Además del inhibidor tisular de las metaloproteasas, también está presente en el cartílago el inhibidor 1 del activador tisular del plasminógeno [13]. Además se comprobó la presencia de un inhibidor de las proteasas liberadas por los leucocitos en el cartílago articular humano [16].

Control del metabolismo

Se ha comprobado que la interleuquina-1 y otras citoquinas como la interleuquina-8 o el factor de necrosis tumoral, pueden ser tanto catabólicas, y producir la liberación de colagenasa y estromelina, como antianabólicas, y provocar la supresión de la síntesis de PG y colágeno. En modelos experimentales, la inhibición del efecto de la interleuquina-1 puede ser beneficiosa para el metabolismo del cartílago [17]. Por otra parte, el factor de crecimiento I tipo insulina y el factor de transformación del crecimiento, además de otros factores de crecimiento, factores de diferenciación y citoquinas pueden tener un efecto tanto anabólico como anticatabólico sobre los condrocitos [13]. Entre los numerosos estudios publicados a lo largo del pasado año en relación con la regulación del metabolismo del cartílago, la mayoría se han centrado en el efecto de un único factor de crecimiento o citoquina y han estudiado el cartílago en cultivo. En este sentido, aunque es importante demostrar a qué factores responde el condrocito, hay que tener en cuenta que las condiciones del cultivo pueden afectar a los resultados. Algunos estudios se han centrado en el efecto interactivo de estos factores sobre los condrocitos. Tanto los condrocitos normales como los artrósicos *in vivo* están expuestos a una compleja combinación de factores (no solo bioquímicos, sino también mecánicos, hormonales, etc.), y su respuesta se ve afectada por la edad, por estos mismos factores y por el tratamiento farmacológico. Para complicarlo aún más, parece que los condrocitos pueden hacer que estos factores se conviertan en inhibidores de su actividad [18]. Continuamente se describen nuevos receptores de los condrocitos y parece probable que estos respondan de forma diferente que otras células a los diversos factores. Probablemente debido a las diferencias metodológicas ni siquiera se ha llegado a un acuerdo sobre el efecto de algunos de estos factores, como la interleuquina-1, o respecto al mecanismo de su actuación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS

Las causas de la artrosis son multifactoriales, y aunque el envejecimiento es el factor más claramente asociado, también los factores mecánicos, hormonales y genéticos contribuyen en diversos grados. La artrosis surge como síndrome clínico cuando a raíz de estos determinantes se produce en la articulación un daño suficiente para provocar la degradación de su función y la aparición de los síntomas. Este síndrome clínico puede detectarse radiológicamente por una reducción del espacio articular (debido a la pérdida de cartílago) y por una extensa remodelación del hueso subcondral con proliferación en los márgenes de la articulación (osteofitosis) [19, 20]. En las últimas fases de la enfermedad, estas articulaciones se caracterizan patológicamente por una extensa fibrilación del cartílago, pérdida de PG y erosión del hueso en los puntos de gran presión de contacto. En los lugares en los que el cartílago todavía está intacto se produce la invasión de la vasculatura subcondral en el cartílago calcificado acompañada por un avance de la línea de calcificación [21], y aunque algunos condrocitos pueden seguir proliferando y liberando PG a su alrededor, muchos de ellos no son viables. El hueso subcondral situado bajo las zonas desprovistas de cartílago es generalmente esclerótico y está formado por hueso reticular inmaduro. Algunos estudios histológicos han demostrado que en los

espacios medulares del hueso esponjoso, particularmente en la articulación de la cadera, puede producirse una dilatación debido a los depósitos de lípidos, colesterol y fibrina [12].

Se ha comprobado que los productos de la destrucción del cartílago son antigénicos [23], y cuando son liberados en el líquido sinovial debido al excesivo catabolismo, pueden desencadenar una sinovitis. Esta inflamación sinovial, una vez establecida, puede alterar el metabolismo de los sinoviocitos residentes, la fuente más importante de biosíntesis de AH en el líquido sinovial [24]. Los mediadores inflamatorios liberados por las células sinoviales locales y la infiltración de leucocitos pueden promover un aumento de la permeabilidad vascular y la acumulación de plasma en el líquido sinovial con la consiguiente reducción de la concentración del AH. Esta dilución del ácido hialurónico y la reducción de su peso molecular debido a la síntesis anormal de sinoviocitos tienen como resultado una disminución de la viscoelasticidad del líquido sinovial y, por consiguiente, de su capacidad para lubricar y proteger el cartílago articular. Los macrófagos del sinovio y los leucocitos que han penetrado en la cavidad sinovial también son una abundante fuente de citoquinas, factores procoagulantes, proteasas, radicales libres derivados del oxígeno y óxido nítrico.

Aunque gran parte del exceso de la actividad proteolítica desencadenada en el líquido sinovial es anulada por los inhibidores endógenos presentes, las citoquinas y los radicales libres pueden repararse por el cartílago libremente y reducen la síntesis de PG y colágeno que llevan a cabo los condrocitos. Estas citoquinas también pueden desencadenar la producción de proteinasas catabólicas, citoquinas y óxido nítrico por parte de las células del cartílago, lo que contribuye a una mayor destrucción de la matriz por la acción paracrina [25].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS

El tratamiento farmacológico de la artrosis va dirigido a los síntomas de la enfermedad más que a la causa subyacente. Los fármacos básicos para el tratamiento de este trastorno son los analgésicos, los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (AINE) [26, 27], pero los efectos secundarios perjudiciales que se asocian al uso de muchos de estos agentes ha derivado en los últimos años a un uso más conservador de los mismos.

El descubrimiento de dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX), enzimas codificadas por diferentes genes y responsables de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina E₂, ha impulsado de nuevo el uso de los AINE en el tratamiento de la artrosis. En el tracto gastrointestinal, una forma constitutiva de la ciclooxigenasa, COX-1, es la responsable principal de la síntesis de eicosanoides, incluida la PGE₂. La otra forma de ciclooxigenasa, COX-2, se sintetiza rápidamente cuando la célula es estimulada por la exposición a lipopolisacáridos o a citoquinas proinflamatorias [28, 29]. La COX-2 es por tanto una enzima inducible producida por las células en respuesta a la activación por la invasión de citoquinas o bacterias. La aspirina, la indometacina, el naproxeno, el piroxicam y el ibuprofeno son principalmente inhibidores de la COX-1, mientras que el diclofenaco es casi igual de potente contra la COX-1 que contra la COX-2. El meloxicam, el aceclofenaco y el flosulide, por el contrario, parecen ser inhibidores selectivos de la COX-2 en concentraciones plasmáticas bajas [30, 31].

ESTRUCTURA DEL CONDOITÍN SULFATO

Los GAG son heteropolisacáridos naturales complejos presentes en todos los organismos. Estas moléculas biológicas son los principales componentes estructurales de los PG, el complejo macromolecular más importante de la matriz extracelular (ver el apartado ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CARTÍLAGO), pero también se encuentran como componentes intracelulares [32] y distribuidos por la membrana celular [33-35]. En los últimos estudios

realizados en el campo de la bioquímica y la biología celular y del desarrollo se ha demostrado que los PG no son solo componentes estructurales sino que también participan y regulan muchas actividades celulares y procesos fisiológicos como la proliferación y diferenciación celular y la interacción célula-célula y entre la matriz y las células [36-38]. La gran capacidad interactiva de los GAG a nivel molecular y celular se debe a su amplia diversidad estructural en cuanto a tipo, tamaño, composición y densidad de carga, así como al grado de sustitución y de definición de dominios.

Los GAG son polisacáridos lineales compuestos por un número variable de unidades repetidas de disacáridos. Cada disacárido consiste en una hexosamina, D-galactosamina o D-glucosamina y un ácido urónico, ácido D-glucurónico o ácido L-idurónico o una hexosa neutra, D-galactosa. Según el tipo de unidades de monosacáridos y de las uniones glicosídicas entre ellos, los GAG se dividen en cuatro categorías principales: 1) AH, 2) CS y dermatán sulfato, 3) heparán sulfato y heparina y 4) KS (Fig. 2).

Las cadenas de CS y CSB, conocido como dermatán sulfato, están formadas por repeticiones de unidades [\rightarrow GlcA β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow] sulfatadas en diferentes posiciones de la unidad de hexosamina y del ácido urónico. Algunas, aunque muy pocas, de estas posiciones permanecen sin sulfatar. La secuencia normal de disacáridos del CSA (condroitín 4-sulfato) está constituida por la repetición de la unidad sulfatada en la posición 4 de la unidad GalN, mientras que el CSC (condroitín 6-sulfato) está constituido principalmente por un disacárido sulfatado en la posición 6. Dentro de las cadenas de polisacáridos pueden encontrarse, en diferentes porcentajes, disacáridos con diferente número y posición de los grupos sulfato, como los disacáridos disulfatados en los que dos grupos sulfato están unidos por un oxígeno en la posición 2 del ácido D-glucurónico y 6 de la D-galactosamina (D-GalN) (disacárido D), o en las posiciones 4 y 6 de la D-GalN (disacárido E) (Fig. 3). En el caso del dermatán sulfato, algunas modificaciones enzimáticas más completan la estructura final, como la epimerización del C-5 del ácido D-glucurónico (GlcA) a ácido L-idurónico (IdoA), y la O-sulfatación del C-2 del ácido L-idurónico. En consecuencia, las cadenas de polisacáridos del dermatán sulfato están formadas por una unidad disacárida dominante [\rightarrow 4IdoA β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow] con una concentración menor de disacáridos disulfatados, concretamente sulfatados en la posición 4 de la D-GalN y 2 de la unidad de IdoA (Fig. 3). Estas estructuras heterogéneas son las responsables de diversas funciones especializadas de estos GAG (ver más abajo). El IdoA confiere flexibilidad conformacional a la cadena de dermatán sulfato, modificando la forma y la orientación espacial de los residuos de sulfato y dotando a la cadena de un mayor contenido de carga negativa que el GlcA [39-40]. Aunque los principios del proceso de biosíntesis no han sido aún esclarecidos totalmente, se sabe con certeza que este proceso provoca la generación de dominios de oligosacáridos altamente modificados dentro de la cadena de polímeros, los cuales se separan por regiones con un grado relativamente bajo de modificaciones estructurales. Así, la cadena de dermatán sulfato tiene una estructura híbrida co-polimérica formada por dominios altamente modificados (CS) y dominios poco modificados (dermatán sulfato). Las unidades que contienen ácido L-idurónico suelen estar sulfatadas en el C-4 de los residuos de D-GalN, mientras que la sulfatación del C-6 se asocia a menudo con disacáridos que contienen ácido GlcA [41]. La estructura descrita de este GAG sufre modificaciones durante ciertas enfermedades como la artrosis, la arteriosclerosis y el cáncer. Las modificaciones estructurales ya descritas implican cambios en los ratios de los dos ácidos urónicos y de los disacáridos 4-sulfatados que pasan a 6-sulfatados y a disacáridos no sulfatados. También se han descrito cambios en el tamaño de las cadenas.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DEL CONDOITÍN SULFATO

El condroitín sulfato exhibe una amplia variedad de funciones biológicas principalmente debidas a la presencia de unidades estruc-

turales sobresulfatadas formando estructuras de dominios que interactúan específicamente con otras moléculas e inducen la modulación de diversas funciones biológicas como la regulación de la estructuración neuronal de la retina [42], las interacciones con la fibronectina [43], la actividad de promoción del crecimiento de las neuritas [44], la regulación de la función adhesiva de la integrina α 5 β 1 [45], la activación de los monocitos y células B [46], la activación de plasminógeno [47] y la unión de eritrocitos infectados de *Plasmodium falciparum* [48].

Se ha observado una correlación entre los PG altamente sulfatados y los terminales axonales del sistema nervioso central en desarrollo, lo que sugiere que estas moléculas afectan a la formación de la estructura neural. En el desarrollo de la retina de los mamíferos, la regresión gradual del CS puede ayudar a controlar el inicio de la diferenciación de las células ganglionares y la dirección inicial de sus axones. Los cambios producidos por la retirada del CS de las retinas intactas en cultivo confirman la función del CS en la histogénesis retiniana [42].

Las interacciones entre la fibronectina y los GAG son esenciales para la morfología de la matriz extracelular y la adhesión celular. En los ensayos de cromatografía de afinidad, las fibronectinas recombinantes (deminectinas), que contienen el dominio carboxiterminal y los dominios de la heparina y la fibrina, se unen específicamente al CS [43]. Utilizando un panel de deminectinas mutantes, se han localizado determinantes importantes de las uniones al CS en las repeticiones III13 y III14 dentro del dominio de la heparina. Concretamente, la mutación de un par de argininas de la repetición III13 a residuos neutros suprimía la unión al CS, como en el caso de la heparina mencionado anteriormente. Estos resultados, en combinación con la habilidad de la heparina y el CS para competir por unirse a las deminectinas, demuestran que estos dos GAG interactúan con sitios similares o superpuestos de la fibronectina (FN). Una diferencia importante entre las interacciones de la fibronectina con la heparina y el CS es que, mientras que la fibronectina y las deminectinas se unen por igual a la heparina, la fibronectina se une al CS con menos eficiencia que las deminectinas. También se observó una menor unión al CS de una fibronectina recombinante más grande carente de repeticiones internas III1-7, lo que indica que la región aminoterminal actúa limitando la unión al dominio carboxiterminal. Estos resultados demostraron que las interacciones entre la fibronectina y el CS son reguladas por el contexto molecular.

En otro estudio se demostró que los proteoglicanos de condroitín sulfato (PG-CS) del cerebro de la rata, que contienen el epítipo DSD-1, poseen propiedades promotoras del crecimiento de las neuritas [49]. El CS C del cartílago de tiburón inhibe las interacciones entre el anticuerpo monoclonal específico del DSD-1 y las cadenas de CS del proteoglicano DSD-1-PG, expresado por las células gliales de la rata [50]. Diversos hexasacáridos aislados del CS D de cartílago de tiburón comercial, que contiene mayor proporción de las unidades D características (GlcA2-sulfato β 1 \rightarrow 3GalNAc6-sulfato) en comparación con el CS C, tienen una secuencia tetrasacárida A-D compuesta por un disacárido A (GlcA β 1 \rightarrow 3GalNAc4-sulfato) y un disacárido D [51]. El CS D inhibió las interacciones entre el anticuerpo monoclonal y el DSD-1-PG y también promovió el crecimiento de las neuritas de las neuronas hipocámpicas embrionarias (de 18 días). Para investigar la frecuencia y disposición de la unidad tetrasacárida A-D en la secuencia del polímero se aislaron ocho fracciones octasacáridas del CS D después de la digestión parcial con el condroitín ABC liasa bacteriano. El análisis estructural demostró que los octasacáridos aislados tenían la misma estructura nuclear Δ hexA (Glc/Ido) β 1 \rightarrow 3GalNAc β 1 \rightarrow 4(GlcA β 1 \rightarrow GalNAc) β 3 con cuatro, cinco y seis esteres sulfato en varios grupos hidroxilos de diferentes combinaciones. No se observó ninguna secuencia tetrasacárida D-D, y se comprobó que las unidades disacáridas D individuales formaban exclusivamente unidades tetrasacáridas A-D tanto en la secuencia hexasacárida A-D-A como en la A-D-C en los cinco octasacáridos que representaban aproximadamente el 5%

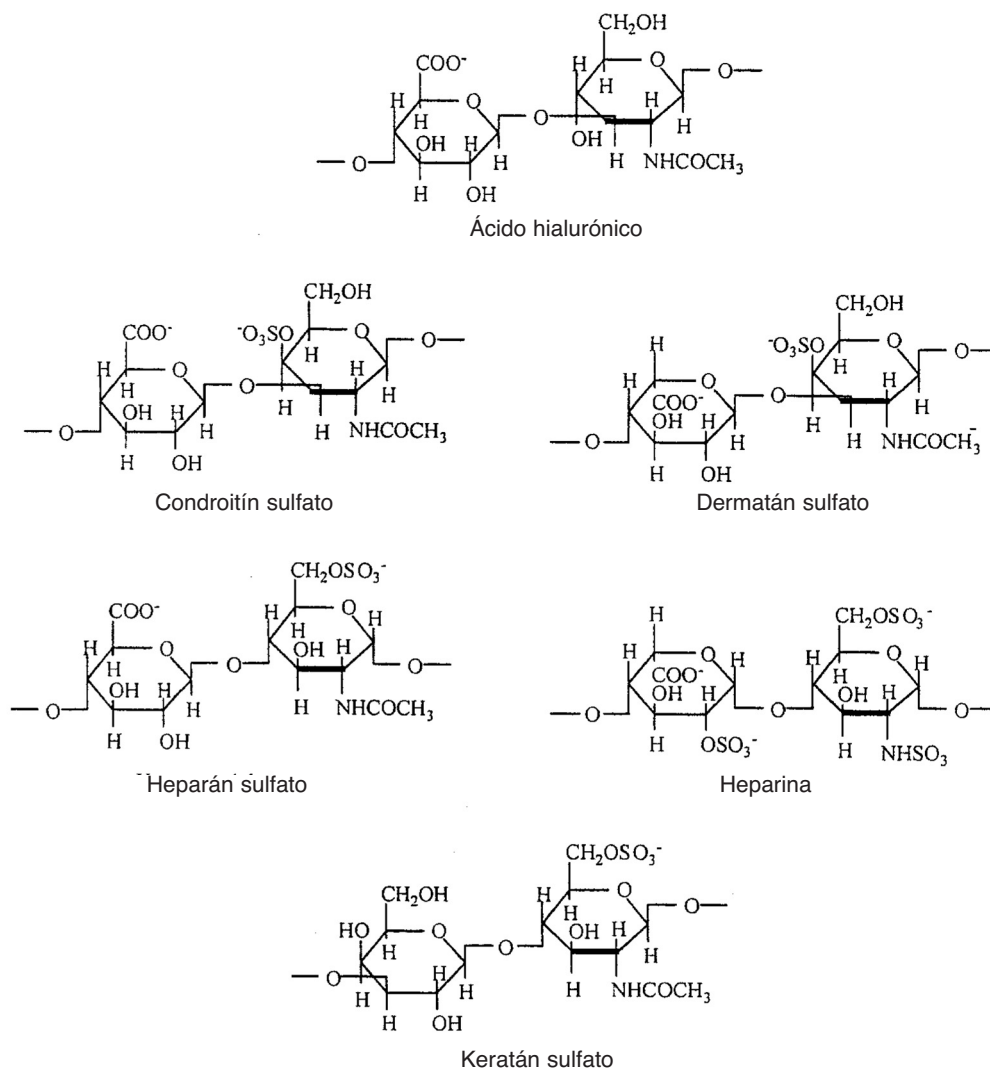


Fig. (2). Estructuras de disacáridos que forman las diversas especies de glicosaminoglicanos.

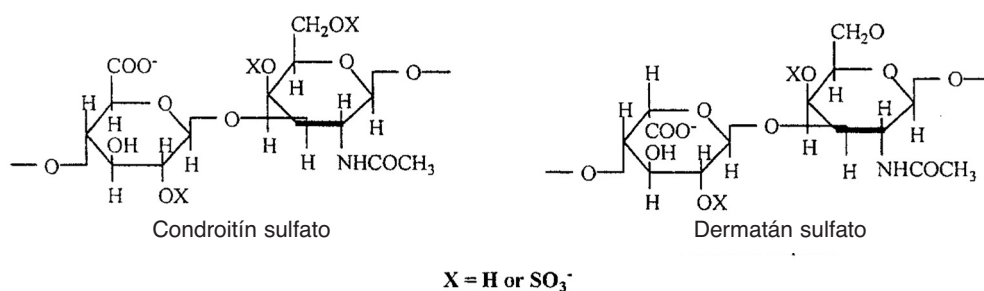


Fig. (3). Estructuras de disacáridos que forman las diversas especies de condroitín sulfato.

(p/p) de los polisacáridos iniciales. Recientemente se ha producido químicamente un tetrasacárido de CS que estimula el crecimiento y la diferenciación de las neuronas [52].

La adhesión celular del melanoma humano mediada por la integrina $\alpha_4\beta_1$ (pero no la $\alpha_5\beta_1$) es inhibida por la eliminación del CS de la superficie celular, lo que indica que el PG-CS del melanoma participa en la regulación de la función adhesiva de la integrina $\alpha_4\beta_1$. La integrina $\alpha_4\beta_1$ se une al CS. En el interior de la integrina α_4 se identificó un péptido denominado SG1 que se adhiere al PG-CS de la superficie celular del melanoma, lo que indica que este péptido es un sitio de unión del CS dentro de la subunidad de la integrina α_4 . El anticuerpo policlonal generado contra el péptido inhibe la adhesión de las células del melanoma al CS, y se produce la reversión de la inhibición por el Mn²⁺ y por un anticuerpo mono-

clonal de activación anti beta-1. Asimismo, el pretratamiento de las células con anticuerpo anti-SG1 IgG inhibe la expresión del epítipo 15/7 del anticuerpo monoclonal en presencia del péptido SG1 soluble, lo que sugiere que el anti-SG1 IgG evita la unión de ligandos por la integrina $\alpha_4\beta_1$. Estos resultados demuestran que la integrina $\alpha_4\beta_1$ interactúa directamente con el CS a través del sitio SG1, y que este sitio puede afectar a las propiedades de unión de ligandos de la integrina [45].

En los sitios inflamatorios, los PG son secretados por leucocitos mononucleares activados y liberados como consecuencia de la degradación de la matriz extracelular. Los PG de condroitín 4-sulfato son los más importantes producidos por los monocitos/macrófagos humanos activados. Hay dos formas de condroitín 4-sulfato, CSA y CSB, que pueden activar distintos tipos de células mononu-

cleares sanguíneas periféricas [46]. Mientras que el CSA activa los monocitos (para la secreción de monoquinas), el CSB activa las células B (para su proliferación). Por el contrario, el condroitín 6-sulfato CSC y la heparina no tienen estos efectos funcionales. Asimismo se demostró que los cuerpos monoclonales CD44 bloquean la proliferación de células B inducida por el CSB. Estos descubrimientos sugieren que los GAG, y concretamente el condroitín 4-sulfato, constituyen un nuevo tipo de mediadores inmunológicos presentes en los sitios inflamatorios. Por otra parte, los datos obtenidos establecen una relación del CD44 con la activación de las células B y muestran un paralelismo entre las funciones establecidas de los CD44 en las células T y la activación de los monocitos.

El CSE potenció notablemente la activación del plasminógeno mediante los activadores plasminógenos tisulares (APT) y el activador plasminógeno urinario (APU) *in vitro*; en presencia de 10 µg/ml de CSE, los factores potenciadores de una única cadena de APT, de dos cadenas de APT y de dos de APU fueron 400, 140 y 130 respectivamente [47]. Aunque la actividad potenciadora del CSE disminuyó gradualmente cuando fue despolimerizado por la condroitinasa ABC, el disacárido específico del CSE todavía mostraba una actividad significativa. Por otra parte, el GAG del pepino de mar, que tiene una estructura nuclear muy similar a la del CSE pero con más ramificaciones de fucosa sulfatada, muestra un nivel de actividad muy bajo. Estos resultados sugerían que el requisito estructural mínimo en el CSE para potenciar la activación plasminógena mediante los activadores plasminógenos es GlcAβ1-3galNAc (4S,6S) y que las ramificaciones adicionales de azúcares anulan la actividad.

La infección por *Plasmodium falciparum* en las mujeres embarazadas produce la adherencia mediada por el condroitín 4-sulfato de los eritrocitos infectados por el parásito a la placenta, lo cual perjudica la salud tanto del feto como de la madre. Los PG-CS inusualmente poco sulfatados del espacio intervelloso de la placenta son los receptores de esta adhesión, en la que participa una secuencia repetida de condroitín 4-sulfato compuesta por seis fracciones de disacáridos con un 30% aproximadamente de residuos 4-sulfatados [48]. Sin embargo, fue sorprendente que los PG-CS placentarios, que solo tienen alrededor de un 8% de disacáridos 4-sulfatados, pudieran unir eficazmente los eritrocitos infectados. Los PG-CS placentarios son una mezcla de dos poblaciones principales que son similares en todos los criterios excepto en su contenido de sulfatos; 2-3% y 9-14% de las unidades disacáridas de las cadenas de CS son 4-sulfatadas, y el resto son no sulfatadas. La mayoría de los grupos sulfato de los PG-CS están agrupados en dominios de cadenas de CS compuestas por 6-14 unidades de disacáridos repetidos. Mientras que las regiones ricas en sulfato de las cadenas de CS contienen del 20 al 28% de disacáridos 4-sulfatados, las otras regiones contienen poco sulfato o nada en absoluto. Los oligosacáridos correspondientes a los dominios ricos en sulfato de las cadenas de CS inhibieron eficazmente la adhesión. La particular distribución de los grupos sulfato en las cadenas de CS de los PG-CS placentarios y los dominios de grupos sulfato contienen los elementos estructurales necesarios para la adhesión eficaz de los eritrocitos infectados, aunque las cadenas de CS tienen un grado general de sulfatación bajo [48].

RAZONES PARA EL USO DEL CS EN LA ARTROSIS

Como se ha explicado anteriormente, el condroitín sulfato es un componente esencial de la mayoría de los tejidos de los vertebrados presente principalmente en la matriz extracelular y muy abundante en los tejidos conectivos, el cartílago, la piel, los vasos sanguíneos, los ligamentos y los tendones. Estos tejidos también contienen grandes cantidades de colágeno. En aquellos lugares en los que el colágeno tiene una orientación predominante, como los ligamentos y los tendones, los tejidos están tensados y el contenido de CS es bastante bajo. Sin embargo, donde el colágeno no tiene una orientación predominante, como en la piel, hay un elevado contenido de condroitín sulfato y el tejido se estira al tensarse pero es elástico y resiste la compresión.

El condroitín sulfato es un polianión (ver el apartado ESTRUCTURA DEL CONDROITÍN SULFATO) y algunas de sus propiedades se deben a su fuerte carga, que atrae el agua a los tejidos y los hidrata. Las cadenas de condroitín sulfato son sintetizadas por células unidas covalentemente a las proteínas segregadas en la matriz extracelular como proteoglicanos. Se han identificado diversas familias de proteoglicanos con cadenas de condroitín sulfato. Entre estas se incluyen dos de las familias más importantes de proteoglicanos encontrados en la matriz extracelular de los tejidos conectivos, la del agregano y la de los proteoglicanos con secuencias ricas en leucina. La familia del agregano es de un elevado peso molecular (>500 kDa) y se agrega extracelularmente uniéndose al ácido hialurónico (ver el apartado ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL CARTÍLAGO). La decorina y el biglicano son los miembros más importantes de los proteoglicanos ricos en leucina (<200 kDa) que contienen cadenas de condroitín sulfato y dermatán sulfato.

El cartílago articular es un tejido muy especializado formado por una gran matriz extracelular expandida que ocupa el 98% de su volumen y por una proporción de células inferior al 2%. Las propiedades de este tejido se deben esencialmente a la contribución realizada por el colágeno no fibrilar y los proteoglicanos no fibrilares. La estructura del colágeno le confiere extraordinarias propiedades tensoras. Esto es utilizado en el cartílago de una forma especial para producir un tejido no sólo resistente a la tensión sino también a la compresión, gracias al relleno de la matriz interfibrilar con gran proporción de proteoglicanos ricos en condroitín sulfato, principalmente agregano. La gran concentración de este proteoglicano atrae el agua al tejido, que hincha y expande la matriz haciendo tensar la red de colágeno. En este punto de equilibrio, con el tejido hinchado por el agua, este adquiere una gran elasticidad y resistencia a la compresión.

En las enfermedades articulares degenerativas se produce un desgaste del cartílago articular. Una fase clave de este proceso degenerativo es la pérdida de proteoglicanos del cartílago, cuya red de colágeno se ve expuesta a alteraciones mecánicas. Sin embargo, los resultados de algunos estudios sobre artrosis experimental sugieren que en las etapas tempranas del proceso se produce en el cartílago articular una respuesta de reparación hipermetabólica con una mayor síntesis de los componentes de la matriz y una mayor renovación dentro de la misma [53]. El aumento de la síntesis del agregano en el cartílago va acompañada de interesantes cambios en el condroitín sulfato, que exhibe cadenas más largas y estas contienen más epítomos reconocidos por anticuerpos específicos [54]. A pesar de que las cadenas de condroitín son muy pobres en antígenos, pueden producirse anticuerpos monoclonales que reconocen algunas secuencias específicas dentro de las mismas. Estos clusters de CS no se encuentran habitualmente en tejidos sanos normales, pero su expresión aumenta en el cartílago durante la temprana respuesta hipermetabólica en la artrosis experimental.

Aún no está clara la razón biológica de estos cambios del condroitín sulfato en el cartílago durante las primeras fases de la artrosis pero parece ser que existen unas funciones biológicas específicas de secuencias concretas dentro de las cadenas de condroitín sulfato que pueden ser de gran importancia en los procesos de reparación del tejido.

FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA

La absorción de los GAG sulfatados (heparina, heparán sulfato, CS, dermatán sulfato) administrados por vía oral sigue siendo una cuestión controvertida debido a la dificultad de aceptar que las moléculas de elevada masa molecular y densidad de carga pueden traspasar la mucosa gástrica e intestinal. No obstante, en la literatura sobre el tema se han documentado diversos hallazgos experimentales sobre la absorción intestinal de los GAG.

En uno de los primeros trabajos sobre este tema, Morrison [55] descubrió que la tasa de absorción del condroitín 4-sulfato es del 0 al 8%. En otro estudio [56], cuando una preparación radiomarcada

de un preparado comercial de CS fue administrada por vía oral a ratas y a perros, la tasa de absorción del radioisótopo fue del 70%, aunque solo el 8,5% de la radiactividad se asoció a moléculas intactas de CS. Los mismos autores [56, 57] administraron CS a voluntarios humanos sanos y descubrieron un aumento en las concentraciones plasmáticas de moléculas exógenas asociadas con el CS y un aumento del contenido de AH y de GAG sulfatados en el líquido sinovial. Los autores contemplaban la posibilidad de que este aumento fuera debido, al menos en parte, al CS exógeno. En otro estudio [58] se administró CS parcialmente despolimerizado (con una masa molecular media de 7.500 aproximadamente) con un ratio de 1:3 entre condroitín 4-sulfato y condroitín 6-sulfato en dosis únicas de 0,2 y 1,2g, por vía intramuscular y oral respectivamente, a 10 voluntarios sanos (5 hombres y 5 mujeres) con edades comprendidas entre los 25 y los 53 años. Tras la administración oral, el pico de concentración se observó a los 240 minutos. La concentración máxima, la vida media de eliminación y la distribución aparente fueron 4,6 $\mu\text{g/ml}$, 301 minutos y 0,44ml/g respectivamente. También se encontró en el plasma un pico de concentración de mono- oligo- y polisacáridos con una masa molecular inferior a 5.000, procedentes de la digestión parcial del CS exógeno. Este estudio demuestra que el medicamento administrado por vía oral es absorbido en forma de derivados de alta y de baja masa molecular en un 10 y un 20% respectivamente.

En dos recientes estudios [59, 60], se administró CS de origen diferente por vía oral a 20 voluntarios sanos, y se extrajeron del plasma derivados del CS que fueron purificados durante 48 horas [59]. Las fracciones de polisacárido absorbidas por vía oral fueron identificadas y cuantificadas mediante electroforesis en gel de agarosa y densitometría. Además, se midió el porcentaje de disacáridos constituyentes y la densidad de carga en un intento de describir física y químicamente las fracciones de CS absorbidas por vía oral. En todos los sujetos se detectaron niveles plasmáticos de CS endógeno, y los valores medios calculados en 6 de los sujetos variaron a lo largo del día desde 0,3 hasta 5,3 $\mu\text{g/ml}$. Después de la administración de CS (de origen bovino), los niveles plasmáticos de CS aumentaron (más del 200%) en todos los sujetos con un pico de concentración a las 2 horas, siendo significativo el aumento desde las 2 a las 6 horas. También se demostró la absorción del CS exógeno por el cambio en la composición de los disacáridos plasmáticos tras la administración del medicamento con respecto a la línea de base. Asimismo se detectó una reducción significativa de la cantidad relativa de disacáridos no sulfatados. A su vez, los disacáridos 4-sulfatados aumentaron después de 4 horas y los disacáridos 6-sulfatados aparecieron en sangre después de 2 horas. Paralelamente, la densidad de carga media aumentó de 0,40, en la predosis, hasta un máximo de 0,78 cuatro horas después de la administración de CS. En cuanto a su seguridad, el tratamiento fue bien tolerado y no produjo ningún cambio relevante en los signos vitales o en el ECG.

Después de la administración oral, los niveles plasmáticos de CS íctico (de cartilago de tiburón) aumentaron hasta llegar a su concentración pico a las 8,7 horas (más de un 120%), siendo significativo este aumento a partir de las 4 y hasta las 16 horas. Asimismo se registró una reducción de la cantidad relativa de disacárido no sulfatado. A su vez, el disacárido 4-sulfatado aumentó a las 6 horas y los 6-sulfatados y disulfatados aparecieron en sangre a las 8 y 12 horas respectivamente. Paralelamente, la densidad de carga media aumentó de 0,40 en predosis hasta un máximo de 0,72 registrado 8 y 12 horas después de la administración del CS íctico [60]. De estos estudios se dedujo que el CS exógeno es absorbido como polisacárido de elevada masa molecular junto con los derivados procedentes de una despolimerización y/o desulfatación parcial. Asimismo, las diferencias en la absorción y biodisponibilidad de las diversas formulaciones de CS dependen en gran parte de la estructura y características de las moléculas parentales, como la masa molecular, la densidad de carga y los clusters de disacáridos disulfatados. Esto se ha visto confirmado por diferentes estudios que demostraron que tras la absorción oral, la curva plasmática media del CS exógeno

llega al máximo a las 3,2 [57], 4,2 [61] o 5,0 horas [56]. Los resultados demuestran que la estructura y propiedades de los polisacáridos tienen una importante influencia en su absorción y biodisponibilidad por vía oral. De hecho, una posible explicación del parecido entre los perfiles de absorción de las diferentes formulaciones puede ser el similar peso molecular y densidad de carga de las moléculas parentales.

En otro estudio [62] se evaluaron los efectos del CS sobre la artrosis inducida por colágeno tipo II en ratones. Para la investigación se inmunizaron ratones DBA/1J con colágeno bovino II emulsionado en adyuvante completo de Freund, con una inyección de recuerdo a los 21 días. 14 días antes de la inmunización inicial se administró CS por vía oral una vez al día en dosis de 100, 300 y 1.000mg/kg. Entre el día 0 y el 49, cuando los ratones fueron sacrificados con sobredosis de éter para su examen histopatológico, se estudió el índice de artrosis y de formación de edema en las patas traseras. Se analizó la reacción de hipersensibilidad retardada, el título de anticuerpos anticógeno II en suero, y las características histopatológicas de la sinovitis y de la destrucción del cartilago articular. Con el tratamiento de CS, tanto el índice de artrosis como el título de anticuerpos anticógeno II en suero experimentaron una reducción en función de la dosis administrada. Además, el CS (1.000mg/kg) inhibió de forma significativa el edema de las patas traseras, la sinovitis y la destrucción del cartilago articular.

También se experimentó *in vitro* la degradación intestinal y la absorción del CS [63]. El CS no fue degradado por el contenido del estómago o del intestino delgado ni en alguno de los tejidos sino que la degradación únicamente tuvo lugar en el contenido del colon y particularmente del ciego. Utilizando CS marcado radiactivamente con C14, se demostró que el contenido del ciego degradaba el CS hasta componentes disacáridos. El CS marcado radiactivamente con C14 también se utilizó para investigar el transporte del CS a través de las diferentes partes del tracto gastrointestinal *in vitro*. El CS era transportado por el intestino delgado en pequeñas cantidades en su forma intacta, probablemente por el mecanismo de endocitosis. En el colon y el ciego, se transportaron mayores cantidades de radiactividad pero la mayor parte de esta se encontró en forma de productos de la degradación, los disacáridos. En este estudio se demostró que cantidades variables de CS pueden atravesar intactas el intestino delgado pero al llegar al tracto gastrointestinal distal las moléculas sí que son degradadas, probablemente por las enzimas de la flora intestinal.

Asimismo se investigó la capacidad de varios derivados de CS de llevar a cabo su actividad después de su administración oral. Se administró a animales experimentales por vía oral e intravenosa el polisacárido fucosil-CS [64] parcialmente despolimerizado aislado del pepino de mar. Tras la administración oral (50mg/kg), el 0,1% de la dosis estaba presente en la orina recogida a lo largo de 24 horas, y el comportamiento cromatográfico del intercambio aniónico del polisacárido fucosil-CS excretado en la orina tras la administración oral indicaba que la desulfatación parcial podía producirse por la absorción intestinal. Estos resultados sugerían que las macromoléculas como el fucosil-CS, administradas por vía oral, son absorbidas en el tracto gastrointestinal.

Por otra parte se observó que la forma isomérica del CS, el dermatán sulfato, también era absorbida tras su administración oral en humanos. A voluntarios sanos se les administró por vía intravenosa, oral y subcutánea un derivado yodado del dermatán sulfato junto con dermatán sulfato no marcado [65]. Tras la inyección intravenosa, el aclaramiento del marcador radiactivo y la concentración estaban altamente correlacionadas y aparecían parámetros cinéticos complejos no dependientes de la dosis. El 125I-dermatán sulfato intacto fue absorbido tras la administración por vía subcutánea y por vía oral, aunque parecía ser una absorción selectiva por el intestino de una subfracción que incluía las moléculas más pequeñas o menos sulfatadas. En otro trabajo [66], se estudiaron la estructura,

las propiedades físico-químicas y la actividad biológica del dermatán sulfato purificado de plasma humano tras su administración oral y se compararon con las de los polisacárido/s nativos. Para ello, se administró un gramo de dermatán sulfato nativo a cinco voluntarios sanos, a los cuales se les extrajeron 50ml de sangre pasadas 4 horas. A continuación se extrajo y se purificó el dermatán sulfato posiblemente presente en el plasma tras la administración oral. Mediante electroforesis en gel de agarosa y test de DMB se detectaron unos 130 microgramos de dermatán sulfato por cada 50ml de sangre. Este polímero presentaba un amplio rango de masas moleculares. Después de la absorción oral, se detectaron en sangre importantes cantidades de especies con una masa molecular de 7.500 aproximadamente, pero también se hallaron cadenas con masas moleculares que iban desde 7.500 hasta 20.000. Asimismo se detectaron especies de masa molecular muy baja, con predominio de disacáridos. Después de la absorción oral, el dermatán sulfato aparecía sulfatado sobre todo en la posición 4 de la N-acetil-galactosamina (60%), con un ratio entre sulfato y carboxilo de 0,64 aproximadamente, lo que demuestra que el dermatán sulfato es desulfatado en un 30-40% durante o después de la absorción oral. Una pequeña cantidad de disacáridos disulfatados (en particular 2, 4 -disulfatados, 1,4%) se salvó de los procesos catabólicos, así como el polisacárido extraído de plasma humano, que fue capaz de inhibir la actividad de la trombina mediada por HCII.

Por último, se identificaron y describieron especies bacteroides del intestino humano que son capaces de degradar GAG (y CS) debido a la presencia de diversos tipos de liasas de polisacáridos como la heparín liasa y el condroitín liasa [67]. La presencia de organismos degradadores de los GAG en el intestino humano corrobora la idea de que la administración por vía oral de GAG puede dar lugar a la aparición de pequeños oligosacáridos en la orina y el plasma.

EFFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DEL CS

El CS tiene una acción antiinflamatoria que afecta al metabolismo del cartílago. Se ha demostrado que la administración oral de CS reduce de forma significativa la formación de granulomas debidos a los implantes de esponja, algodón o perdigones, así como la respuesta inflamatoria en la artrosis adyuvante y la liberación de enzimas lisosomales en la pleuresía inducida por carragenina. Asimismo, el CS y sus fracciones inhiben la quimiotaxis direccional inducida por el suero activado con zymosan, reducen la fagocitosis y la liberación de lisozima inducida por zymosan y protegen la membrana plasmática de las especies reactivas al oxígeno. Comparado con los antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, ibuprofeno), el CS parece ser más efectivo sobre la inflamación que sobre la formación de edema [68]. Cuando se investigaron los efectos del CS sobre la lesión del cartílago articular inducida por quimopapaína en conejos, se observó que los conejos a los que se les administraron dosis de CS por vía oral o intramuscular antes de la inyección de quimopapaína mostraron una pérdida menor de PG del cartílago articular que el grupo de control [69]. En un estudio *in vitro*, Bassleer y Malaise observaron que al añadir CS al medio de cultivo se producía un aumento de la concentración de PG de la matriz pericelular y una reducción dosis-dependiente de la actividad colagenolítica liberada del cartílago articular humano del cultivo de condrocitos [70].

La actividad antioxidante del CS-4 fue investigada en un modelo con ratas con artrosis inducida por colágeno (CIA) [71]. Se indujo la artrosis en ratas Lewis mediante varias inyecciones intradérmicas de colágeno bovino de tipo II emulsionado en adyuvante completo de Freund en la base de la cola y en distintos puntos (de tres a cinco) de la espalda. Siete días después volvió a inyectarse en las ratas el mismo preparado antigénico. La enfermedad se desarrolló unos 11 días después de la segunda inmunización. La evaluación y seguimiento de los efectos del tratamiento en las ratas se llevaron a cabo por medio de parámetros bioquímicos y por evaluaciones macroscópicas e histológicas de la sangre, el tejido sinovial y el car-

tílago articular. La artrosis produjo los síntomas siguientes: eritema periarticular severo, edema e inflamación en las patas traseras, peroxidación de la membrana del cartílago articular, gasto excesivo de antioxidantes endógenos; altos niveles plasmáticos de factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa) y acumulación de neutrófilos sinoviales. El tratamiento con CS, que comenzó en el momento de la aparición de la artrosis y se prolongó 10 días, contuvo la acción erosiva de la enfermedad en las articulaciones de la rodilla y la pata, redujo la peroxidación lipídica, restauró los antioxidantes endógenos, redujo el glutatión (GSH) y el superóxido de dismutasa, disminuyó los niveles plasmáticos de TNF-alfa y redujo la infiltración de neutrófilos sinoviales. Estos datos confirman que la destrucción erosiva del cartílago articular en la artrosis inducida por colágeno se debe, al menos en parte, a radicales libres liberados por neutrófilos activados y producidos por otras rutas bioquímicas.

En otro estudio posterior se observó que el tratamiento con CS reducía la gravedad de la lesión hepática aguda inducida por tetracloruro de carbono en ratas [72]. Mediante una inyección intraperitoneal de este compuesto se provocaron lesiones hepáticas en ratas macho. A las 24 horas de la inyección se midieron los niveles séricos de alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa, del malondialdehído hepático, el TNF-alfa plasmático, la catalasa y el glutatión hepático reducido y la mieloperoxidasa, un índice de infiltración polimorfonuclear en el tejido hepático afectado. El tetracloruro de carbono produjo un marcado incremento de la actividad de la alanina-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa en suero, activó la peroxidación lipídica, aumentó los niveles plasmáticos de TNF-alfa, indujo una drástica disminución del glutatión y la catalasa reducidos y potenció la acumulación de neutrófilo. El tratamiento intraperitoneal de las ratas con AH o CS-4 no tuvo ningún efecto en el parámetro evaluado, mientras que el tratamiento combinado con ambos GAG disminuyó los niveles séricos de alanina-aminotransferasa y aspartato-aminotransferasa, inhibió la peroxidación lipídica por reducción del malondialdehído hepático, disminuyó el TNF-alfa plasmático, restauró los antioxidantes endógenos y, por último, redujo la actividad de la mieloperoxidasa.

Se demostró que el CS-4 mejoraba la respuesta inmunitaria de los Th1 antígeno-específicos de los esplenocitos murinos sensibilizados con ovalbúmina *in vitro*, y que el CS era capaz de suprimir las respuestas del antígeno-específico IgE [73]. En otro estudio más reciente [74], se demostró la necesidad de un modelo de sulfatación específico del CS para potenciar la actividad de los Th1. El CS-4 y el CS preparado sintéticamente y parcialmente O-sulfonado, indujeron una mayor actividad en los Th1 que el CS preparado sintéticamente totalmente O-sulfonado. Paralelamente, el CS-4 indujo una mayor actividad que el dermatán sulfato o el CS-6. Por su parte, el CS E produjo mayor actividad que el CS-4 o el CS D. Estos resultados sugerían que la secuencia GlcA (β 1₃)GalNAc(4,6-O-disulfonado) del CS E es importante para la actividad de los Th1. Por otra parte, se observó que el anticuerpo CD62L, rata anti-ratón, un anticuerpo de la L-selectina, inhibe la actividad del CS potenciador de los Th1, lo que sugiere que dicha actividad podría estar asociada con la L-selectina de los linfocitos. Estos descubrimientos describen un nuevo mecanismo de las propiedades antiinflamatorias y condroprotectoras del CS.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En un estudio clínico se evaluó la eficacia y la tolerabilidad del CS (Tabla 1) en el tratamiento de la artrosis tibiofibular de la rodilla [75]. Para ello se seleccionaron 40 pacientes que padecían esta enfermedad en las fases 1 y 2 y seguían tratamiento con AINE, y se dividieron al azar en dos grupos de 20. A un grupo se le administró el medicamento estudiado y el grupo de control recibió placebo. En esta investigación, que se realizó a doble ciego, el protocolo del tratamiento constaba de 25 inyecciones intramusculares (una inyección dos veces a la semana). Este ciclo se repitió durante 6 meses, con un total de 50 inyecciones. Los pacientes fueron visitados en los

días 0, 90, 180, 240, 330 y 360. En cada visita se evaluaron los síntomas siguientes: dolor espontáneo, dolor de carga, durante movimiento pasivo y bajo presión; también se registraron los cambios en la posología de los AINE; por último, se anotaron los efectos secundarios. El análisis de los resultados demuestra un mayor efecto terapéutico estadísticamente significativo del tratamiento con CS en todos los síntomas considerados. No se registraron efectos secundarios importantes, ni locales ni sistémicos; en ambos casos solo se produjo una ligera dispepsia en el grupo tratado con CS y en igual número en el grupo de control pero sin que fuera necesario suspender o reducir la posología. Dos pacientes del grupo tratado y uno del grupo de control abandonaron el estudio por incumplimiento del modo de administración.

Oliviero et al. [76] llevaron a cabo un ensayo clínico de 6 meses con 200 pacientes de cuatro departamentos hospitalarios y un centro universitario. Los resultados demostraron una mejora considerable tanto en el dolor como en la movilidad. No se registraron efectos secundarios importantes; tan solo el 3% de los pacientes que recibieron la medicación por vía oral notaron una ligera náusea y se consideró necesario interrumpir el tratamiento.

Mazieres et al., en un estudio controlado con placebo, trataron a 120 pacientes con CS y comprobaron que tanto el dolor articular, medido con una escala analógica visual y el índice de Lequesne, como la valoración global de médicos y pacientes, mostraban una mejora considerable en el grupo tratado con CS [77]. Este era un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la eficacia del CS en 120 pacientes con artrosis de rodilla y cadera. A la fase de tratamiento de tres meses le siguió una fase de dos meses sin administración del medicamento para poder evaluar los efectos postratamiento. El objetivo principal era medir el uso de antiinflamatorios no esteroideos (expresado en mg de equivalentes al diclofenaco). Al finalizar la fase de tratamiento de tres meses los pacientes que tomaron CS (4 cápsulas al día) estaban utilizando una dosis de AINE significativamente inferior. Esta reducción se mantuvo durante los dos meses de seguimiento posteriores al tratamiento.

Los otros parámetros estudiados, incluida la escala analógica visual de evaluación del dolor, el índice de dolor y función de Lequesne, y las valoraciones de médicos y pacientes, mostraron una tendencia notablemente similar. La tolerabilidad fue excepcional y ningún paciente requirió la retirada prematura del fármaco (Tabla 1). Estos resultados indicaban que el CS es útil en el tratamiento de la artrosis, tanto como agente de efecto lento contra los síntomas como para reducir la necesidad de AINE.

Morreale y colaboradores [78] llevaron a cabo una evaluación de 146 pacientes con artrosis de rodilla. 74 de ellos recibieron 400mg de CS tres veces al día durante 3 meses, seguido por un periodo de 3 meses sin tratamiento. Estos pacientes se compararon con otros 72 que habían sido tratados con 50mg de diclofenaco tres veces al día durante un mes, seguido por un periodo de 5 meses sin tratamiento. Los pacientes tratados con diclofenaco experimentaron una disminución de dolor articular a los 10 días, que desapareció poco después de retirar el fármaco. Los pacientes tratados con CS mostraron una importante respuesta a los 30 días, que permaneció por 3 meses tras la retirada del medicamento. Tras la administración de CS durante tres meses, el índice de Lequesne fue un 78% inferior al de la línea de base mientras que después de 30 días de administración de diclofenaco, este índice fue solo un 62,6% inferior. Tres meses después de la retirada del CS, el índice Lequesne seguía siendo un 64,4% inferior al nivel observado antes del tratamiento, mientras que a los tres meses de retirar el diclofenaco, el índice era solo un 29,7% inferior al de la línea de base. Así pues, tras la retirada del fármaco, los efectos CS se mantuvieron por más tiempo que los del tratamiento tradicional.

56 pacientes con artrosis de rodilla participaron en un estudio de un año, a doble ciego y controlado con placebo, en el que se comparaba la eficacia del tratamiento con 800mg de CS con los resultados observados en grupo placebo; 47 de los pacientes (25 tratados con CS y 22 con placebo) llegaron a completar el año [79]. Tanto la movilidad como el derrame articular y la inflamación habían mejorado sensiblemente en el grupo con CS (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los resultados en los ensayos del condroitín sulfato.

Autor/es	Año	Núm. de Pacientes	Periodo de seguimiento	Complicaciones	Resultados
Rovetta [75]	1991	40	25 semanas	Bien tolerado	Mayor efecto terapéutico sobre todos los síntomas de la artrosis.
Oliviero <i>et al.</i> [76]	1991	200	6 meses	3% de efectos adversos leves	Mejora considerable de la movilidad y del dolor
Mazieres <i>et al.</i> [77]	1992	120	3 meses	Bien tolerado	Efecto lento contra los síntomas de la artrosis y reducción de la necesidad de utilizar AINE.
Morreale <i>et al.</i> [78]	1996	146	3 meses	Menores	Los beneficios del CS aparecieron más tarde pero se prolongaron hasta tres meses después de finalizar el tratamiento.
Fleish <i>et al.</i> [79]	1997	56	1 año	Bien tolerado	Mejora de la movilidad, del derrame articular y de la hinchazón.
Bucsi y Poor [80]	1998	80	6 meses	Menores	Reducción del 43% del dolor articular.
Bourgeois <i>et al.</i> [81]	1998	127	3 meses	Sin incidentes adversos.	Reducción significativa del dolor articular
Uebelhart <i>et al.</i> [82]	1998	42	1 año	Ninguna	Disminución del dolor articular y mejora de la movilidad.
Verbruggen <i>et al.</i> [83]	1998	119	3 años	No documentado	Demostración radiológica de la reducción en el número de pacientes con "nueva" artrosis erosiva de las articulaciones de los dedos.
Uebelhart <i>et al.</i> [84]	2004	120	1 año	Incidentes adversos menores	Reducción del dolor y mejora del funcionamiento de la rodilla. Progresión radiológica del espacio articular fémoro-tibial.
Rovetta <i>et al.</i> [85]	2004	24	2 años	No documentado	Eficacia del CS oral en la mejora de algunos aspectos de la artrosis erosiva de las manos.

En otra investigación llevada a cabo por Bucsi y Poor [80], 40 pacientes tratados con 800mg de CS fueron comparados con otros 40 que habían recibido placebo. El grupo CS mostró una importante mejora en el índice de Lequesne, en la escala de dolor analógica visual, en el tiempo empleado en recorrer 20 metros y en la valoración de la eficacia por parte del médico y el paciente. Asimismo el grupo CS utilizó una dosis notablemente menor de paracetamol que el grupo placebo. En este estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que se llevó a cabo en dos centros diferentes, los pacientes, que padecían artrosis de rodilla, fueron tratados con 2 cápsulas de 400mg de CS al día durante 6 meses para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de este medicamento en comparación con el placebo. En el estudio participaban pacientes con artrosis idiopática o clínicamente sintomática de rodilla, con grado I-III en la escala radiológica de Kellgren y Lawrence. Se efectuaron controles clínicos a los 0, 1, 3 y 6 meses. Ochenta pacientes finalizaron el periodo de tratamiento de 6 meses. En el grupo tratado con CS el índice de Lequesne y la escala de dolor articular espontáneo (VAS) disminuyeron de forma constante, mientras que en el grupo placebo tan solo se observó una ligera reducción en estas escalas. El tercer parámetro, que era el tiempo mínimo empleado en recorrer 20 metros caminando, mostró una reducción constante estadísticamente significativa solamente en el grupo CS. Asimismo la ANOVA con mediciones repetidas mostró una diferencia estadísticamente significativa en favor del grupo CS en los tres parámetros. Durante el estudio, en los pacientes del grupo placebo se registró un mayor consumo de paracetamol aunque este consumo no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos comparados. Las valoraciones personales respecto a la eficacia fueron claramente mejores en el grupo CS y ambos tratamientos fueron muy bien tolerados. Así pues, a la vista de los resultados se deduce que el CS actúa como medicación de efecto sintomático lento en la artrosis de rodilla.

Bourgeois et al. [81] evaluaron a 40 pacientes con artrosis de rodilla que fueron tratados con 1.200mg diarios de gel oral de CS. A otros 43 pacientes se les administró 1 cápsula de 400mg tres veces al día, y 44 recibieron placebo. El índice de Lequesne y la escala del dolor (escala analógica visual) experimentaron una reducción significativa en los dos grupos CS en comparación con el grupo placebo, y la valoración de médicos y pacientes fue claramente mejor en los dos grupos tratados con CS [81]. El objetivo de este estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego, que se llevó a cabo en diversos centros, era comparar la eficacia y la tolerabilidad de la dosis de 1.200mg diarios de gel oral de CS con las de 1 cápsula de 400mg de CS tres veces al día y con el placebo, en pacientes con artrosis de rodilla mono o bilateral (grado I-III en la escala de radiológica de Kellgren y Lawrence). En el análisis estadístico de este estudio de 3 meses de tratamiento se incluyeron 127 pacientes, 40 de los cuales fueron tratados con 1.200mg/día de CS, 43 con 3 x 400mg/día y 44 con placebo. En los grupos CS, el índice de Lequesne y la escala de dolor articular espontáneo (VAS) mostraron una reducción significativa de los síntomas clínicos ($P < 0,001$ para ambos parámetros), mientras que en el grupo placebo tan solo se observó una ligera reducción ($P = ns$ para el índice de Lequesne y $P < 0,05$ para VAS). La valoración general de médicos y pacientes fue significativamente mejor en los grupos CS ($P < 0,01$). Los tres tratamientos fueron muy bien tolerados. En conclusión, estos resultados indican que el CS mejora los síntomas subjetivos y la movilidad articular (Tabla 1). También se observó que no existe diferencia entre la eficacia de una única toma de 1.200mg de CS al día y la de una cápsula de 400mg tres veces al día respecto a ninguno de los parámetros tomados en consideración.

En otro estudio sobre el tema, los investigadores utilizaron una técnica informatizada para medir el espacio articular fémoro-tibial medial en pacientes tratados con 800mg de CS al día o con placebo. Al cabo de un año, en los pacientes tratados con placebo el espacio articular fémoro-tibial se había reducido significativamente mientras que en el grupo CS este espacio no había experimentado ningún cambio respecto a la línea de base [82]. El objetivo de la investiga-

ción era evaluar la eficacia y tolerabilidad del condroitín sulfato 4-6 en pacientes con artrosis de rodilla. Este era un estudio piloto controlado, aleatorizado y a doble ciego, con una duración de un año, en el que participaban 42 pacientes con artrosis de rodilla sintomática, de ambos sexos, y con edades comprendidas entre 35 y 78 años. Los pacientes fueron tratados con 800mg de CS al día o con placebo administrados en sobres idénticos. Los principales criterios de eficacia eran el grado de dolor articular espontáneo y la capacidad global de movimiento. Los criterios secundarios incluían la medida del espacio articular y los niveles de los marcadores bioquímicos del metabolismo articular y óseo. Este estudio limitado confirmó que el condroitín sulfato era bien tolerado y disminuía significativamente el dolor además de aumentar la capacidad global de movimiento. Asimismo, en un grupo limitado de pacientes tratado con CS se observó una estabilización de la anchura del espacio articular fémoro-tibial medial, medida con un analizador de imagen automático y digitalizado, mientras que en los pacientes tratados con placebo se había producido un estrechamiento de dicho espacio. Por otra parte, el metabolismo del hueso y la articulación, evaluado por varios marcadores bioquímicos, también se estabilizó en los pacientes tratados con CS mientras que seguía siendo anómalo en los pacientes del grupo placebo. Estos resultados confirman que el condroitín sulfato 4-6 oral es un medicamento efectivo y seguro de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Además, el CS podría tener una acción estabilizadora del espacio articular y reguladora del metabolismo óseo y articular.

En otro estudio, Verbruggen y colaboradores [83] evaluaron las radiografías de la mano realizadas a 119 pacientes con artrosis (Tabla 1). El objetivo era comparar los resultados obtenidos por el grupo de 34 pacientes tratado con 400mg de CS tres veces al día con los de 85 pacientes que recibieron placebo, y para ello se hicieron radiografías una vez al año durante tres años. En el grupo tratado con CS se observó una reducción significativa del número de pacientes que desarrollaron nueva artrosis erosiva. En este estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, se incluyeron un total de 119 pacientes, y su objetivo era evaluar las propiedades modificadoras del curso de la enfermedad artrósica (S/DMOAD) del CS (3 x 400mg/día). Al inicio de la investigación, y a intervalos anuales, se obtuvieron radiografías posteroanteriores de las articulaciones interfalángicas (IF). Esto permitió a los investigadores documentar la progresión radiológica de las lesiones anatómicas en las articulaciones patológicas de los dedos por un periodo de 3 años. Se demostró que la progresión de la artrosis en las articulaciones IF de una persona puede determinarse por la evolución de las articulaciones de sus dedos a través de las fases anatómicas previamente descritas: "N" (no afectada), "S" (artrosis clásica), "J" (pérdida de espacio articular), "E" (artrosis erosiva), y "R" (articulación remodelada). Las propiedades modificadoras del curso de la enfermedad artrósica del medicamento se investigaron analizando el número de pacientes que desarrollaron artrosis en articulaciones previamente normales ($N > S$), o que avanzaban en las fases anatómicas de la enfermedad descritas anteriormente ($S > J$, $S > E$, $J > E$, $S > R$, $J > R$, $E > R$). En el grupo tratado con CS se observó una disminución significativa del número de pacientes con nueva artrosis erosiva de las articulaciones de los dedos. Este resultado es especialmente importante ya que la artrosis de las articulaciones de los dedos se traduce en un problema clínico (dolor, pérdida funcional) cuando las articulaciones en fase "S" alcanzan la fase "J" y especialmente la "E". Durante y después de la fase "E" tiene lugar una remodelación de las articulaciones que produce las deformidades características de los nódulos de Heberden y Bouchard. Los pacientes tratados con CS estaban protegidos de la evolución erosiva.

En un estudio muy reciente, aleatorizado y a doble ciego [84], en el que participaron pacientes con artrosis de rodilla de varios centros, se investigó la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con CS oral administrado de forma intermitente durante dos periodos de 3 meses a lo largo de un año. Un total de 127 pacientes con artrosis

sintomática de rodilla se repartieron al azar en dos grupos que recibieron 800mg de CS o de placebo al día durante dos periodos alternos de tres meses a lo largo de un año. El principal criterio de eficacia fue el índice algofuncional de Lequesne (AFI); los parámetros secundarios incluían la escala VAS, el tiempo empleado en recorrer cierta distancia, la valoración global y el consumo de paracetamol. La progresión radiológica se evaluó por medición automática del espacio articular fémoro-tibial medial de ambas rodillas en radiografía con carga de peso. También se evaluó la tolerabilidad clínica y biológica. Al cabo de un año, el AFI había disminuido significativamente en un 36% de los pacientes del grupo CS, mientras que en el grupo placebo solo se había reducido en un 23%. En los parámetros secundarios se observaron resultados similares. La progresión radiológica en el mes 12 mostraba un estrechamiento significativo del espacio articular en los pacientes del grupo placebo mientras que en el grupo CS no se produjo ningún cambio. La tolerabilidad fue buena y solo se observaron efectos adversos menores que fueron idénticos en ambos grupos. Así pues, los resultados demuestran que el CS oral reduce el dolor y mejora la funcionalidad de la rodilla. Por otra parte, la administración intermitente de 800mg/día de CS oral durante 3 meses dos veces al año confirma el efecto prolongado sobre la artrosis que tienen los agentes modificadores de la enfermedad. El efecto inhibitor del CS sobre la progresión radiológica del estrechamiento del espacio articular fémoro-tibial medial podría ser una prueba más de sus propiedades modificadoras de la estructura en la artrosis de rodilla.

En otro reciente ensayo clínico [85], se comparó el efecto producido por el tratamiento de 2 años con 800mg/día de CS oral más naproxeno frente al tratamiento solo con naproxeno en pacientes con artrosis erosiva de las manos. En este trabajo se evaluó el número de erosiones articulares, los nódulos de Heberden y Bouchard, el índice algofuncional de Dreiser y la valoración global de médicos y pacientes respecto a la actividad de la enfermedad. El estudio incluía un total de 24 pacientes consecutivos (22 mujeres y 2 hombres, con una media de edad de 53.0 ± 6) que sufrían artrosis sintomática con características erosivas. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 12. El primer grupo tomó únicamente 500mg de naproxeno mientras que a los sujetos del segundo grupo se les administró 800mg de CS oral más 500mg de naproxeno. Al inicio (línea de base), a los 12 y a los 24 meses, se realizó el recuento de articulaciones, un examen radiológico de las manos y la valoración de la actividad de la enfermedad. También se registraron las puntuaciones en la escala de Heberden y Bouchard y en la de Dreiser. En lo que respecta a la valoración global de la actividad de la enfermedad, no se observaron diferencias significativas respecto a la línea de base. En el grupo sin tratamiento se observó un empeoramiento significativo de la erosión, los nódulos de Heberden y Bouchard, el índice de Dreiser y en la valoración global de médicos y pacientes. Así pues, los resultados confirman la eficacia parcial del CS oral en la mejora de algunos aspectos de la artrosis erosiva.

El CS es una sustancia no tóxica, componente natural del tejido conectivo de los humanos y los animales. Después de amplios estudios con CS, los resultados obtenidos indican que este fármaco tiene un nivel adecuado de seguridad toxicológica (Tabla 1). Además, según una batería de pruebas de mutagenicidad realizadas *in vivo* e *in vitro*, este medicamento carece de efectos genotóxicos. El CS no afectó a la fertilidad en ratas ni a las funciones reproductivas y carece de efectos teratogénicos a dosis que producen toxicidad maternal. Por otra parte, el CS se viene utilizando en diversos países europeos como Francia (desde 1969), Suiza (desde 1982) e Italia (desde 1990) sin que se haya observado ningún efecto tóxico en humanos.

CONCLUSIÓN

En este repaso general se han recogido y evaluado datos experimentales y estudios clínicos que confirman las ventajas del CS

como fármaco condroprotector. En lo que respecta al alivio sintomático, en todos los estudios se han observado diferencias estadísticamente significativas en la disminución del dolor entre los grupos CS y los grupos placebo. En la artrosis de rodilla se ha comprobado asimismo una mejora en el índice de Lequesne y una reducción en las dosis de analgésicos o AINE utilizados como medicación de alivio. Estos estudios sobre la artrosis de rodilla abarcan periodos de 3, 6 y 12 meses y confirman los resultados de trabajos anteriores de otros autores que sugerían un efecto sintomático lento del CS.

En otros tres trabajos, los investigadores analizaron el proceso de la artrosis utilizando técnicas de análisis de imagen: un estudio de 1 año sobre la artrosis de rodilla con una técnica de análisis automático de la imagen por radiografía digital cuantitativa; una investigación de 3 años sobre la artrosis de los dedos utilizando roentgenografías anteroposteriores estándar, y un estudio aleatorizado, a doble ciego, sobre la artrosis de rodilla, llevado a cabo durante un año en diversos centros utilizando mediciones radiológicas. El hallazgo más interesante del estudio de los dedos, en lo que se refiere al desarrollo de la artrosis en articulaciones interfalángicas previamente normales, fue la significativa reducción del número de pacientes que desarrollaron artrosis erosiva en el grupo de tratamiento, lo que sugiere que durante el tratamiento con CS existe una protección contra la evolución erosiva. Asimismo, se observó mediante rayos X una reducción de la progresión de la enfermedad en pacientes con artrosis de rodilla. Por otra parte, este fármaco produce menos efectos secundarios que otros medicamentos utilizados para paliar los síntomas, y muestra una ausencia de toxicidad asociada con su uso a largo plazo (ver Tabla 1).

Aunque no se conocen con certeza los mecanismos subyacentes de los efectos del CS en los procesos implicados en la artrosis, los estudios presentados corroboran su eficacia como tratamiento de acción lenta contra la enfermedad. Por otra parte, aunque existen indicios de sus propiedades modificadoras de la estructura de la enfermedad en las articulaciones de los dedos y la rodilla aún tiene que investigarse más sobre este tema. Estas investigaciones deberán incluir estándares aceptados respecto a las técnicas utilizadas (roentgenografías), a la evaluación de los resultados (dolor, las funciones físicas medidas por la escala WOMAC o la de Lequesne) y a la valoración global de los pacientes. Por su parte, los trabajos sobre cambios estructurales requieren un estudio de dos años o más. Para poder realizar estos estudios por periodos más cortos y con menor número de pacientes, se espera con expectación que surjan nuevas técnicas como la resonancia magnética o las radiografías microfocales que requieren validación.

También ha habido gran interés por el uso de los marcadores bioquímicos liberados en el líquido sinovial y el suero como medio para valorar el alcance de la lesión del cartílago y el hueso en las articulaciones artrósicas. El líquido sinovial parece ser la fuente más fiable de estos epítomos. Los productos de la degradación los PG, la glicoproteína 39 de cartílago humano (YKL-40), los péptidos de procógeno tipo II (PColl-II-c) y la proteína oligomérica de la matriz (COMP) presentes en el líquido sinovial y el suero se han revelado como útiles marcadores del deterioro del cartílago en las articulaciones artrósicas [86]. Más recientemente se observó que la estromelina y el TIMP, posiblemente originados en el tejido sinovial, eran sensibles marcadores del deterioro del cartílago en la artrosis post-traumática, la artrosis primaria y la artritis por cristales de pirofosfato y, aunque no se conocen estudios con el CS, sí se han investigado los efectos del AH intrarticular [6] sobre estos marcadores.

ABREVIATURAS

COX	=	Ciclooxigenasa
CS	=	Condroitín sulfato
GalNAc	=	D-galactosamina
GAG	=	Glicosaminoglicanos
GlcA	=	Ácido D-glucurónico
KS	=	Keratán sulfato
AH	=	Ácido hialurónico
IdoA	=	Ácido L-idurónico
IF	=	Interfalángico
AINE	=	Antiinflamatorio no esteroideo
A	=	Artrosis
PG	=	Proteoglicano
SYSADOA	=	Medicamento de efecto sintomático lento

Referencias

- Croft P. *Ann. Rheum. Dis.* **1996**; 55:661.
- Lane N.E., Thompson J.M. *Ann. Rheum. Dis.* **1996**; 55:659.
- Petersson I.F. Occurrence of osteoarthritis of the peripheral joints in European population. *Ann. Rheum. Dis.* **1996**; 55:653.
- Hawker G. *Curr. Opin. Rheumatol.* **1997**; 9:90.
- Setnikar I. *Int. J. Tissue React.* **1992**; 14:253.
- Kuettner E.K., Schleyerback R., Peyron J.G., Hascall V.C. *Articular cartilage and osteoarthritis*. New York, Raven Press, **1991**.
- Hardingham T. *Biochem. Soc. Trans.* **1981**; 9:489.
- Hardingham T.E., Muir H, Kwan M.K., Lai W.M., Mow V.C. *J. Orthop. Res.* **1987**; 5:36
- Kahn A., Pottenger L.A., Phillips F.M., Viola R.W. *J. Orthop. Res.* **1991**; 9:777.
- Karvonen R.L., Fernandez-Madrid F., Lande M.A., Hazlett L., Barrett R., An. T., Huebner C.J. *Connect. Tissue Res.* **1992**;27:235.
- Mitrovic D.R. *Rheumatol. Int.* **1991**;11:55.
- Paul P.K., O'Byrne E., Blancuzzi V., Wilson D., Gunson D., Douglas F.L., Wang J.Z., Mezrich R.S. *Skeletal. Radiol.* **1991**;20:31.
- Adams M.E. *Curr. Opin. Rheumatol.* **1992**;4:552.
- Hugues C., Murphy G., Hardingham T.E. *Biochem J.* **1991**;279:733.
- Smith G.N. Jr., Hasty K.A., Yu L.P. Jr., Lamberson K.S., Mickler E.A., Brandt K.D. *Matrix* **1991**;11:36.
- Bohm B., Deutzmann R., Burkhardt H. *Biochem. J.* **1991**;274:269.
- Henderson B., Thompson R.C., Hardingham T., Lewthwaite J. *Cytokine.* **1991**;3:246.
- Tiku K., Thakker-Varia S., Ramachandru A., Tiku M.L. *Cell Immunol.* **1992**;140:1.
- Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K., Christy W., Cooke T.D., Greenwald R, Hochberg M. *et al. Arthritis Rheum.* **1986**;29:1039.
- Hulth A. *Clin. Orthop.* **1993**;287:19.
- Burr D.B., Schaffler M.B. *Microsc. Res.* **1997**;37:343.
- Cheras P.A., Freemont A.J., Sikorski J.M. *Osteoarthr. Cartil.* **1993**;1:219.
- Glant T.T., Fulop C., Cs-Szabo G., Buzas E., Ragasa D., Mikecz K. *Scand. J Rheumatol.* **1995**;101:43.
- Edwards J.C.W. *J. Anat.* **1994**;184:493.
- Evans C.H., Watkins S.C., Stefanovic-Racic M. *Methods Encymol* **1996**;269:75.
- Brandt K.D. *Bull. Rheum. Dis.* **1993**;42:1.
- Brandt K.D. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **1993**;19:29.
- Sirois J., Richards J.S. *J. Biol. Chem.* **1992**;267:6382.
- Vane J.R., Botting R.M. *Scand. J. Rheumatol.* **1996**;102:9.
- Engelhardt G. *Br. J. Rheumatol.* **1996**;35:4.
- Noble S., Balfour J., Meloxicam A. *Drugs* **1996**;51:424.
- Kolset S.O., Prydz K., Pejler G. *Biochem. J.* **2004**; 379:217.
- Yanagishita M., Hascall V.C. *J. Biol. Chem.* **1992**;267:9451.
- Bernfield M., Kokenyesi R., Kato M., Hinkes M.T., Spring J., Gallo R.L., Lose E.J. *Annu. Rev. Cell. Biol.* **1992**;8:365.
- David G., *Faseb J.* **1993**;7:1023.
- Salmivirta M., Jalkanen M. *Experientia* **1995**;51:863.
- Iozzo R.V. *J. Biol. Chem.* **1989**;264:13369.
- Casu B., Choay J., Ferro D.R., Gatti G., Jacquinet J.C., Petitou M., Provasoli A., Ragazzi M., Sinay P., Torri G. *Nature* **1986**;322:215.
- Casu B., Petitou M., Provasoli M., Sinay P. *Trends Biochem. Sci.* **1988**;13:221.
- Karamanos N.K., Syrokou A., Vanky P., Nurminen M., Hjerpe A. *Anal. Biochem.* **1994**;221:189.
- Brittis P.A., Canning D.R., Silver J. *Science* **1992**;225:773.
- Barkalow F.J., Schwarzbauer J.E. *J. Biol. Chem.* **1994**;269:3957.
- Nadanaka S., Clement A., Masayama K., Faissner A., Sugahara K. *Biol. Chem.* **1998**;273:3296.
- Lida J., Meijne M.L., Oegeme T.R. Jr., Yednock T.A., Kovach N.L., Furcht L.T., MacCarthy J.B. *J. Biol. Chem.* **1998**;273:5955.
- Rachmilewitz J., Tykocinski M.L. *Blood* **1998**;92:223.
- Sakai T., Kyogashima M., Kariya Y., Urano T., Takada Y., Takada A. *Thromb. Res.* **2000**;100:557.
- Achur R.N., Valiyaveetil M., Gowda D.C. *J. Biol. Chem.* **2003**;278:11705.
- Faissner A., Clement A., Lochter A., Streit A., Mandl C., Schachner M.J. *Cell Biol.* **1994**;126:783.
- Clement A.M., Nadanaka S., Masayama K., Mandl C., Sugahara K., Faissner A. 50. The DSD-1 carbohydrate epitope depends on sulfation, correlates with chondroitin sulfate D motifs, and is sufficient to promote neurite outgrowth. *J. Biol. Chem.* **1998**;273:28444.
- Nadanaka S., Clement A., Masayama K., Faissner A., Sugahara K. *J. Biol. Chem.* **1998**;273:3296.
- Tully S.E., Mabon R., Gama C.I., Tsai S.M., Liu X.W., Hsieh-Silson L.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**;126:7736.
- Hardingham T.E., Bayliss M.T. *Semin. Arthr. Rheum.* **1991**;20 (suppl. 1), 12.
- Caterson B., Mahmoodian F., Sorrell J.M., Hardingham T.E., Bayliss M.T., Carney S.L., Ratcliffe A., Muir H. *J. Cell Sci.* **1990**;97:411.
- Morrison M. *Folia Antiol.* **1977**;25:225.
- Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. *Arzneimittelforschung* **1995**;45:918.
- Conte A., de Bernardi M., Palmieri L., Lualdi P., Mautone G., Ronca G. *Arzneimittelforschung* **1991**; 41:768.
- Ronca G., Conte A. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* **1993**;13:suppl. 27.
- Volpi N. *Osteoarthr. Cartil* **2002**;10:768.
- Volpi N. *Osteoarthr. Cartil.* **2003**;11:433.
- Conte A., Ronca G., Rosenthal M., Bahous I. *Lit. Rheumatol.* **1992**;14:27.
- Omata T., Itokazu Y., Inoue N., Segawa Y. *Arzneimittelforschung* **2000**; 50:148.
- Barthe, L., Woodley J., Lavit M., Przybylski C., Philibert C., Houin G. *Arzneimittelforschung* **2004**;54:286.
- Imanari T., Washio Y., Huang Y., Toyoda H., Suzuki A., Toida T. *Thromb. Res.* **1999**;93:129.
- Dawes J., Hodson B.A., Pepper D.S. *Thromb. Haemost.* **1989**;62:945.
- Volpi N. *Thromb. Haemost.* **1996**;75:491.
- Ahn M.Y., Shin K.H., Kim D.H., Jung E.A., Toida T., Linhardt R.J., Kim Y. S. *Con. J. Microbiol.* **1998**;44:423.
- Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. *Osteoarthr. Cartil.* **1998**;6 suppl. A:14.
- Uebelhart D., Thonar E.J., Zhang J., Williams J.M. *Osteoarthr. Cartil.* **1998**;6 suppl A:6.
- Bassleer C.T., Combal J.P., Bougaret S., Malaise M. *Osteoarthr. Cartil* **1998**;6:196.
- Campo G.M., Avenoso A., Campo S., Ferlazzo A.M., Altavilla D., Calatroni A. *Arthritis Res. Ther.* **2003**;5:R122.
- Campo G.M., Avenoso A., Campo S., Ferlazzo A.M., Micali C., Zanghi L., Calatroni. *Life Scil* **2004**;74:1289.
- Sakai S., Akiyama H., Harikai N., Toyoda H., Toida T., Maitani T., Imanari T. *Immunol. Lett.* **2002**;84:211.
- Akiyama H., Sakai S., Linhardt R.J., Goda Y., Toida T., Maitani T. *Biochem. J.* **2004**;382:269.
- Rovetta G. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1991**;17:53.
- Oliviero U., Sorrentino G.P., De Paola P., Tranfaglia E., D'Alessandro A., Carifi S., Porfido F.A., Cerio R., Grasso A.M., Policicchio D. *et al. Drugs Exp. Clin. Res.* **1991**;17:45.
- Mazieres B., Loyau G., Menkes C.J., Valat J.P., Dreiser R.L., Charlot J. *Rev. Rhum. Mal Osteoartic.* **1992**;59:466.
- Morreale P., Manopulo R., Galati M., Boccanera L., Saponati G., Bocchi L. *J. Rheumatol.* **1996**;23:1385.
- Deal C.L., Moskowitz R.W. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **1999**;25:379.
- Bucsi L., Poor G. *Osteoarthr. Cartil.* **1998**;6 suppl A:31.
- Bourgeois P., Chales G., Dehais J., Delcambre B., Kuntz J.L., Rozenberg S. *Osteoarthritis Cart.* **1998**;6 suppl.A:25.
- Uebelhart D., Thonar E.J., Delmas P.D., Chantaine A., Vignon E. *Osteoarthritis Cart.* **1998**; 6 suppl.A:39.
- Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. *Osteoarthr. Cartil.* **1998**;6 suppl A:37.
- Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R., DeVathaire F., Piperno M., Mailloux E., Fioravanti A., Matoso L., Vignon E. *Osteoarthr. Cartil.* **2004**;12:269.
- Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., Balestra V. *Drugs Exp. Clin. Res.* **2004**;30:11.
- Punzi L., Oliviero F., Ramonda R., Valvason C., Sfriso P., Todesco S. *Aging Clin. Exp. Res.* **2003**;15:373.