

Revisió del tractament farmacològic de les condropaties

ANTONIO GARCÍA GARCÍA I FRANCISCO ABAD SANTOS

Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitario la Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Espanya.

RESUM

Es fa una revisió de la terapèutica actual de les condropaties en la medicina de l'esport, i en especial dels fàrmacs d'acció simptomàtica lenta per al tractament d'aquestes patologies, com són la condroitina sulfat, sulfat de glucosamina i àcid hialurònic.

La condroitina sulfat és un fàrmac eficaç i segur, que produeix una disminució o desaparició dels símptomes del dolor condral, com el dolor i la impotència funcional, i millora el moviment de les articulacions afectades amb un efecte que perdura durant 2 o 3 mesos. A més, en un assaig clínic recent es demostra que la condroitina sulfat presenta un efecte estadísticament significatiu de millora en la inflor i/o el vessament articular respecte del placebo. Aquest mateix assaig clínic mostra l'eficàcia de la combinació terapèutica de condroitina sulfat i glucosamina.

Els resultats de diversos assajos clínics han demostrat que, tant el sulfat de glucosamina com l'àcid hialurònic presenten una eficàcia estadísticament significativa en la millora dels principals símptomes de les patologies condral.

En definitiva, s'expliquen els avantatges de la utilització clínica en medicina esportiva d'aquestes molècules, els seus mecanismes d'acció i el possible efecte modificador del curs de la malaltia condral.

PARAULES CLAU: Condropatia. SYSADOA. Condroïtina sulfat. Glucosamina. Àcid hialurònic.

ABSTRACT

We review current treatment of cartilage disorders in sports medicine, especially symptomatic slow-acting drugs for the treatment of these disorders such as chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and hyaluronic acid.

Chondroitin sulfate is a safe and effective drug that ameliorates or resolves the symptoms of joint cartilage pain, such as pain and functional incapacity, and improves the mobility of affected joints through an effect lasting 2 or 3 months. Moreover, a recent clinical trial showed that chondroitin sulfate produced a statistically significant improvement in swelling and/or joint effusion compared with placebo. The trial also showed the efficacy of the combination of chondroitin sulfate and glucosamine.

The results of several clinical trials have shown that both glucosamine sulfate and hyaluronic acid show statistically significant efficacy in improving the main symptoms of chondropathies.

The present article describes the advantages of the use of these substances in sports medicine, their mechanism of action, and their possible role in modifying the course of chondral disease.

KEY WORDS: Chondropathies. SYSADOA. Chondroitin sulfate. Glucosamine. Hyaluronic acid.

INTRODUCCIÓ

Assajos clínics realitzats amb condroitina sulfat (Condro-san[®])¹⁻⁵, sulfat de glucosamina⁶⁻⁷, i àcid hialurònic (Hyalgan[®])⁸⁻¹¹ han palesat per primera vegada la possibilitat que aquests compostos, a més d'actuar com a fàrmacs d'acció

simptomàtica lenta (SYSADOA: *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*), puguin tenir influència en el curs de l'artrosi (frenant o retardant la malaltia), és a dir que actuin com a modificadors del curs de la malaltia artròsica o S/DMOAD (*structure disease modifying osteoarthritis drugs*).

Hi ha experiència en la utilització clínica d'aquests compostos en patologia condral en medicina de l'esport a nivell simptomàtic. Tanmateix, no es fan assajos clínics a doble cec en l'àmbit de la medicina de l'esport. Per tant, les evidències concretes amb fàrmacs condroprotectors provenen d'assajos clínics realitzats en pacients artròsics, dades que es poden extrapolar a la medicina de l'esport, ateses les similituds existents entre la patologia condral en esportistes i en pacients artròsics. A continuació descrivim les evidències disponibles en artrosi amb els fàrmacs següents:

CONDROITINA SULFAT

La condroitina sulfat forma part del grup dels glicosaminoglicans, que són importants constituents estructurals de la matriu extracel·lular del cartílag. Els condrocits són les cèl·lules responsables de la síntesi dels diversos components d'aquesta matriu, i de l'homeòstasi i catabolisme del cartílag. La condroitina sulfat està present principalment en la matriu extracel·lular que envolta aquestes cèl·lules i és més abundant en els teixits amb una gran matriu extracel·lular, com els que formen els teixits connectius del cos, cartílag, pell, vasos sanguinis, i els lligaments i els tendons.

El cartílag articular és un teixit molt especialitzat amb una matriu extracel·lular particularment gran amb més del 98% del volum de la seva matriu i menys del 2% de cèl·lules. Les propietats de resistència al pes que posseeix el teixit vénen donades, essencialment, per la integritat i l'estructura de la matriu. Les propietats físiques del teixit poden entendre's àmpliament en termes de la contribució realitzada pel col·lagen fibril·lar i els proteoglicans no fibril·lars. Essencialment, els glicosaminoglicans del cartílag constitueixen aquests agregats d'alt pes molecular (proteoglicans), la forma principal dels quals s'anomena agregan.

Els proteoglicans contribueixen a aportar al cartílag les seves propietats mecàniques i elàstiques. Gràcies a la propietat de retenció d'aigua, els proteoglicans permeten que el cartílag articular s'estiri quan és sotmès a força mecànica. Així, el cartílag articular constitueix una superfície forta i elàstica com a suport de la càrrega, i aquestes característiques depenen de la integritat de la xarxa de col·lagen i la retenció dins seu d'una elevada concentració d'agregan ric en condroitina sulfat.

En les malalties articulars degeneratives, com ara l'artrosi i altres patologies condral, es produeix una deterioració i pèrdua del cartílag articular. Una fase clau en el procés degeneratiu és la pèrdua de proteoglicà del cartílag i l'exposició de la seva xarxa de col·lagen a un mal funcionament mecànic.

Es pot admetre que la degradació de proteoglicans té lloc en la matriu com a conseqüència d'una alta activitat de les metal·loproteïnases neutres activades d'una forma latent a una forma activa (col·lagenasa, gelatinasa i estromelisin). S'ha observat que l'activitat de la col·lagenasa i l'estromelisin està significativament augmentada en l'artrosi humana. Aquests enzims són secretats i sintetitzats pels sinoviòcits, però també pels condrocits sota l'efecte "catabòlit" de la interleucina-1. La interleucina-1 també induïx la síntesi i secreció de la prostaglandina E_2 pels condrocits. La prostaglandina E_2 podria inhibir la síntesi d'ADN i la proliferació de condrocits *in vivo*¹².

A més de la inhibició de l'activació de les metal·loproteïnases, hi ha una inhibició extracel·lular de metal·loenzims, la qual controla la seva activitat en els teixits. Almenys dos inhibidors tissulars de les metal·loproteïnases (TIMP) han estat identificats i caracteritzats en diversos teixits, incloent-hi el cartílag.

En condicions fisiològiques, l'activitat proteolítica d'aquestes proteïnases endògenes del teixit sembla controlada per diversos inhibidors. La regulació d'aquest sistema de metal·loproteïnases podria ser un factor clau en la degradació de les macromolècules del cartílag. Estudis recents en cartílag artròsic humà indiquen un desequilibri entre els nivells de metal·loproteïnases i el nivell de TIMP.

Es pot concloure que la deficiència d'inhibidors específics per controlar l'activitat de les metal·loproteïnases neutres podria conduir a una reducció dels proteoglicans en la matriu.

Mecanismes d'acció

La justificació per utilitzar condroitina sulfat per al tractament de les patologies condral es basa en dades experimentals obtingudes en models *in vitro* i *in vivo* (animals i pacients artròsics), els quals han demostrat que els glicosaminoglicans sulfatats exògens tenen un efecte sobre el metabolisme dels condrocits i suggereixen una influència positiva sobre el curs de les malalties degeneratives articulars induïdes experimentalment.

La reducció de la proporció de síntesi d'agregans i la disminució de la capacitat de reunir agregats de gran dimensió molecular que tenen lloc amb l'augment de l'edat en humans il·lustra una fallada progressiva de la funció de reparació de les cèl·lules del cartílag articular en humans. Aquesta observació explica l'augment de la incidència de l'artrosi en la gent gran.

Durant el procés de la patologia condral, el metabolisme del condrocit podria ser alterat per factors exògens i endògens en la matriu. Entre aquests, els glicosaminoglicans sulfatats han demostrat que tenen efectes específics, els quals podrien influir

favorablement la restauració del cartílag o prevenir una degradació més gran de la matriu.

Els resultats de diversos estudis realitzats *in vitro* i en animals suggereixen que l'acció terapèutica de condroitina sulfat ve donada almenys pels mecanismes d'acció següents: activitat antiinflamatòria en els components cel·lulars de la inflamació, estimulació de la síntesi de proteoglicans i àcid hialurònic endogen, reducció de l'activitat catabòlica dels condrocits (inhibint alguns enzims proteolítics com ara col·lagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A₂, NAG, MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, catepsina B i agrecanasa 1 i 2) i efecte protector dels components cel·lulars del cartílag¹³ (fig. 1).

Els efectes de la condroitina sulfat sobre la síntesi d'òxid nítric (ON) a nivell articular, afavoridor de la degradació del cartílag, han estat evidenciats pel grup de Blanco FJ et al¹⁴, els resultats del qual posen de manifest que la condroitina sulfat és capaç de reduir la síntesi d'ON en els condrocits articulars humans artròsics. Aquestes troballes estan d'acord amb les del grup de Chevalier (França), que va observar que la condroitina sulfat redueix l'apoptosi (mort cel·lular) induïda per ON en condrocits de conill.

Un treball recent presentat en el XXXI Congrés Nacional de la Sociedad Española de Reumatología apunta sobre un pos-

sible nou mecanisme d'acció relacionat amb l'efecte positiu de la condroitina sulfat sobre el desequilibri ossi en l'os subcondral artròsic¹⁵.

Toxicitat

Els estudis de toxicitat (aguda, subaguda i crònica), mutagenicitat, genotoxicitat, carcinogènesi i de toxicitat sobre la reproducció, efectuats amb condroitina sulfat, han donat en tots els casos resultats negatius.

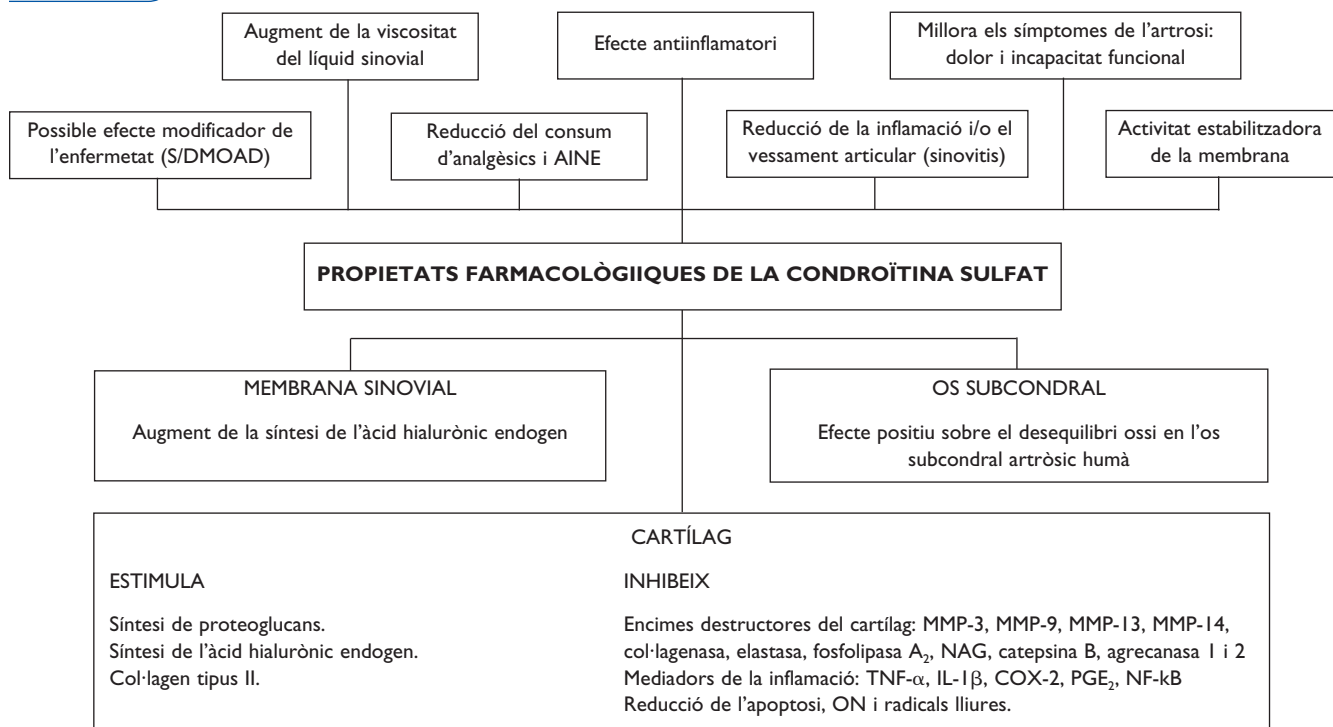
La condroitina sulfat no té toxicitat en si mateix. No es creu que l'administració exògena de condroitina sulfat d'origen natural produeixi toxicitat sistèmica o genètica, atès que forma part dels components fisiològics dels teixits connectius. L'estructura de la condroitina sulfat és idèntica a la de la condroitina sulfat endogen, substància natural del teixit connectiu humà.

La condroitina sulfat no ha induït reaccions de tipus anafilactòide ni hipersensibilitat de tipus cutani en els tests amb conills.

Tota aquesta seguretat demostrada en farmacologia experimental ha estat confirmada en clínica per mitjà de tots els assajos clínics, metaanàlisi i la farmacovigilància realitzada amb el producte.

Figura 1

Efecte farmacològic de la condroitina sulfat en el sistema osteoarticular.



Seguretat

Els resultats d'estudis clínics publicats en la bibliografia, amb una durada aproximada de 6 a 40 mesos en un nombre limitat de pacients, han mostrat una total absència de toxicitat de condroitina sulfat administrat oralment en dosi d'1 a 2 g al dia. Els efectes adversos registrats en aquests estudis són menors i generalment associats al tracte gastrointestinal a l'inici del tractament, segons formes de nàusees, pesantor gàstrica, epigastràlgies, diarrees, etc.

Fins ara, la condroitina sulfat és comercialitzat i s'utilitza en diversos països europeus: a Suïssa des del 1982, a Itàlia des del 1990, a França des del 1993, a Àustria des del 1994, a Portugal des del 2000, a Espanya des del 2002, i també en diversos països de l'Europa de l'Est. Durant aquests anys els estudis de farmacovigilància mai no han revelat cap efecte tòxic important en l'home com a resultat de la utilització d'aquest compost. Així doncs, el fet que la condroitina sulfat es trobi comercialitzat en diversos països des de fa diversos anys i que s'hagin tractat uns quants milions de pacients arreu del món sense detectar-s'hi efectes adversos greus, confirma el seu gran perfil de seguretat.

La condroitina sulfat és una substància natural ben coneguda que, segons les evidències presentades, es pot recomanar com un tractament d'acció simptomàtica lenta eficaç i segur per a l'artrosi utilitzat de la manera recomanada, tal com s'ha demostrat en els assajos clínics realitzats seguint les directrius CPMP (Comitè Assessor de l'Agència Europea del Medicament).

Les darreres recomanacions de la Lliga Europea Reumatològica (EULAR) per al tractament de l'artrosi de genoll fan referència al seu elevat perfil de seguretat. En una escala del 0 al 100, se li atribueix un nivell de toxicitat de 6, per la qual cosa constitueix un dels fàrmacs més segurs, al costat del sulfat de glucosamina, per al tractament de l'artrosi¹⁶.

En les esmentades recomanacions també es constata el nivell d'eficàcia i seguretat de condroitina sulfat, que és inclòs en la categoria 1A de més evidència científica, amb un grau de recomanació A, també el més elevat. Alhora, el recent document de consens de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tractament farmacològic de l'artrosi de genoll recull el mateix grau de recomanació per a la condroitina sulfat¹⁷.

Efecte clínic

Los ensayos clínicos en pacientes artrósicos demuestran que el tratamiento con condroitín sulfato produce la disminución

o la desaparición de los síntomas de la enfermedad artrósica, como son el dolor y la impotencia funcional, mejorando el movimiento de las articulaciones afectadas, con un efecto que perdura durante 2 o 3 meses.

Dado que se trata de un SYSADOA, el inicio de acción de condroitín sulfato es algo lento, entre 2-3 semanas, aunque eventualmente alcanza la misma eficacia que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y además presenta un efecto remanente por el cual su eficacia se mantiene hasta 2-3 meses después de la supresión del tratamiento¹⁸⁻¹⁹.

Eficàcia i seguretat de la condroitina sulfat respecte del diclofenac

Un assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, a doble cec, amb 146 pacients amb artrosi de genoll de com a mínim 6 mesos de durada, va comparar diclofenac pres durant 30 dies respecte de condroitina sulfat pres durant 90 dies²⁰.

A partir del dia 45 d'estudi, l'efecte de la condroitina sulfat pel que fa l'índex Lequesne va ser semblant al del diclofenac. Amb tot, durant els mesos 4, 5 i 6, quan els pacients només van prendre placebo, l'efecte va disminuir significativament en el grup diclofenac, mentre que el grup condroitina sulfat va mantenir el seu efecte positiu. Al cap dels 6 mesos, la puntuació en el grup de condroitina sulfat va ser un 64,4% inferior als valors inicials i la de diclofenac un 29,7% (fig. 2).

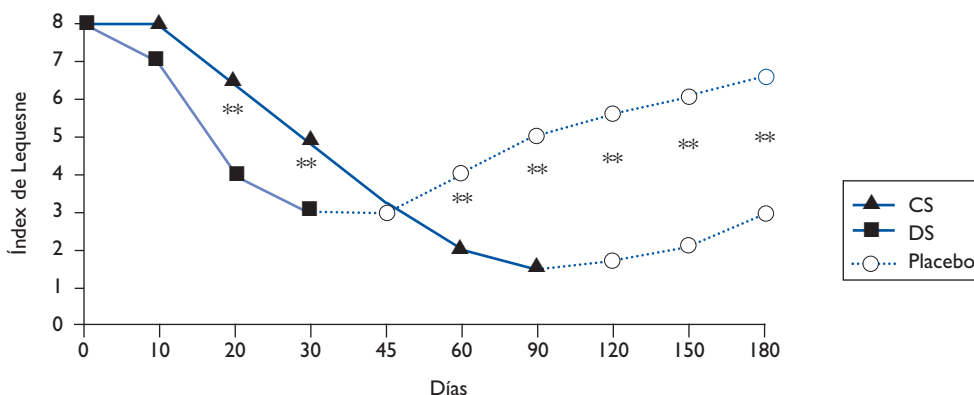
La variable del dolor espontani (escala analògica visual, EAV) mostra un descens progressiu i significatiu en ambdós grups amb una tendència semblant fins al dia 60. En els períodes posteriors els valors mitjans de dolor disminueixen considerablement en els pacients tractats amb condroitina sulfat, que va resultar una diferència estadísticament significativa entre els dos grups durant els 4 mesos finals d'observació.

Tenint en compte únicament les mesures de dolor i funcionals, es pot concloure que la condroitina sulfat disminueix el dolor espontani amb la mateixa eficàcia que el diclofenac. De totes maneres, al cap de 30 dies de tractament, l'efecte de la condroitina sulfat és inferior a l'aconseguit amb diclofenac.

En definitiva, els pacients tractats amb AINE van presentar una reducció aguda i precoç dels símptomes clínics, que van reparèixer en suspendre el tractament; en el grup de condroitina sulfat la resposta terapèutica va aparèixer més tard en el temps, però va durar fins a 3 mesos després de finalitzat el tractament.

Com a conclusió, es pot afirmar que l'eficàcia clínica de la condroitina sulfat va ser semblant a la de diclofenac, amb l'avantatge addicional d'una millor tolerància i prolongació de l'efecte després de la supressió del tractament.

Figura 2 Valors mitjans de l'índex Lequesne durant l'estudi. CS: condroitina sulfat; DS: diclofenac. **p < 0,01.



Taula I Paràmetres farmacodinàmics predits per a CS administrada a la dosi de 1.200 mg/dia durant 90 dies i de diclofenac sòdic administrat a la dosi de 150 mg/dia durant 30 dies en pacients com A de genoll

	Condroitina sulfat	Diclofenac sòdic
Índex Lequesne		
E ₀ (puntuació)	7,8 ± 0,4	7,9 ± 0,4
E _{màx} (puntuació)	6,4	5,7
E _{màx} /E ₀ (×100)	82%	72%
T ₅₀ (dies)	33	16
EAV de Huskisson		
E ₀ (mm)	56,4 ± 1,9	56,7 ± 2,2
E _{màx} (mm)	56	43
E _{màx} /E ₀ (×100)	99%	76%
T ₅₀ (dies)	35	22
Dolor en la càrrega		
E ₀ (puntuació)	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1
E _{màx} (puntuació)	2,5	1,9
E _{màx} /E ₀ (×100)	100%	74%
T ₅₀ (dies)	36	18

EAV: escala analògica visual.

Un altre estudi²¹ ha definit les característiques de la resposta a condroitina sulfat durant i després de l'administració, prenent com a referència l'efecte de 150 mg de diclofenac sòdic (taula I). Amb aquest finalitat es van avaluar diversos assajos

clínic aleatoritzats, a doble cec, controlats amb placebo que incloïen pacients amb artrosi de genoll.

L'efecte de la condroitina sulfat sobre l'estatus funcional (índex Lequesne), el dolor espontani (EAV de Huskisson) i el dolor a la càrrega, va ser avaluat utilitzant el model E_{màx}. Aquesta metodologia permet predir l'efecte màxim que es pot obtenir (E_{màx}), i el temps que cal per obtenir el 50% de l'E_{màx} (T₅₀).

Els resultats d'aquest estudi (taula I) suggereixen que la resposta més favorable de predicció en pacients amb artrosi de genoll que han rebut 800 mg/dia de condroitina sulfat durant 90 dies és lleument superior a la de predicció per a diclofenac, malgrat que la condroitina sulfat triga el doble a aconseguir l'efecte més favorable. No obstant això, l'efecte romanent de la condroitina sulfat persisteix el doble que el del diclofenac.

Eficàcia de la condroitina sulfat respecte de placebo

En total, nou assajos clínics^{1-5,18,20,21}, aleatoritzats, a doble cec, han comparat l'efecte de condroitina sulfat respecte de placebo en més de 1.000 pacients amb artrosi de genoll i dits, tractats durant períodes que van oscil·lar entre 3 i 36 mesos.

Els resultats de tots els assajos clínics coincideixen a concloure que la condroitina sulfat és més eficaç (aproximadament el 50%, p < 0,05) que el placebo a reduir el dolor espontani, augmentar la capacitat funcional, disminuir la ingesta de medicació de rescat i en la valoració global del pacient i l'investigador.

Igualment, una metaanàlisi²² recull les dades de 7 assajos clínics prou homogenis com per ser analitzats conjuntament. Un total de 703 pacients van ser inclosos en aquests assajos clínics, 372 tractats amb condroitina sulfat i 331 amb placebo.

Els resultats van mostrar que la condroitina sulfat era significativament superior a placebo respecte de l'índex Lequesne,

l'EAV del dolor i el consum de medicació concomitant. Es va observar una millora significativa de l'índex Lequesne ($p < 0,01$ a $0,001$), de l'EAV del dolor ($p < 0,05$ a $0,001$) i el consum de medicació concomitant ($p < 0,05$ a $0,01$) en els pacients tractats amb condroitina sulfat a partir del dia 60 i fins al final de l'estudi (dies 150, 180, respectivament), mentre que no va haver-hi canvis en el grup amb placebo.

Les dades recollides van confirmar almenys una millora del 50% en les variables de l'estudi en el grup condroitina sulfat en comparació amb la medicació control o placebo al final de l'estudi. Curiosament, els efectes secundaris es van produir més freqüentment en els grups amb placebo. A més, la taxa d'abandonament en tots els assajos clínics va ser molt baixa i no va revelar diferències significatives entre els estudis inclosos en la metaanàlisi.

Els resultats d'aquesta metaanàlisi permeten concloure que la condroitina sulfat pot ser una eina terapèutica eficaç per al tractament de l'artrosi.

Cal destacar un assaig clínic²³ recent (GAIT-Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) multicèntric, randomitzat i a doble cec en un total de 1.583 pacients amb artrosi de genoll realitzat pel National Institutes of Health (NIH) dels Estats Units, en el qual es va estudiar l'efecte de 5 tractaments (500 mg glucosamina 3 vegades al dia; 400 mg condroitina sulfat 3 vegades al dia; 200 mg celecoxib al dia; 500 mg glucosamina + 400 mg condroitina sulfat 3 vegades al dia; placebo) sobre la reducció del dolor durant 6 mesos. Els resultats van mostrar que glucosamina (64,0%), condroitina sulfat (65,4%) o la combinació d'ambdós (66,6%) no van produir una reducció significativa del dolor respecte de placebo (60%) en tota la població de l'estudi. Clegg et al²³ van manifestar que aquesta manca de resposta podria ser produïda perquè la majoria de pacients presentava dolor lleu (per tant, poca capacitat de discernir millora en el dolor) i per una resposta del placebo molt superior (60%) a l'esperada (35%). Però una anàlisi exploradora en el subgrup de pacients amb dolor moderat a greu suggereix que l'administració conjunta de condroitina sulfat (Condrosan®, Bioibérica) + glucosamina disminueix significativament el dolor respecte de placebo (79,2% vs. 54,3%, $p = 0,002$) en pacients afectats d'artrosi de genoll; aquesta resposta va ser un 10% superior a la del control positiu (celecoxib).

En aquest mateix assaig clínic es va observar una disminució significativa de la inflor, acompanyada o no de vessament articular (sinovitis), en el grup tractat amb condroitina sulfat, comparat amb placebo ($p = 0,01$).

Clegg et al²⁴, basant-se en el mateix estudi (GAIT), també van avaluar si la condroitina sulfat podria tenir un efecte dife-

rencial sobre els símptomes de l'artrosi quant al grau radiogràfic de Kellgren & Lawrence (KL) dels pacients. Els resultats suggereixen que la condroitina sulfat podria millorar el dolor de l'artrosi de genoll en pacients amb fases inicials de la patologia, concretament amb grau 2 de KL.

Efecte modificador del curs de la malaltia artròsica

Actualment la radiografia és el mètode més senzill per identificar els canvis anatòmics de l'articulació que confirmen l'existència i l'avanç de l'artrosi. S'hi observa un aprimament de l'espai articular, corresponent a una pèrdua de cartílag, esclerosi subcondral i formació d'osteòfits, la resposta òssia de l'articulació a l'augment de la càrrega mecànica resultant de la degeneració i pèrdua de cartílag.

La facilitat amb què aquestes característiques es poden detectar mitjançant radiografia i la facilitat d'interpretació han fet que sigui considerat el mètode principal per visualitzar les articulacions artròsiques. Actualment també estan guanyant terreny altres tècniques d'imatge, com la ressonància nuclear magnètica (RMN) o l'ecografia.

El punt més estret de l'espai articular tibiofemoral es pot mesurar en mil·límetres amb un regle o calibrador, tot i que l'aprimament també es pot graduar de 0 a 3 als compartiments separats de l'articulació del genoll, o de -4 a +4, o partir d'una puntuació inicial de +1 i registrar els canvis en el temps en forma de canvis $\pm 1,0$.

Paral·lelament als resultats que demostren l'eficàcia simptomàtica de la condroitina sulfat, també s'ha evidenciat en 5 assajos clínics mitjançant tècniques radiogràfiques la possibilitat que condroitina sulfat pugui prevenir les lesions articulars erosives o retardar la progressió de la lesió articular. Tot seguit resumim els resultats d'aquests treballs.

Dos assajos clínics aleatoritzats, a doble cec, controlats amb placebo que van incloure, respectivament, 119 i 165 pacients amb artrosi de dits tractats amb condroitina sulfat durant 3 anys, van concloure que la progressió de l'artrosi va ser menor en el grup de condroitina sulfat i, a més a més, menys pacients d'aquest grup van desenvolupar artrosi erosiva. El criteri principal d'avaluació del dolor va ser una escala numèrica de l'evolució anatòmica de l'artrosi de dits, que es va determinar mitjançant radiografies posteroanterior de les articulacions interfalàngiques i metacarpofalàngiques. Mitjançant l'anàlisi de les modificacions en les fases anatòmiques de cada pacient es va palesar que un nombre significatiu de pacients d'ambdós grups va desenvolupar artrosi en articulacions prèviament no afectades. Però en el grup tractat amb condroitina sulfat es va

observar una disminució significativa del nombre de pacients amb articulacions afectades^{4,5}.

Un altre assaig clínic pilot aleatorizat, a doble cec, va estudiar l'evolució de l'espai articular de l'articulació femorotibial el 14 pacients tractats amb condroïtina sulfat i 12 amb placebo afectats d'artrosi tibiofemoral. El tractament amb 800 mg de condroïtina sulfat durant un any va induir una estabilització de l'espai articular tibiofemoral, mesurat per anàlisi d'imatge digitalitzada, mentre que es va constatar una reducció de l'espai articular en els pacients del grup placebo¹.

També es va dur a terme un altre assaig clínic multicèntric, aleatorizat, a doble cec, controlat amb placebo d'1 any de durada en 110 pacients amb artrosi de genoll als quals es van administrar 800 mg/dia de condroïtina sulfat en 2 cicles de 3 mesos de tractament alternats per 3 de descans. Al cap d'un any es va observar que l'espai articular femorotibial va disminuir significativament en el grup placebo, mentre que es va mantenir inalterable en el grup CS⁶ (taula II).

Recentment, un nou assaig clínic aleatorizat, a doble cec, controlat amb placebo de 2 anys de durada que va incloure 300 pacients amb artrosi de genoll va reflectir que l'amplària i el gruix de l'espai articular havien disminuït significativament en el grup placebo, mentre que van romandre estables en el grup condroïtina sulfat³.

Els resultats esmentats suggereixen que la condroïtina sulfat, a més de millorar efectivament la simptomatologia de l'artrosi de genoll i dits, té propietats modificadores de l'estructura que, malgrat no reparar el dany provocat, sí són capaces de retardar i mitigar la progressió de la malaltia.

L'excel·lent seguretat demostrada en tota la recerca clínica duta a terme amb condroïtina sulfat és d'interès especial en un tractament crònic (tractament continuat i/o en cicles) com ho és la malaltia artròsica. Així mateix, també cal destacar que la condroïtina sulfat no és metabolitzat per enzims del citocrom P450, fet de gran transcendència, ja que implica que condroïtina sulfat no pot presentar interaccions amb altres medicaments a nivell metabòlic. Aquest aspecte és d'una rellevància especial per a pacients de la tercera edat polimedicats.

A més, la condroïtina sulfat presenta l'avantatge de ser un fàrmac molt més segur que la terapèutica clàssica utilitzada, perquè no presenta efectes adversos de caire gastrointestinal, hepàtic, renal o cardiovascular com la majoria d'AINE, per la qual cosa es pot administrar crònicament, tal com aquesta patologia exigeix, i actuar-hi com a tractament de base. A més, utilitzar-lo pot suposar una reducció del consum d'analgèsics i AINE o gastroprotectors^{18,22}. D'altra banda, les característiques del seu efecte romanent fan també possible que es puguin pau-

Taula II Canvis en l'aprimament de l'espai articular

Espai articular	CS (n = 77)	PBO (n = 76)	Diferència (IC del 95%)	P (test-t)
Àrea (mm ²)	-0,19	-4,55	4,36	0,060
Ample mínim (mm)	-0,04	-0,32	0,27	0,047
Ample mitjà (mm)	-0,006	-0,29	0,28	0,039

IC: interval de confiança.

tar cicles amb i sense tractament intermitentment, a fi d'afavorir una major comoditat i qualitat de vida al pacient.

Podem concloure que la condroïtina sulfat és un fàrmac d'acció simptomàtica lenta eficaç i segur per al tractament de l'artrosi que ha demostrat millorar el dolor i la incapacitat funcional en tots els assajos clínics realitzats sobre el cas, amb una eficàcia semblant a la del diclofenac i una superioritat > 50% respecte del placebo.

Per tot això, podem afirmar que la condroïtina sulfat avui per avui es pot considerar un dels tractaments de base d'aquesta patologia.

SULFAT DE GLUCOSAMINA

El sulfat de glucosamina és un principi actiu d'origen biològic present en l'organisme humà i sintetitzat a partir de la quitina que s'extreu de les petxines i/o closques de crustacis. La glucosamina és un aminomonosacàrid natural i és el substrat per a la biosíntesi dels proteoglicans del cartílag.

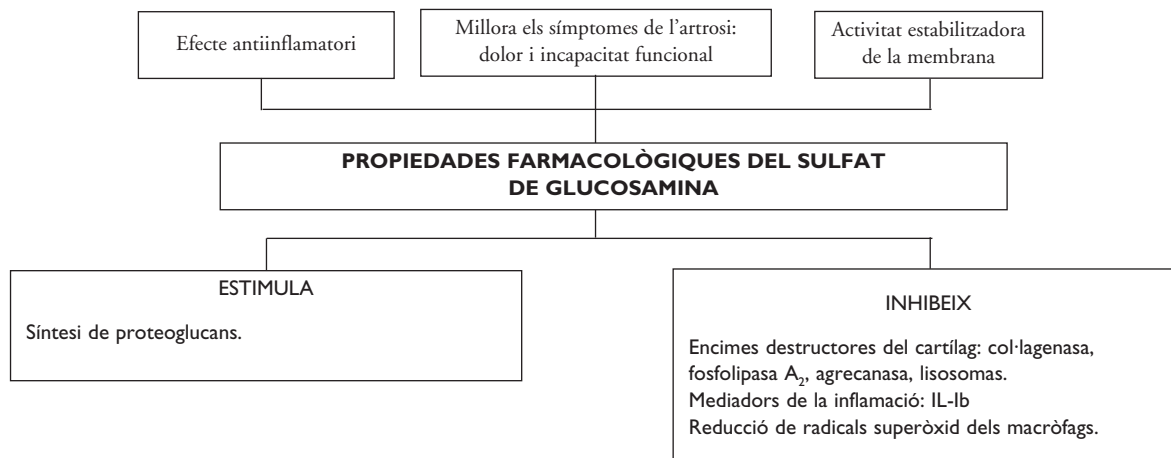
S'ha demostrat l'activitat del sulfat de glucosamina sobre la síntesi de proteoglicans en els cartíl·lags articulars²⁵. Igualment, té una activitat antiinflamatòria ciclooxigenasa independent; d'aquí la bona tolerància gastrointestinal i general de la glucosamina.

A més, ha demostrat que inhibeix alguns enzims destructors del cartílag, com la col·lagenasa, agrecanasa, fosfolipasa A₂ i enzims lisosòmics i la formació d'altres substàncies que danyen els teixits, com ara radicals superòxid dels macròfags.

Aquestes accions es poden explicar per una activitat estabilitzadora de la membrana, possiblement connectada amb les propietats metabòliques indicades del producte.

Els efectes sobre la síntesi d'òxid nítric (ON), afavoridor de la degradació del cartílag, no estan totalment clars, hi ha grups

Figura 3 Efecte farmacològic del sulfat de glucosamina en el sistema osteoarticular.



que han trobat que la síntesi d'ON minva²⁶ i d'altres que no hi han trobat cap efecte (fig. 3)¹⁴.

Tot això explica la seva activitat beneficiosa en els processos de la patologia condral i, en particular, sobre els símptomes de la malaltia.

Amb caràcter estrictament especulatiu, s'ha comentat que l'eficàcia de condroitina sulfat pugui venir donada per la seva conversió en sulfat de glucosamina, atès que l'estructura química d'ambdues molècules és semblant. De totes maneres, és important aclarir que de la molècula de condroitina sulfat (integrada per un 55% de condroitina sulfat 4, un 40% de condroitina sulfat 6 i un 5% de condroitina sulfat 4,6), teòricament només la condroitina sulfat 6 pot transformar-se en sulfat de glucosamina i es desconeix en quina proporció. Ara bé, malgrat que fos el total de la seva proporció, la qual cosa resulta improbable, aquesta equivaldria a una dosi 5 vegades inferior a la terapèutica de glucosamina (1.500 mg), per la qual cosa l'argument que l'eficàcia de la condroitina sulfat provingui de la seva conversió en glucosamina està mancat de fonament científic.

Com que es tracta d'un SYSADOA, l'inici d'acció del sulfat de glucosamina és lent, entre 2 o 3 setmanes, malgrat que eventualment aconseguix la mateixa eficàcia que els AINE i a més a més presenta un efecte romanent pel qual la seva eficàcia es manté fins a 2 mesos després de la supressió del tractament.

Com s'ha comentat anteriorment, en un recent assaig clínic publicat per Clegg et al²³, s'ha demostrat que la combinació de condroitina sulfat més glucosamina en pacients afectats d'artrosi de genoll amb dolor moderat o intens, aconseguix una millora estadísticament significativa del dolor inicial comparativament amb el grup placebo.

ÀCID HIALURÒNIC

L'àcid hialurònic pertany a la família dels glicosamino-glicans i es troba en diversos teixits extracel·lulars, incloent-hi el líquid sinovial, la matriu extracel·lular de la pell i el cartílag.

En les articulacions, l'àcid hialurònic és produït pels condrocits i els sinoviòcits. L'àcid hialurònic constitueix l'eix central de diversos agregats de proteoglicans necessaris per a la integritat funcional del cartílag. És un dels components principals de la matriu extracel·lular del cartílag i les capes superficials de la membrana sinovial i està present en elevades concentracions en el líquid sinovial.

En els pacients amb patologia condral, l'àcid hialurònic del líquid sinovial se despolimeritza, tot donant com a resultat una disminució del pes molecular i la viscoelasticitat, i augmentant la susceptibilitat del cartílag a la lesió.

L'àcid hialurònic proporciona viscoelasticitat al líquid sinovial, fonamental per a les seves propietats de lubricant i amortidor, i essencial per a l'estructura correcta dels proteoglicans en el cartílag articular. En nombroses patologies condral la quantitat d'àcid hialurònic en el líquid sinovial i en el cartílag és insuficient i la seva qualitat està alterada.

L'administració intraarticular d'àcid hialurònic millora la mobilitat de les articulacions amb superfície del cartílag degenerativa i alteracions en el líquid sinovial. Hi ha diversos àcids hialurònics que poden o no tenir els mateixos efectes clínics a causa de les seves distintes procedència, concentració, posologia i, sobretot, distints pesos moleculars²⁷.

L'àcid hialurònic de 500-730 kDa (Hyalgan®) ha demostrat que la seva eficàcia terapèutica ve donada per la combina-

ció de les seves propietats, tant mecàniques (viscosuplementació) com farmacològiques, raó per la qual està aprovat com a medicament respecte de la resta d'àcids hialurònics que hi ha disponibles com a implant.

Per entendre el mecanisme d'acció de l'àcid hialurònic s'ha definit el terme "viscosuplementació" emprat per a la major part d'àcids hialurònics d'alt pes molecular per recuperar les propietats viscoelàstiques del líquid sinovial.

D'altra banda, estudis *in vitro* i *in vivo* indiquen que l'àcid hialurònic amb pes molecular de 500-730 kDa, pot exercir un efecte sobre la inflamació per actuar sobre determinats radicals lliures de l'oxigen, per inhibir la proliferació, migració i fagocitosis leucocitària i per inhibir la prostaglandina E_2 (PGE_2) i l'òxid nítric (ON). L'àcid hialurònic, a aquest pes molecular també redueix l'apoptosi en el cartílag artròsic i contraresta alguns efectes de la interleucina-1 (IL-1). Així mateix, la injecció intraarticular de Hyalgan® estimula la síntesi d'àcid hialurònic endogen, i TIMP-1²⁷⁻²⁹ (fig. 4).

A causa de les seves distintes procedència, concentració, posologia i del pes molecular també diferent, no es pot afirmar que els diversos àcids hialurònics siguin bioequivalents des d'un punt de vista terapèutic.

En un estudi comparatiu entre un àcid hialurònic de 500-730 kDa i un altre de 6.000 kDa, es va observar que el primer era capaç de reduir un 70% els nivells d'ON induït per IL-1 i un 45% la síntesi de PGE_2 induïda per IL-1 a diferència de l'àcid hialurònic de més alt pes molecular. Els dos àcids hialurònics van demostrar reduir l'apoptosi induïda per l'ON un 40% i 36%, respectivament²⁹.

D'altra banda, després de comparar els resultats experimentals d'estudis *in vitro* i *in vivo* amb àcids hialurònics de pesos moleculars diferents, els resultats indiquen que mentre els estudis *in vitro* mostren generalment que els àcids hialurònics d'alt pes molecular són més actius biològicament que els de menor pes molecular, aquest fet no es confirma utilitzant models animals d'artrosi. La discrepància es podria explicar en part per una penetració més gran de l'àcid hialurònic de menor pes molecular a través de la matriu extracel·lular de la membrana sinovial, tot augmentant la seva concentració i facilitant la seva interacció amb les cèl·lules sinovials.

Els estudis que han utilitzat models animals d'artrosi han demostrat que els àcids hialurònics amb un pes molecular en el rang 500-1.000 kDa eren generalment més eficaços en la reducció dels índexs d'inflamació sinovial i restauració de les propietats del líquid sinovial que els AH amb un PM > 2300 kDa³⁰.

Aquestes propietats farmacològiques observades amb l'àcid hialurònic de pes molecular 500-1.000 kDa podrien ex-

plicar el benefici clínic a llarg termini d'aquesta teràpia i confirmen la teoria que no tots els àcids hialurònics són iguals.

En assajos clínics controlats, els cicles de teràpia amb 5 injeccions d'àcid hialurònic de pes molecular 500-730 kDa han demostrat millorar significativament els símptomes de l'artrosi, com són el dolor i la impotència funcional, durant almenys 6 mesos després de la finalització del tractament. En alguns casos la millora s'ha evidenciat fins a 12 mesos i encara més³¹ (efecte romanent).

L'articulació més estudiada ha estat el genoll, per bé que hi ha altres assajos clínics realitzats en espatlla (omartrosi) i maluc.

Un assaig clínic multicèntric dut a terme als Estats Units amb 495 pacients afectats de gonartrosi, dividits en tres grups de tractament: un amb àcid hialurònic de pes molecular 500-730 kDa, un altre amb placebo i un tercer amb naproxèn, va reflectir l'eficàcia i seguretat d'aquest àcid hialurònic en pacients afectats de gonartrosi i va servir perquè la Food and Drug Administration (FDA) n'aprovés la comercialització als Estats Units per al tractament de l'artrosi de genoll en pacients que no responen a la teràpia no farmacològica (educació del pacient, pèrdua de pes, teràpia física i ocupacional) o analgèsica (paracetamol)³².

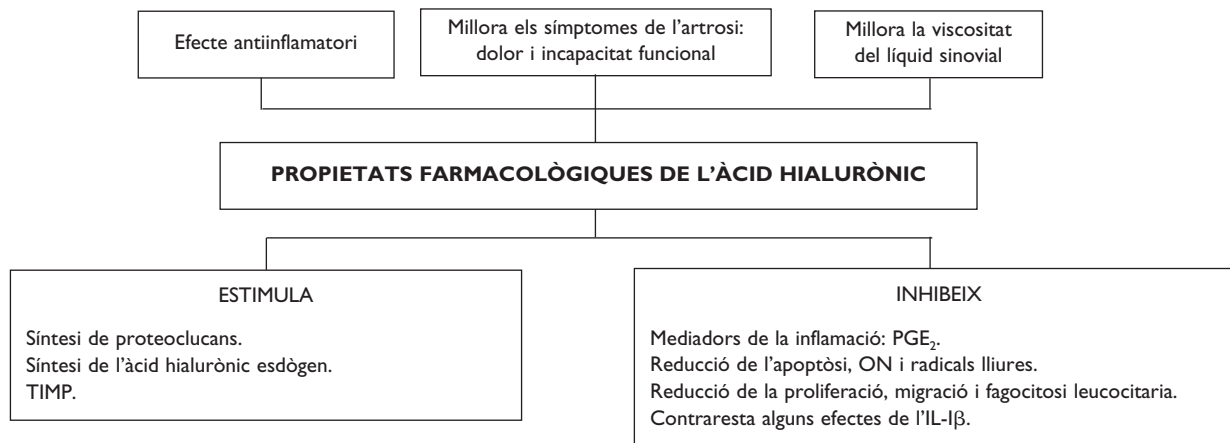
Una metaanàlisi recent de 24 assajos clínics publicats confirma l'eficàcia i seguretat d'aquest àcid hialurònic en el tractament de l'artrosi de genoll, com també en altres articulacions, a més de presentar evidències d'una possible acció modificadora del curs de la malaltia artròsica³³.

CONCLUSIONS

A partir d'aquesta revisió sobre el tractament farmacològic de les condropaties, es pot confirmar que aquests medicaments (condroitina sulfat, sulfat de glucosamina, àcid hialurònic) són eficaços en el tractament simptomàtic d'aquestes patologies i són fàrmacs altament segurs. Aquest últim punt és clau en el tractament crònic de la patologia condral, ja que es redueixen els efectes adversos i les possibles interaccions amb altres fàrmacs.

A més, hi ha evidències que aquestes molècules poden actuar com a modificadores de la patologia i arribar a retardar el curs de la patologia condral. Cal destacar, tanmateix, que aquestes dades s'hauran de confirmar en assajos clínics en curs de realització. Tot això permet pensar que els anys vinents es podrà iniciar l'estudi de la combinació d'aquestes noves molècules i l'especialització en articulació.

Figura 4 Efecte farmacològic de l'àcid hialurònic en el sistema osteoarticular.



Bibliografia

1. Uebelhart D, Thonar EJMA, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:39-46.
2. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailloux E, et al. Oral chondroitin 4&6 sulfate in knee osteoarthritis: Effects of a cyclic administration over one year. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:269-76.
3. Michel B, Stucki G, Frey D, de Vatharie F, Vignon E, Bruhmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfates in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2005;52:779-86.
4. 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;6 Suppl A:37-8.
5. 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: 231-41.
6. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Richard L, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6.
7. Pavelka K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;163: 2113-23.
8. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, Bonvarlet J-P, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:153-60.
9. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. Structure modifying study of hyaluronan (500-730 kDa, Hyalgan®) on osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9 Suppl B:S16.
10. Guidolin D, Pasquali Ronchetti I, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomised, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan®) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9:371-81.
11. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intrarticular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16:441-9.
12. Tyler JA. Articular cartilage cultured with catabolism synthesizes a decreased number of normal proteoglycan molecules. *Biochem J*. 1985;227:869-78.
13. Bali JP, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacologic action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:58-68.
14. Maneiro E, Fernández JE, Lema B, de Toro FJ, Galdo F, Blanco FJ. Efecto del condroitín sulfato sobre la producción de óxido ní-

- trico por los condrocitos humanos artrósicos. *Revista Española de Reumatología*. 2001;28:34-9.
15. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Mineau F, Vendittoli PA, Verges J, Montell E, et al. Chondroitin sulfate exerts beneficial effects on the mechanisms leading to osteoarthritis subchondral bone remodeling. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13 Suppl A:P326.
 16. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidenced based approach to 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*. 2003;62:1145-55.
 17. Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatología Clínica*. 2005;1:38-48.
 18. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera I, 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.
 19. du Souich P, Vergés J. Simple approach to predict Emax when plasma concentrations are not available or are dissociated from the effect, as illustrated with chondroitin sulfate data. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:5-9.
 20. 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 A:31-6.
 21. Pavelka K, Bucsi L, Manopulo R. Double-blind, dose-effect study of oral CS 4&6 1200 mg, 800 mg, 200 mg against placebo in the treatment of femoro-tibial osteoarthritis. *Litera Rheumatologica*. 1998;24:21-30.
 22. Leeb F, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:205-11.
 23. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
 24. Clegg DO, Reda DJ, Shi H, et al. Chondroitin sulfate may have differential effects on OA symptoms related to degree of radiographic involvement. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13 Suppl A:P145.
 25. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1994;2:61-9.
 26. Lotz M, Blanco FJ, Kempis JV, et al. Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J Rheumatol*. 1994;22:104-8.
 27. Huskisson EC, Donnelly SM. Editorial: Hyaluronic acid in osteoarthritis. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*. 1995;15:1-2.
 28. Abatangelo G, O'Reagan M. Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *European Journal of Rheumatology and Inflammation*. 1995;15:9-16.
 29. Maneiro E, de Andres MC, Fernández-Sueiro JL, Galdo F, Blanco FJ. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: The importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:307-12.
 30. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32:10-37.
 31. Kotz R, Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. *The American Journal of Orthopedics*. 1999;28:5-7.
 32. Altman R, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 1998;25:11.
 33. Maheu E, Ayrat X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: A review of clinical trials with Hyalgan®. *Int J Clin Pract*. 2002;56:804-13.