

Resúmenes epistemonikos

Medwave2017;17(Suppl2):e6929 doi: 10.5867/medwave.2017.6929

¿Es efectivo el condroitín sulfato para el tratamiento de la artrosis?

Autores: Valentina Rojas-Briones[1,2], Stephanie Harrison-Muñoz[1,2], Sebastián Irrarrázaval[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Traumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: sirraz@med.puc.cl

Citación: Rojas-Briones V, Harrison-Muñoz S, Irrarrázaval S. Is chondroitin sulfate effective for osteoarthritis?. *Medwave*2017;17(Suppl2):e6929 doi: 10.5867/medwave.2017.6929

Fecha de envío: 30/12/2016

Fecha de aceptación: 30/12/2016

Fecha de publicación: 26/4/2017

Resumen

La artrosis es la enfermedad articular crónica que presenta mayor prevalencia, en la cual el dolor es uno de los principales síntomas y el mayor determinante de la pérdida de funcionalidad. Se han planteado múltiples opciones terapéuticas, entre ellas el condroitín sulfato, pero su real utilidad aún no ha sido claramente demostrada. Para aclarar esta interrogante utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información. Identificamos 13 revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 50 estudios aleatorizados que responden la pregunta de este resumen. Extrajimos la información relevante, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está claro si el uso de condroitín sulfato produce una mejoría en el dolor o la funcionalidad en la artrosis porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Problema

La artrosis es la enfermedad articular crónica más frecuente en el mundo, y se asocia a daño progresivo y crónico del cartílago articular, produciendo dolor y limitando la funcionalidad de los pacientes.

Dentro de los fármacos disponibles para el manejo de la artrosis se encuentra el condroitín sulfato, que en modelos *in vitro* ejerce efectos beneficiosos en el metabolismo de los condrocitos, sinoviocitos y células del hueso subcondral, aumentando la síntesis de colágeno tipo II y proteoglicanos, reduciendo la producción de algunos mediadores pro-inflamatorios y proteasas, enlenteciendo el proceso de muerte celular y mejorando el balance anabólico/catabólico de la matriz extracelular del cartílago. Aun así, los resultados de su efecto en ensayos clínicos difieren. El condroitín sulfato es recomendado

como fármaco de acción lenta para artrosis por algunas guías de sociedades internacionales, mientras que otras no lo recomiendan o sólo bajo ciertas condiciones.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- No está claro si el condroitín sulfato produce una mejoría en el dolor o la funcionalidad en la artrosis porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Identificamos 13 revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13] que incluyen 50 estudios controlados aleatorizados reportados en 53 referencias [14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32],[33],[34],[35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[47],[48],[49],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66]</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Cuatro estudios incluyeron a pacientes ambulatorios [21],[52],[54],[66], y el resto de los estudios no entregó esta información. Treinta y ocho estudios incluyeron a pacientes con artrosis de rodilla [14],[15],[17],[19],[20],[21],[22],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[31],[38],[39],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[48],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66], dos estudios incluyeron a pacientes con artrosis de cadera [16],[23], cuatro a pacientes con artrosis de mano [35],[37],[40],[58], tres estudios a pacientes con artrosis en más de un sitio [18],[32],[33] y tres estudios no describieron esta información [30],[36],[59].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios utilizaron condroitín sulfato. Veintisiete estudios utilizaron solo condroitín sulfato (versus placebo) [14],[15],[16],[17],[18],[20],[21],[22],[23],[24],[26],[27],[28],[31],[37],[41],[46],[48],[50],[54],[55],[56],[58],[61],[63],[65],[66], once estudios utilizaron condroitín sulfato y glucosamina (versus placebo y versus AINEs) [30],[34],[39],[42],[43],[44],[45],[51],[52],[53],[57], cinco estudios utilizaron condroitín sulfato, glucosamina y otros componentes [29],[38],[59],[60],[62], cuatro estudios utilizaron condroitin sulfato versus AINEs [18],[25],[35],[40] y tres estudios utilizaron condroitin pero no describieron la comparación (no placebo) [33],[36],[64]. Veinte estudios utilizaron dosis diarias de condroitín sulfato mayores de 1000 mg (entre 1000 mg y 2000 mg): [16],[17],[18],[19],[21],[25],[28],[31],[36],[37],[48],[50],[51],[53],[56],[57],[59],[63],[64],[66], diecinueve estudios utilizaron dosis diarias de condroitín sulfato de menos de 1000 mg (entre 60 mg y 800 mg) [20],[22],[23],[24],[26],[29],[34],[35],[39],[40],[41],[46],[54],[55],[58],[60],[61],[62],[65], siete estudios utilizaron esquemas con más de una dosis de condroitín sulfato [27],[30],[33],[42],[43],[44],[45] y cuatro estudios no entregaron esta información [14],[15],[38],[52]. En cuarenta y siete estudios la vía de administración fue oral [16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[33],[34],[35],[36],[37],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45],[46],[48],[50],[51],[52],[53],[54],[55],[56],[57],[58],[59],[60],[61],[62],[63],[64],[65],[66], dos estudios utilizaron vía intramuscular [14],[15] y un estudio utilizó vía tópica [38]. Nueve estudios reportaron que los pacientes además de condroitín sulfato recibieron terapia adyuvante con paracetamol [17],[19],[20],[26],[27],[28],[48],[56],[66], catorce estudios utilizaron además ibuprofeno, diclofenaco, u otro antiinflamatorio no esterooidal [14],[25],[35],[36],[38],[40],[42],[43],[44],[52],[59],[60],[62],[63] y el resto de los estudios señaló que no se utilizó tratamiento adyuvante. El tiempo de duración del tratamiento fue en promedio de 7 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 2 años. Ocho estudios no reportaron esta información [25],[26],[27],[29],[35],[36],[40],[56].</p>

	Treinta y siete estudios compararon contra placebo [14],[15],[16],[17],[18],[20],[21],[22],[23],[24],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[34],[37],[38][39],[41],[46],[48],[50],[51],[52],[54],[55],[56],[58],[59],[60],[61],[62][63],[65],[66], diez estudios compararon contra antiinflamatorios no esteroidales, [19],[25],[35],[40],[42],[43],[44],[45],[53],[57] y tres estudios no describieron la comparación (no placebo) [33],[36],[64].
Qué tipo de desenlaces midieron	Entre los desenlaces que midieron las revisiones sistemáticas destacan dolor en escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 o de 0 a 100 mm, Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) total, WOMAC rigidez, Physical Function de 0 a 100 (adaptada de escala WOMAC), índice Lequesne, reducción del espacio articular en las radiografías, efectos adversos, requerimiento de artroplastía total de rodilla, entre otros.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del condroitín sulfato está basada en 18 estudios aleatorizados que incluyen 2188 pacientes. El resto de los estudios no reportó los desenlaces de interés, o ninguna revisión identificada logró extraer los datos de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis. El dolor fue reportado en los 18 estudios [14],[16],[17],[18],[21],[22],[23],[24],[27],[31],[32],[41],[46],[50],[56],[61],[63],[66] mediante la escala visual analógica (2188 pacientes). Sólo dos estudios evaluaron funcionalidad [24],[56], mediante escala WOMAC (403 pacientes). Los efectos adversos se obtuvieron directamente desde una de las revisiones sistemáticas identificadas [13], ya que no fue posible extraer mayor información desde el resto de las revisiones. El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el condroitín sulfato disminuye el dolor en la artrosis, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si el condroitín sulfato mejora la funcionalidad en la artrosis, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El condroitín sulfato no tiene efectos adversos o estos son mínimos. La certeza de la evidencia es alta.

Condroitín sulfato para artrosis			
Pacientes	Artrosis		
Intervención	Condroitín sulfato		
Comparación	Placebo		
Desenlaces	Efecto absoluto*	Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
Dolor	La escala de dolor fue en promedio 0,36 desviaciones estándar menor que en el grupo sin condroitín sulfato	--	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	DME: -0,36 (-0,69 a -0,02)		
Funcionalidad	La escala de funcionalidad fue en promedio 0,41 desviaciones estándar menor que en el grupo sin condroitín sulfato	--	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	DME: -0,41 (-1,34 a 0,53)		
Efectos adversos	Sin diferencias entre condroitín y placebo	RR 0,97 (0,83 a 1,14)	⊕⊕⊕⊕ Alta
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. DME: Diferencia de medias estandarizada RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>* La diferencia de media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 de relevancia clínica importante.</p> <p>¹ Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo de los estudios. ² Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión para dolor, ya que tiene un intervalo de confianza amplio que incluye tanto la posibilidad de beneficio clínicamente insignificante como de beneficio clínicamente importante. En el caso de funcionalidad se disminuyó en dos niveles, ya que el intervalo es muy amplio y llevaría a decisiones muy distintas en ambos extremos de éste. ³ Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por resultado heterogéneo evidenciado por I² de 93%.</p>			

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Aunque la intención de este resumen fue abarcar todas las posibles articulaciones, la mayoría de los estudios primarios se focalizan en artrosis de rodilla. Sin embargo, en ausencia de evidencia directa en las otras articulaciones, es razonable extrapolar las conclusiones de este resumen. Por lo tanto, la evidencia presentada en este resumen es aplicable ampliamente a pacientes con artrosis.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se escogieron los desenlaces dolor y funcionalidad ya que son los desenlaces críticos para la toma de decisión sobre el uso de condroitín sulfato. Esta selección se basa en la opinión de los autores del resumen, pero en general coincide con los desenlaces mencionados por las revisiones sistemáticas y guías clínicas.
 - No se seleccionaron desenlaces radiológicos ya que son desenlaces sustitutos y no necesariamente conllevan a desenlaces clínicos.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un adecuado balance entre beneficios y riesgos debido a la incertidumbre existente sobre los beneficios.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Frente a la evidencia presentada en este resumen la mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de la utilización de esta intervención.
 - Sin embargo, frente a la ausencia de alternativas terapéuticas claramente efectivas, podría existir variabilidad en las decisiones clínicas tomadas por pacientes individuales. Aquellos que privilegian más el posible beneficio, aunque no esté probado, podrían inclinarse a favor de la intervención. Quienes privilegien más la certeza de la evidencia o los costos, posiblemente se inclinen en contra.
 - Las recomendaciones en contra del uso de esta intervención en las principales guías clínicas debieran hacer que la variabilidad sea menor en las decisiones tomadas por los clínicos.
-

Consideraciones de recursos

- No es posible realizar un adecuado balance entre beneficios y costos debido a la incertidumbre existente sobre los beneficios.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

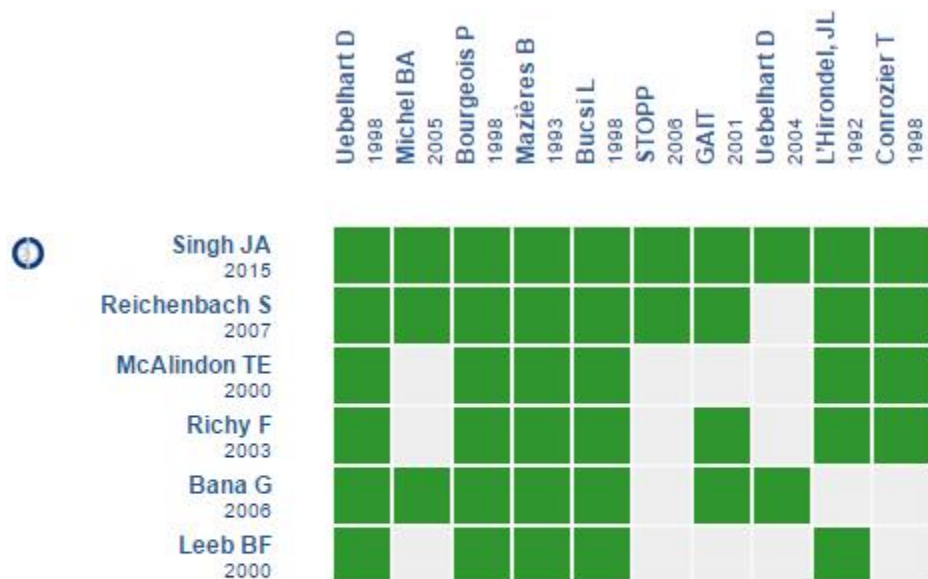
- Respecto al reporte realizado por las revisiones sistemáticas, cuatro de ellas [1],[3],[4],[11] concluyen que serviría para alguno de los dos desenlaces críticos (dolor y funcionalidad), aunque algunas destacan el alto riesgo de sesgo. En cambio, dos revisiones [5],[6] señalan que no sería efectivo para ninguno de los desenlaces ya mencionados. Por otra parte, cinco revisiones sistemáticas [7],[8],[9],[10],[12] no midieron desenlaces clínicos relevantes, sólo intermedios. Finalmente, nuestro resumen lleva a una conclusión levemente diferente a la de la revisión Cochrane [13], que es la más reciente y completa de las revisiones identificadas. Esta indica que el condroitín sulfato presentaría un pequeño a moderado efecto, mejor que el placebo, en la disminución de dolor, y que tiene bajo riesgo de efectos adversos serios.
 - Respecto de las guías internacionales sobre artrosis, la guía de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) [67] señala que el uso de condroitín sulfato para manejo de síntomas tiene resultado incierto, y que su uso no es apropiado para modificar la enfermedad, lo cual es concordante con los resultados de este resumen. La guía de la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) [68] no recomienda el uso de condroitín sulfato para pacientes con artrosis sintomática de rodilla.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura investigación cambie las conclusiones de este resumen es muy alta, debido a la incertidumbre existente.
 - Existen al menos diez estudios aleatorizados en curso que evalúan el uso de condroitín comparado con placebo en artrosis [69],[70],[71],[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78] de acuerdo a la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Condroitín sulfato para la artrosis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal

desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):205-11 | [PubMed](#) |
2. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and

- meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75 | [PubMed](#) |
3. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul14;163(13):1514-22 | [PubMed](#) |
 4. Bana G, Jamard B, Verrouil E, Mazières B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee osteoarthritis: an overview. *Adv Pharmacol*. 2006;53:507-22 | [PubMed](#) |
 5. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38 | [PubMed](#) |
 6. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):580-90 | [PubMed](#) |
 7. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008 Nov;24(11):3029-35 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 8. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S28-31 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 9. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan;30(3):357-63 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum(®). *Open Rheumatol J*. 2012;6:183-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 12. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015 Mar;43(3):734-44 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 13. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 14. Kerzberg EM, Roldán EJ, Castelli G, Huberman ED. Combination of glycosaminoglycans and acetylsalicylic acid in knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(5):377-80 | [PubMed](#) |
 15. Rovetta G. Galactosaminoglycuronoglycan sulfate (matrix) in therapy of tibiofibular osteoarthritis of the knee. *Drugs Exp Clin Res*. 1991;17(1):53-7 | [PubMed](#) |
 16. Conrozier T, Vignon E. The efficacy of chondroitin sulfate in the treatment of the arthrosis of the hip joint. A double-blind study versus placebo [Die Wirkung von Chondroitinsulfat bei der Behandlung der Hüftgelenksarthrose: eine Doppelblindstudie gegen Placebo]. *Litera Rheumatologica* 1992;14:69-75. | [Link](#) |
 17. L'Hirondel JL. Clinical double-blinded study with orally administered chondroitin sulfate versus placebo in patients with tibiofemoral gonarthrosis (125 patients) [Klinische Doppelblind-Studie mit oral verabreichtem Chondroitinsulfat gegen Placebo bei der tibiofemorale Gonarthrose (125 patients)]. *Litera Rheumatologica* 1992; 14:77-84. | [Link](#) |
 18. Mazieres B, Loyau G, Menkes CJ, Valat JP, Dreiser RL, Charlot J, et al. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59(7-8):466-72. | [Link](#) |
 19. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1385-91 | [PubMed](#) |
 20. Fleisch AM, Merlin C, Imhoff A, Hodler J, Kissling R. A one-year randomized, double-blind, placebo-controlled study with oral chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5 Suppl A:S70. | [Link](#) |
 21. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:25-30. | [PubMed](#) |
 22. Bucsi L, Poór 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 May;6 Suppl A:31-6 | [PubMed](#) |
 23. Conrozier T. [Anti-arthrosis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates (CS 4&6)]. *Presse Med*. 1998 Nov 21;27(36):1862-5 | [PubMed](#) |
 24. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May;6 Suppl A:39-46 | [PubMed](#) |
 25. Alekseeva LI, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Chichasova NV, Kariakin AN. [Structum (chondroitin sulfate)--a new agent for the treatment of osteoarthritis]. *Ter Arkh*. 1999;71(5):51-3 | [PubMed](#) |
 26. Malaise M, Marcolongo R, Uebelhart D, Vignon E. Efficacy and tolerability of 800 mg oral chondroitin 4&6 sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, multicentre study versus placebo. *Litera Rheumatologica* 1999;24:31-42 | [Link](#) |
 27. Pavelka K, Manopulo R, Busci L. Double-blind, dose-effect study of oral chondroitin 4 & 6 sulfate 1200 mg, 800 mg, 200 mg, and placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Litera Rheumatologica* 1999;24:21-30. | [Link](#) |
 28. Uebelhart D, Knussel O, Theiler R. Efficacy and tolerability of oral avian chondroitin sulfate in painful

- knee osteoarthritis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129:1174. | [Link](#) |
29. Das A Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000 Sep;8(5):343-50 | [PubMed](#) |
 30. Debi R, Robinson D, Agar G, Halperin N. [GAG for osteoarthritis of the knee--a prospective study]. *Harefuah.* 2000 Mar 15;138(6):451-3, 518 | [PubMed](#) |
 31. Knüsel O, Theiler R, Uebelhart D. Clinical study report: Double-blind, placebo controlled, multicentre trial assessing the efficacy and safety of chondroitin sulfate, 1 gram per day for 6 months, in patients with painful femorotibial osteoarthritis. Internal document from the Institut de Recherche Pierre Fabre, Centre de Développement Pierre Fabre, Rue Jean Rostand, F-31319 Labège Cedex, September 2000. | [Link](#) |
 32. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol.* 2001 Jan;28(1):173-81 | [PubMed](#) |
 33. Nasonova VA, Alekseeva LI, Arkhangel'skaia GS, Davydova AF, Karmil'tseva EA, Kogan KM, et al. [Results of the multicenter clinical trial of structum preparation in Russia]. *Ter Arkh.* 2001;73(11):84-7 | [PubMed](#) |
 34. Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, Salinas T. A randomized double-blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study. *Cranio.* 2001 Apr;19(2):130-9 | [PubMed](#) |
 35. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React.* 2002;24(1):29-32 | [PubMed](#) |
 36. Soroka NF, Chyzh KA. Clinical efficiency and pharmacoeconomical evaluation of treatment by chondroitinsulphate (Structumc) in patients with primary osteoarthritis (POA). *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 1:AB0289 | [Link](#) |
 37. 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 Jun;21(3):231-43 | [PubMed](#) |
 38. Cohen M, Wolfe R, Mai T, Lewis D. A randomized, double blind, placebo controlled trial of a topical cream containing glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and camphor for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2003 Mar;30(3):523-8. Erratum in: *J Rheumatol.* 2003 Nov;30(11):2512 | [PubMed](#) |
 39. Rai J, Pal SK, Gul A, Senthil R, Singh H. Efficacy of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the progression of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Bulletin PGI* 2004;38:18-22. | [Link](#) |
 40. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(1):11-6 | [PubMed](#) |
 41. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailloux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 Apr;12(4):269-76. Erratum in: *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Aug;15(8):979. DeVathaire, Florent [corrected to de Vathaire, Florent] | [PubMed](#) |
 42. Alekseeva LI, Chichasova NV, Benevolenskaia LI, Nasonov EL, Mendel' OI. Combined medication ARTRA in the treatment of osteoarthrosis]. *Ter Arkh.* 2005;77(11):69-75 | [PubMed](#) |
 43. Alekseeva LI, Artemenko NA, Zotkin EG, Kudryavtceva NV, Lesnyak OM, Mendel OI, et al. Rational selection of basal therapy in osteoarthritis. Results of the open randomized multicenter clinical trial of ARTRA preparation in Russia. *Russkiy Meditsinskiy Journal* 2005;13(24):1637. | [Link](#) |
 44. Artemenko NA, Chvamaniya NA. [Features of the progression and treatment of osteoarthritis]. *Регулярные выпуски «ПМЖ».* 2005;(7):p.403 | [Link](#) |
 45. Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak MS. THERAFLEX in comprehensive therapy of knee steoarthritis and spinal osteochondrosis (results of a clinical trial). *Russkiy Meditsinskiy Journal* 2005;13(24): 1618. | [Link](#) |
 46. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):779-86 | [PubMed](#) |
 47. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795-808 | [PubMed](#) |
 48. Mazières B, Hucher MMH, Zam MMZ. Chondroitin sulfate in the treatment for knee osteoarthritis: a randomized, double blind, multicenter, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II):398. | [Link](#) |
 49. Reginster JY, Kahan A, Uebelhart D, et al. A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4 & 6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention). [Presented at 2006 annual scientific meeting of the American College of Rheumatology (abstract L42)] | [Link](#) |
 50. Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):639-45 | [PubMed](#) |
 51. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, Legault C, Jolla J, Pfruender J, Prosser B, Adrian A, Williamson JD.

- Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Nov;15(11):1256-66 | [PubMed](#) |
52. Alekseeva LI. Results of an open comparative randomized clinical trial to assess efficacy and safety of two regimens of treatment with Theraflex preparation in knee osteoarthritis patients. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008;16(5):316 | [Link](#) |
 53. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3183-91 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 54. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 55. Möller I, Pérez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C, et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S32-40 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 56. Pavelka K, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piacledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):659-70 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 57. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1459-64 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 58. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3383-91 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 59. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011 Jun 20;8(1):8 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 60. Nakasone Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, et al. Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. *Exp Ther Med*. 2011 Sep;2(5):893-899 | [PubMed](#) |
 61. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):982-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 62. Kanzaki N, Saito K, Maeda A, Kitagawa Y, Kiso Y, Watanabe K, et al. Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sci Food Agric*. 2012 Mar 15;92(4):862-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 63. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012 Sep;31(9):1347-57 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 64. Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013;7:1-12 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 65. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Dorais M, Haraoui B, Choquette D, Abram F, et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage*. 2013 Jul;4(3):219-26 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 66. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan;21(1):22-7 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 67. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 68. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Sep;21(9):577-9 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 69. Cooke K. Chondroitin sulphate for hand osteoarthritis: a randomised, placebo-controlled trial in primary care. *ISRCTN44644781* | [Link](#) |
 70. Efficacy and safety assessment of 6 months (24 weeks) treatment with Structum® 500 mg capsule bid in hip osteoarthritis: multicenter randomised double blind parallel group and placebo controlled study. *EUCTR2005-000508-15-CZ* | [Link](#) |
 71. A multicentre, comparative, randomised, double-blind clinical trial on the equivalence of the efficacy and the safety of CHONDROSULF® 1200 mg, oral gel in sachet, once daily, versus CHONDROSULF® 400 mg, capsules,

- 3 capsules per day, and a placebo in the treatment of knee osteoarthritis. EUCTR2005-005163-29-BE | [Link](#) |
72. Sambrook P. The Long-term Evaluation of Glucosamine Sulphate Study LEGS. NCT00513422 | [Link](#) |
73. Pelletier JP. Effect of Chondroitin Sulphate on Synovial Inflammation in Patients With Osteoarthritis of the Knee. NCT00604539 | [Link](#) |
74. Benito P. Chondroitin Sulphate Efficacy/Safety in Patients With Knee Osteoarthritis and Psoriasis. NCT00669123 | [Link](#) |
75. Efficacy and tolerability of chondroitin sulphate 1000 mg, twice daily in patients with symptomatic knee osteoarthritis. EUCTR2009-014516-35-FR | [Link](#) |
76. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para valorar el efecto de condroitín sulfato sobre el dolor en pacientes afectados de artrosis de rodilla mediante Resonancia Magnética funcional. EUCTR2009-017468-18-ES | [Link](#) |
77. Pujol J. Assessment of the Effects of Chondroitin Sulphate in Patients With Knee Osteoarthritis With Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). NCT01226615 | [Link](#) |
78. Railhac JJ. Effect of Structum® (chondroitin sulfate) on cartilage volume in knee osteoarthritis. ISRCTN33423639 | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 362
Oficina 310
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.