



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**ABSORCIÓN ORAL DE GLUCOSAMINA Y**  
**CONDROITÍN SULFATO**

Autor: Esther Alonso Bernardo  
Tutor: Juan José Torrado Durán  
Convocatoria: Junio 2018

## 1. RESUMEN

La Glucosamina y el Condroitín sulfato son fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA) que mejoran los síntomas de la artrosis, una patología crónico-degenerativa muy prevalente en la población, aunque más frecuente en la mujer menopáusica, que provoca el desgaste del cartílago articular manifestándose en dolor y limitación funcional. Además, se postulan como condroprotectores al frenar e, incluso, revertir la evolución del deterioro articular.

Se administran por vía oral y se acumulan en las articulaciones. Son muy seguros y tienen altos niveles de evidencia y grados de recomendación. En la presente revisión se evalúa, a partir de ensayos clínicos existentes, la biodisponibilidad y efectividad de ambos fármacos en uso individual y asociado.

El beneficio de estos fármacos no se observa hasta semanas después del inicio del tratamiento y se mantiene temporalmente una vez retirado este. No obstante, su absorción y efectividad es frecuentemente cuestionada y objeto de debate. Esto queda reflejado en las investigaciones existentes ya que proporcionan resultados muy dispares, aunque tal vez sea debido al uso de diferentes formulaciones de estos agentes y a la falta de estandarización. Por todo ello, se requieren más estudios independientes.

**Abreviaturas:** *AEMPS*, Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; *AINE*, Antiinflamatorio No Esteroideo; *anti-NGF*, anticuerpos dirigidos a bloquear el factor de crecimiento neurogénico; *AUC*, área bajo la curva; *AUSCAN*, índice de artrosis de la mano de Australia/Canadá; *Bd*, biodisponibilidad; *C4S*, Condroitín 4-sulfato; *C6S*, Condroitín 6-sulfato; *CD44*, Cluster de diferenciación-44; *Cmax*, Concentración plasmática máxima; *COX-2*, Ciclooxygenasa-2; *CS*, Condroitín sulfato; *CSS*, Condroitín sulfato sódico; *ECM*, matriz extracelular; *EMA*, Agencia Europea de Medicamentos; *EQ-5D*, EuroQol-5D; *EULAR*, Liga Europea de Reumatología; *FGF-18*, factor de crecimiento humano recombinante para fibroblastos-18; *GAG*, Glucosaminoglicanos; *GAIT*, Estudio de Intervención en Artritis de Glucosamina/Condroitina; *GH*, Glucosamina hidrocloreuro; *GlcN*, Glucosamina; *GS*, Glucosamina sulfato; *ICAM1*, Molécula de adhesión intercelular-1; *JSN*, estrechamiento del espacio articular; *K-L*, Kellgren y Lawrence; *KOOS*, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; *MHAQ*, Modified Health Assessment Questionnaire; *MOVES*, Multicentre Osteoarthritis interVENTion trial with SYSADOA; *NF-κB*, factor nuclear kappa B; *OA*, artrosis u osteoartritis; *OARSI*, Osteoarthritis Research Society International; *OARSI-OMERACT*, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International; *PG*, Proteoglicanos; *SER*, Sociedad Española de Reumatología; *SYSADOA*, fármacos de acción sintomática lenta para la artrosis; *tmax*, tiempo máximo; *WOMAC*, Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La SER incluye en enfermedades reumáticas el conjunto de dolencias del aparato locomotor. Son patologías de tipo crónico-degenerativo con una alta prevalencia, afectando a 1 de cada 5 personas en nuestro país, siendo la primera causa de morbilidad. Son más comunes en mujeres que en hombres, con una relación 2 a 1 para la artrosis, respectivamente.

## 2.1. Artrosis

Es una afección caracterizada por un proceso de desgaste, degradación y envejecimiento del cartílago produciendo, en los estadios más avanzados, hinchazón y deformidad articular. Los condrocitos no son capaces de mantener el equilibrio homeostático entre la síntesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular. Cualquier articulación puede verse afectada, siendo las más frecuentes las de carga articular (rodilla, cadera), mano y columna.



Figura 1. Osteoartritis de la rodilla  
© 2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Presenta una marcada variabilidad interindividual y un desarrollo lento y gradual<sup>1</sup>, siendo desde asintomática hasta incapacitante, culminando en un fallo articular. Si bien se desconoce su etiología, por lo general, se asocia al envejecimiento y a la interacción de múltiples factores como el sexo femenino y la menopausia, la raza afroamericana, un índice de masa corporal elevado, el alineamiento de las rodillas, ser portador del alelo C del polimorfismo rs13301537 en el gen de la asporina, la menor concentración de agrecano, el daño en los meniscos y el desplazamiento de su posición natural<sup>1,2</sup>.

La padecen entre 2 y 4 millones de españoles. Más del 70% de la población mayor de 50 años presenta signos radiológicos de OA en una o en varias articulaciones. Todo ello hace que sea la patología articular y el motivo de incapacidad más frecuente en personas de edad avanzada<sup>1</sup>.

Los principales síntomas son dolor intermitente, rigidez y baja movilidad de la articulación. Origina secuelas como restricción locomotora, debilidad muscular, disminución del equilibrio y comorbilidades como la fibromialgia<sup>3</sup>. No se debe confundir con la artritis, otra enfermedad reumática (Tabla 1).

	ARTROSIS (Osteoartritis)	ARTRITIS (Artritis reumatoide)
<b>Mecanismo</b>	Desgaste cartilago	Inflamación membrana sinovial
<b>Edad (más habitual)</b>	Asociada al envejecimiento (después de los 40 años)	Cualquier edad (20 – 40 años)
<b>Manifestaciones extraarticulares</b>	No	Sí
<b>Dolor empeora con</b>	Movilidad	Reposo
<b>Autoinmune</b>	No	Sí
<b>Simétrica</b>	No	Sí, generalmente articulaciones periféricas
<b>Carga genética</b>	Sí, pero no es hereditaria	Sí
<b>Rigidez</b>	Poco duradera	Importante

Tabla 1. Diferencias entre artrosis y artritis

En su estudio epidemiológico se realizan exclusivamente estudios longitudinales prospectivos ya que, al tratarse de una enfermedad de difícil identificación en su inicio, se posee muy poca información sobre su incidencia. En el caso de las mujeres, es más común la OA de rodilla y de manos; mientras que en hombres la de cadera y columna<sup>1</sup>.

Para conseguir el mejor pronóstico posible es clave el diagnóstico precoz, incluyendo una eficiente anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y/o de imagen.

## **2.2. Tratamiento de la artrosis**

El abordaje del paciente debe ser individualizado teniendo en cuenta sus características personales, situación clínica y preferencias. Los objetivos que se persiguen son la disminución del dolor y la inflamación, el mantenimiento de la capacidad funcional de la articulación y la reducción de la progresión de la enfermedad.

### **A. Tratamiento no farmacológico:**

Controlar factores de riesgo, realizar ejercicio aeróbico sin sobrecarga y aplicar calor y frío.

### **B. Tratamiento farmacológico:**

Es exclusivamente paliativo ante la inexistencia de medicamentos capaces de frenar el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se están investigando posibles fármacos condroprotectores o modificadores de la estructura, que no solo reducirían el deterioro del cartílago articular, sino que además lo frenarían e, incluso, revertirían<sup>1</sup>. Entre ellos, se incluye el tratamiento a medio y largo plazo de OA de rodilla con Glucosamina, Condroitín sulfato o la combinación de ambos, al haber demostrado que reducen la necesidad de implantes de prótesis<sup>4</sup>. Actualmente, hay datos que apoyan que Sprifermin (FGF-18) tiene un efecto condrogénico<sup>5</sup>.

Por otro lado, están los fármacos modificadores de los síntomas que pueden ser de acción rápida (analgésicos y AINEs), de acción lenta (SYSADOA) y otros (antidepresivos, moduladores del metabolismo óseo y glucocorticoides de larga duración por infiltración intraarticular).

Los SYSADOA son moléculas empleadas en OA a largo plazo para aliviar los síntomas, reducir el uso de AINEs y disminuir el avance de la enfermedad. Se caracterizan porque su acción se inicia a las 2 – 3 semanas de su administración y tienen un efecto remanente de 2 a 6 meses<sup>1</sup>. Forman parte de este grupo terapéutico CS, GlcN, Diacereína y la combinación de GlcN+CS en administración oral; y Ácido hialurónico intraarticular. Todos ellos han demostrado en ensayos su capacidad para controlar el dolor, principalmente, en artrosis de rodilla<sup>1</sup>.

En España, los fármacos de acción sintomática lenta están financiados por el Sistema Nacional de Salud. Si bien es cierto que hay buenos resultados de su evidencia clínica, su falta de consistencia y poca relevancia no ha podido demostrar su beneficio condroprotector<sup>6</sup>. Por ello, siempre han sido foco de considerable escepticismo y son objeto de estudio en esta revisión.

#### C. Tratamiento quirúrgico:

Incluye osteotomía correctora, desbridamiento artroscópico y limpieza articular, artrodesis, e implante de prótesis articular total o parcial.

#### D. Tratamientos en investigación:

Están demostrando buenos resultados nuevas terapias<sup>1</sup> como anti-NGF, fármacos dirigidos frente a los factores de diferenciación celular Runx-1 y Runx-2, anticuerpos como canakinumab, y la administración intraarticular de células madre y de plasma rico en plaquetas.

Para medir la efectividad del tratamiento y valorar la evolución y el pronóstico de la artrosis, se utilizan varias herramientas<sup>1</sup>. La más específica es WOMAC, a partir de la cual se desarrolló KOOS para lesiones de rodilla. Para la gravedad de OA de cadera y rodilla se usan los índices desarrollados por Lequesne et al. y los criterios OARSI-OMERACT; en otras localizaciones, AUSCAN; y para la función global, MHAQ. Otras son SF-36 y, la más sencilla, EQ-5D.

### 3. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión es una evaluación crítica de la efectividad de Glucosamina y Condroitín sulfato tras la administración oral de estos fármacos individualmente y combinados, como tratamientos actuales de la artrosis.

Entre los puntos a resolver se incluye si el porcentaje absorbido por el organismo es suficiente como para tener efecto. En concreto, los glucosaminoglicanos sulfatados tienen una masa molecular y densidad de carga tan elevadas que muchos se cuestionan si estas moléculas son capaces de traspasar las mucosas gástrica e intestinal.

¿Podemos determinar si estos fármacos son útiles o si, por el contrario, no demuestran eficacia frente al placebo? A partir de todos los estudios clínicos disponibles, se buscará resolver la controversia.

### 4. METODOLOGÍA

Para la extracción de la evidencia se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en recopilaciones de bases de datos, en inglés y en castellano.

Las bases de datos científicas empleadas fueron: Scielo, PubMed, Medline, Google Académico, Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS, UpToDate, PubChem, Embase y Cochrane Database of Systematic Reviews. También se consultaron manuales, libros y revistas.

En lo referente a los artículos revisados, se estableció como criterios de inclusión que los documentos versaran sobre la eficacia de los SYSADOA en el manejo farmacológico de la artrosis y tuviesen una antigüedad máxima de 10 años desde su divulgación. No obstante, también se consideraron publicaciones anteriores debido a su relevancia científica.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: absorción oral, artrosis, condroitín sulfato, condroprotectores, farmacocinética, fármacos de acción sintomática lenta, glucosamina, mecanismo de acción.

Las fechas de búsqueda datan de los meses de marzo, abril y mayo de 2018.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Glucosamina y el Condroitín sulfato son fármacos autorizados por la AEMPS y la EMA en el tratamiento sintomático de la artrosis. Sin embargo, en países como Reino Unido y Estados Unidos, estos productos se comercializan como nutracéuticos, esto es, suplementos nutricionales que tienen efectos beneficiosos sobre la salud.

En aquellos países que aprueban los SYSADOA como medicamentos, se ha estandarizado el proceso de fabricación y la fuente de origen del material biológico estableciendo unas características químico-estructurales concretas. Por este motivo, es importante tener en cuenta la procedencia de los artículos publicados de ensayos clínicos con estos productos para asegurar la fiabilidad de los resultados.

Tienen una baja variabilidad farmacocinética y una alta seguridad debido a (a) que CS no presenta interacciones con otros analgésicos al no metabolizarse por el citocromo P450 y (b) la falta de fijación a proteínas plasmáticas o transportadoras contra corriente de CS y GS<sup>7</sup>.

Para aceptar la bioequivalencia de dos fármacos de acción sintomática lenta se debe haber demostrado una similar farmacodinamia o relación concentración-efecto clínico, que se puede evidenciar mediante radiografías o resonancia magnética. Estas técnicas permiten valorar el progreso de la enfermedad de una forma más objetiva que mediante escalas de dolor<sup>7</sup>.

La EMA establece que para determinar su eficacia se debe observar el efecto analgésico pasados 6 meses de tratamiento y el efecto sobre la estructura articular tras 2 años.

Al gestionar e interpretar los resultados de varios ensayos clínicos se debe considerar una serie de características como las siguientes. Hay que tener en cuenta la localización de la artrosis y el grado de progresión de la enfermedad del paciente. Por ejemplo, se ha demostrado falta de respuesta al tratamiento con GlcN en personas que ya no poseen cartílago (grado 4 K-L). Además, es importante establecer el umbral del dolor, su valor basal al comienzo del tratamiento y considerar el placebo. Se han obtenido resultados positivos en el tratamiento de pacientes de dolor moderado o grave con asociaciones de Condroitín sulfato/Glucosamina sulfato; mientras que no se ha demostrado una diferencia significativa frente al placebo en pacientes con dolor leve<sup>7</sup>.

La SER, EULAR y OARSI clasifican tanto al CS como a la GS con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1A<sup>7,8</sup>. No obstante, en 2010, Wandel et al.<sup>9</sup> publicó un artículo en la revista British Medical Journal, en el que acusaba de falta de relevancia terapéutica al CS, la GS o su combinación, en el tratamiento de la OA de rodilla o cadera. Tras recibir numerosas críticas, la revista anunció que los resultados expuestos en el anterior artículo eran cuestionables probablemente debidos a la heterogeneidad del estudio<sup>7</sup>.

Para centrarnos en el fundamento de esta revisión, a continuación, se examinarán los datos que respaldan la absorción oral y la distribución corporal de los SYSADOA y se analizará sus mecanismos de acción.

Se absorben en el intestino delgado con una biodisponibilidad del 5 – 45% y se acumulan en los tejidos articulares<sup>10</sup>. Para mejorar la permeabilidad intestinal de los condroprotectores se está evaluando el uso de liposomas convencionales o modificados<sup>11</sup>. Merece la pena continuar experimentando su disponibilidad ya que los liposomas pueden considerarse un prometedor sistema de potenciación de la penetración oral para GS y CS.

El mecanismo de acción de los SYSADOA difiere y es en gran parte debido al tamaño de la molécula. CS se caracteriza por ser una molécula grande y, por tanto, no penetrar en los condrocitos, sinoviocitos, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos; provocando el efecto antiinflamatorio mediante el acoplamiento a receptores de membrana (CD44, TLR4 e ICAM1). Mientras que GlcN penetra en las células mediante transportadores de glucosa (GLUT). Las características de sus mecanismos de acción respaldan su uso combinado<sup>10</sup>.

Los SYSADOA son fármacos que presentan como ventajas (a) efectos beneficiosos para modificar el curso de la enfermedad además de paliar los síntomas, (b) un menor riesgo de efectos adversos y (c) suponen una innovación terapéutica frente a otros tratamientos farmacológicos.

No se recomienda su uso en población pediátrica, embarazo, lactancia e insuficiencia renal y/o hepática ante la ausencia de ensayos clínicos en estos grupos. A excepción del CS en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca, para los que sí se dispone de una limitada experiencia<sup>12</sup>.

### 5.1. Glucosamina

Es un amino-azúcar natural presente en el organismo en su forma acetilada, necesario como sustrato en la síntesis de glucosaminoglicanos y proteoglicanos, los cuales ayudan a preservar la integridad del cartílago articular<sup>10,13,14</sup>. Esto lleva a pensar que un suplemento de GlcN podría ayudar a reconstruir el cartílago y tratar la artrosis. Sin embargo, hay poca evidencia de que funcione de esta manera. Su uso como terapia en OA parece seguro, pero los estudios existentes sobre su efectividad son contradictorios<sup>13</sup>.

Dos de los tres tipos de Glucosamina comercializados son de origen natural, extraídos del caparazón de crustáceos marinos. Se trata de Glucosamina hidrocloreuro y Glucosamina sulfato, que se consideran profármacos<sup>12</sup>. No conviene comparar los estudios realizados con estas sales ya que, el grupo sulfato presenta un destacado rol en la síntesis de PG debido a que los componentes de los GAG están altamente sulfatados<sup>7</sup>. Como en el caso de ambas, la molécula farmacológicamente activa es la glucosamina, la EMA autoriza su uso indistintamente<sup>15</sup>.

Entre los efectos biológicos de GS, demostrados en estudios *in vitro*, se encuentra la inhibición de enzimas destructoras del cartílago como la colagenasa-1, la agrecanasa, la estromelina, la fosfolipasa A2 y las enzimas lisosomales. También inhibe la activación del NF- $\kappa$ B, la expresión del COX-2 y la síntesis de prostaglandinas. Además, es capaz de estimular la síntesis de GAG<sup>1</sup>.

#### A. Absorción gastrointestinal de Glucosamina:

Tiene una biodisponibilidad del 44% y el tmax se alcanza a las 3 horas. Las dos sales, GH y GS, se disuelven en el estómago donde se convierten en base libre para su absorción<sup>12</sup>. La absorción entérica es llevada a cabo principalmente por el transportador GLUT2.

El hecho de que su biodisponibilidad oral sea incompleta se puede explicar debido a la existencia de un metabolismo intestinal de primer paso por la vía de la hexosamina y de microbiota intestinal<sup>10</sup>.

#### B. Distribución corporal:

La glucosamina puede penetrar en sinoviocitos, osteoblastos y osteoclastos y, con ello, acumularse en el líquido sinovial de las articulaciones, gracias a la presencia de los transportadores GLUT<sup>10</sup>, mostrando mayor efectividad en fases más avanzadas de OA<sup>15</sup>.



### C. Mecanismo de acción:

Su efecto SYSADOA se asocia con su capacidad para disminuir la translocación nuclear del factor NF- $\kappa$ B<sup>4,10</sup>. El principal mecanismo deriva de su habilidad para acilar (O-GlcNAcilación) proteínas, especialmente IKK $\alpha$  e I $\kappa$ B $\alpha$ , que trae como consecuencia la inhibición de la transcripción de genes proteolíticos y pro-inflamatorios. Además, induce la síntesis de ácido hialurónico, con propiedades lubricantes y amortiguadoras, y de Condroitín sulfato.

Puesto que la mayoría de estudios del mecanismo de acción de GlcN han sido llevados a cabo con GH, no se puede asumir que el efecto SYSADOA de GS sea idéntico.

### D. Situación en España:

Está indicado para el alivio de los síntomas de la artrosis de rodilla de leve a moderada. En España, hay medicamentos comercializados con glucosamina como principio activo<sup>12</sup>.

- **Glucosamina:** Duartron 625 mg (Bioiberica S.A.U.) en cápsulas duras autorizado en 2013.
- **Glucosamina hidrocloreuro** en 2 dosis:
  - 1.250 mg: Acenam (Especialidades Farmacéuticas Centrum S.A.) y Arafisio (Arafarma Group S.A.) en comprimidos efervescentes autorizados en 2009.
  - 625 mg: Glufan (Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A.) en comprimidos recubiertos con película, 2005; y Arafisio en comprimidos efervescentes, 2009.
- **Glucosamina sulfato** en una única dosis de 1.500 mg en polvo para solución oral por 12 laboratorios: Hespercorbin (Rottapharma LTD.), 1996; Cartisorb (Bioiberica S.A.U.), 2002; Coderol (Almirall S.A.), 2003; Xicil EFG, 2004; y como equivalente farmacéutico genérico (EFG) lo fabrican Cinfa, 2006; Normon, 2006; Pensa, 2006; Kern Pharma, 2007; Korhispana, 2007; Mabo, 2007; Genove, 2010; Gluniro (Laboratorios Lorien S.L.), 2010.

Igualmente, están a la venta suplementos nutricionales que contienen Glucosamina como “Nature’s Bounty Sulfato de Glucosamina” que lleva 1g de GS y “Gervital Colágeno Marino + Glucosamina” con 760 mg de GlcN.

La Glucosamina se administra por vía oral en una dosis de 1.500 mg/día con buena tolerancia<sup>1</sup>. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o en alérgicos al marisco. Se monitorizarán los niveles de glucosa o lípidos en caso de pacientes con intolerancia a la glucosa o con factores de riesgo cardiovascular, respectivamente. En aquellos que usen antagonistas orales de la vitamina K, se controlarán las elevaciones del INR<sup>12</sup>.

Muchos estudios confirman su eficacia en la reducción del dolor frente al placebo, aunque hay trabajos que no han demostrado que presente esta capacidad y concluyen que el efecto es variado y poco claro<sup>1,16</sup>. Esta disconformidad de resultados es posible que se deba al empleo de distintas metodologías de estudio<sup>1</sup>. Además, en muchos ensayos el placebo también muestra una mejoría en los resultados que podría ser debida al curso natural de la OA de rodilla, al efecto placebo, o al efecto de otros tratamientos elegidos por los sujetos sin consultar a los investigadores. La mayoría de los estudios tienen una duración de 12 semanas, tiempo demasiado corto para poder evaluar la preservación del cartílago. Son necesarios futuros estudios clínicos para aclarar su eficacia.

## 5.2. Condroitín sulfato

Forma parte del grupo de los GAG. Se encuentra unido covalentemente a proteínas centrales formando proteoglicanos. El agrecano es el PG más abundante en la ECM del cartílago y le confiere sus propiedades mecánicas y elásticas<sup>10,14,17</sup>. El peso molecular del CS depende de la fuente y varía entre 10 – 40 kDa. Es un heteropolisacárido lineal que consiste en unidades de disacáridos repetidos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-galactosamina. En humanos, lo más habitual es CS sulfatado en las posiciones C-4 (C4S) y/o C-6 (C6S) de galactosamina<sup>10</sup>.

Se obtiene por extracción de tejidos bovino, porcino, aviar o peces cartilagosos<sup>18</sup>. En España, hay autorizados y a la venta como fármacos los de origen bovino y aviar<sup>19</sup>. Ambos, pero sobre todo el bovino, han mostrado eficacia y seguridad en la reducción del dolor e incapacidad funcional de la artrosis de rodilla<sup>1</sup>. No obstante, un riesgo de seguridad al utilizar CS de origen animal es la posible presencia de agentes infecciosos como bacterias, virus y priones, que podrían provocar enfermedades como la encefalopatía espongiiforme bovina. Mediante la estricta selección de las materias primas y tratamientos químicos concretos para la inactivación de priones se reduce este peligro<sup>18</sup>. Además, este proceso asegura que los productos no tengan diferentes estructuras, contenido, composición, pureza, efectos biológicos y eficacia clínica, disminuyendo el riesgo de falta de reproductibilidad.

Para evitar los problemas que conllevaba que la materia prima fuera de origen animal, Gnosis S.p.A. (Italia) desarrolló Mythocondro®, mediante una fermentación seguida de un proceso de síntesis química. Se trata de un polvo bien caracterizado de Condroitín sulfato sódico, una sustancia química altamente purificada, estandarizada y bien caracterizada. Muestra una estructura homogénea y unas características fisicoquímicas uniformes. Particularmente destaca la presencia de grupos sulfatados en posiciones determinadas y parámetros constantes de densidad de carga y masa molecular<sup>18</sup>. En el estudio realizado por Miraglia et al.<sup>18</sup>, se investigaron los potenciales efectos adversos del CSS en toxicidad subcrónica, genotoxicidad y estudios de biodisponibilidad.

No se vieron anomalías relacionadas con el tratamiento en ninguno de los análisis y se estableció como NOAEL 1.000 mg/Kg de peso corporal al día de CSS, siendo esta la mayor dosis estudiada.

Algunos de los efectos biológicos de Condroitín sulfato, descritos en modelos *in vitro*, son que disminuye la síntesis de metaloproteinasas de matriz (como la colagenasa y la elastasa) y del óxido nítrico. Altas concentraciones de estos contribuirían a la degradación del cartílago. Además, aumenta la cantidad de ácido hialurónico endógeno y de GAG<sup>1</sup>.

#### A. Absorción gastrointestinal de Condroitín sulfato:

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad de CS es del 12%; aunque la de CS y sus oligosacáridos derivados es alrededor del 22%<sup>10</sup>. Sin embargo, cerca del 90% se despolimeriza o degrada ya sea en plasma o en las articulaciones<sup>20</sup>, lo que sugiere un efecto de primer paso<sup>12</sup>. La concentración máxima plasmática se alcanza a un  $t_{max} = 2 - 3$  h. Es absorbido en los segmentos proximales (duodeno y yeyuno) del intestino delgado<sup>10,15</sup>.

Los estudios con CS marcado con radiofrecuencia <sup>3</sup>H administrado por vía oral a ratas y perros han demostrado que se absorbe rápidamente, alcanzando niveles pico en 1 – 2 horas, con niveles plasmáticos sostenidos durante 14 – 28 h y estando todavía presente en circulación tras 36 h. Se han obtenido patrones similares a partir de estudios de CS no radiactivo en humanos. El CS radiomarcado aparece en líquido sinovial y cartílago. Aunque no se sabe con claridad en qué forma existe ni cuánto metabolismo se produce, sí se observa que hay al menos 3 fracciones presentes en plasma<sup>20</sup>.

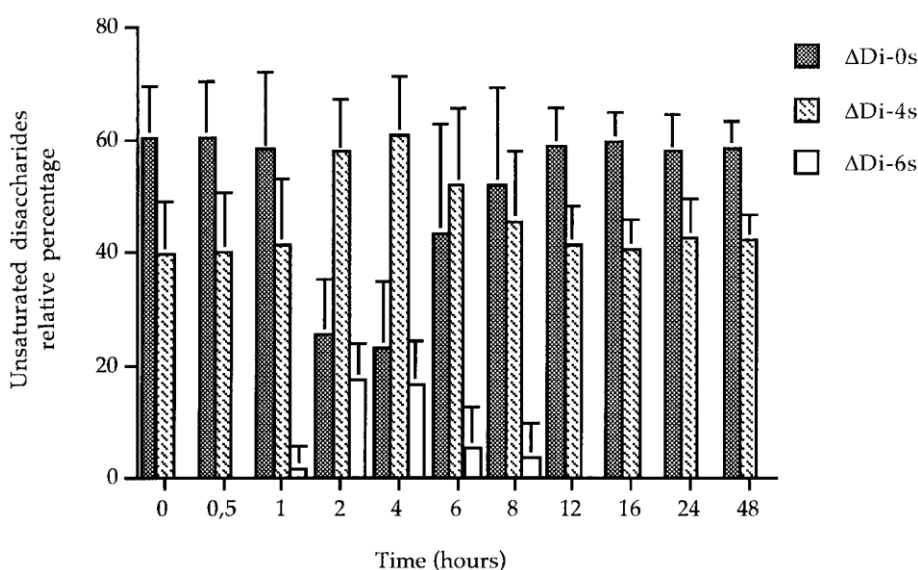


Figura 2. Porcentaje relativo de disacáridos insaturados de Condroitín sulfato determinados por HPLC en 20 voluntarios humanos sanos a diferentes tiempos tras la administración de 4 g de Condrosulf® (origen bovino)<sup>21</sup>.

ΔDi-0s: disacárido no sulfatado; ΔDi-6s: disacárido 6-sulfatado; ΔDi-4s: disacárido 4-sulfatado.

La composición de disacáridos de CS endógeno en plasma, previa a la administración de la dosis exógena, es de aproximadamente 60% de disacárido no sulfatado y 40% de sulfatado<sup>21,22</sup>. La administración oral de CS bovino en humanos aumenta principalmente las concentraciones plasmáticas de C4S y C6S<sup>21</sup>.

El CS íctico, que es extraído de cartílago de tiburón, tiene un alto porcentaje de C4S (31%) y C6S (50%), aproximadamente 2% de no sulfatado y 17% de disulfatados. Por ello, tras su administración se observa una disminución de disacárido no sulfatado, un aumento concomitante del disacárido 4-sulfatado y la aparición de los disacáridos 6-sulfatado y disulfatados, evidentes a las 4 – 16 h y alcanzando su concentración máxima a las 8,7 h<sup>22</sup>.

El grado de absorción es bastante similar, aunque los perfiles de absorción entre el CS bovino e íctico difieren<sup>20</sup>. Esto se explica en que el CS de origen íctico tiene una masa molecular mayor, por lo que es probable que la absorción y la tasa de eliminación metabólica sean más lentas. Además, la presencia de disacáridos disulfatados en CS de cartílago de tiburón aumenta su densidad de carga, provocando un vínculo más fuerte con las proteínas plasmáticas, las células y la pared endotelial<sup>22</sup>. De esta forma se confirma que las moléculas con alta masa molecular y densidad de carga pueden ser absorbidas por vía oral.

En el estudio llevado a cabo por Miraglia et al.<sup>18</sup>, el CSS mostró mayor absorción en comparación con el CS de origen bovino. En concreto, se obtuvo un porcentaje de 237% en la relación  $AUC_{css}/AUC_{cs}$ . La evaluación de seguridad durante este estudio mostró 5 reacciones adversas que ocurrieron a 4 de los 24 sujetos (16,7%) entre los que se incluyeron casos de dolor de cabeza, molestia abdominal, diarrea, presíncope y dolor de cuello. Todas estas reacciones adversas se dieron tras la administración del CS bovino, mientras que no se presentó ninguna en el CSS<sup>18</sup>.

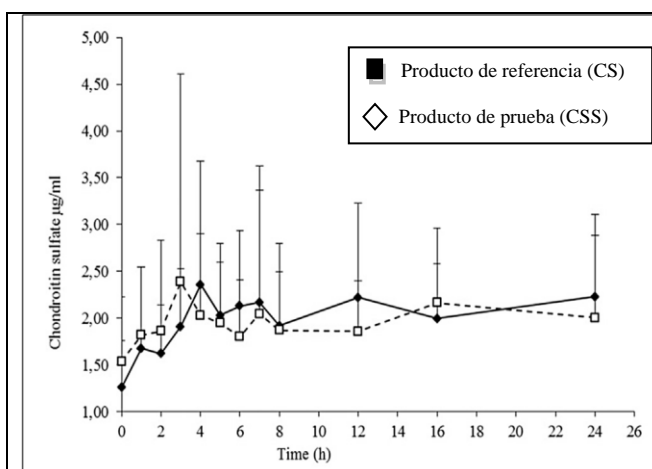


Figura 3. Concentración plasmática de Condroitín sulfato ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vs. perfiles de tiempo tras la administración de las formulaciones de prueba y referencia en sujetos humanos<sup>18</sup>.

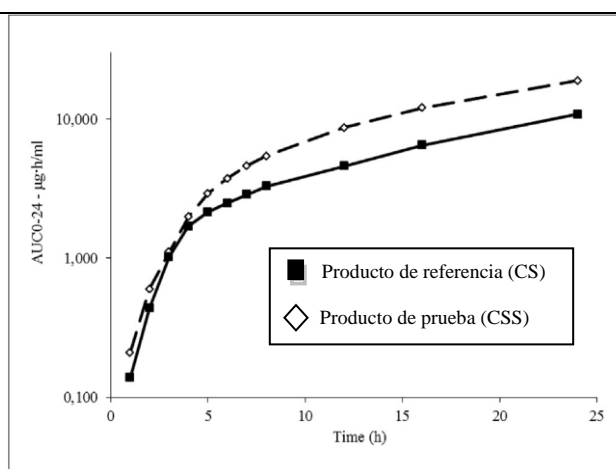


Figura 4. AUC plasmática ( $\mu\text{g h}/\text{mL}$ ) vs. perfiles de tiempo tras la administración de las formulaciones de prueba (CSS) y referencia (CS) en sujetos humanos<sup>18</sup>.

La composición de la microbiota intestinal influye sobre la actividad del CS administrado vía oral. Se ha comprobado que los *bacteroides stercoris* son capaces de degradarlo<sup>21</sup>. Además, se ha sugerido que en presencia de *Akkermansia muciniphila* mejora el curso de la OA. Esto llevaría a plantearnos la administración oral de CS en combinación con probióticos o prebióticos<sup>23</sup>.

#### B. Distribución corporal:

Durante los primeros 40 minutos de administración de CS, las concentraciones de este y sus derivados son superiores en muslo y pantorrilla; pero a medida que pasa el tiempo, aumentan progresivamente en la articulación de la rodilla<sup>10</sup>. Estos resultados sugieren que el CS oral alcanza la articulación, se distribuye en el cartílago y en el tejido subcondral, pero la penetración en el condrocito es muy limitada<sup>10,15</sup>.

#### C. Mecanismo de acción:

Actúa en cartílago articular, membrana sinovial y hueso subcondral<sup>19</sup>. Desencadena el efecto antiinflamatorio al unirse a receptores de membrana que responden a fragmentos de componentes de la ECM y modulan los factores transcripcionales pro-inflamatorios como NF- $\kappa$ B<sup>10</sup>. Además, estimula la síntesis de proteoglicanos, colágeno II y ácido hialurónico, y reduce los efectos de la bradicinina relacionados con la transmisión de la señal algógena.

Las acciones propuestas a partir de investigaciones *in vitro* se pueden resumir en que CS disminuye las múltiples reacciones catabólicas de cartílago al inhibir enzimas proteolíticas<sup>19</sup> y mejora los procesos anabólicos<sup>20</sup>.

Se cree que la causa de OA temprana es la alteración de la interacción entre componentes de la ECM y condrocitos<sup>10</sup>. El CS actúa reduciendo la inflamación de la membrana sinovial y las lesiones subcondrales<sup>15</sup>, siendo, por tanto, más efectivo en las fases iniciales de OA.

#### D. Situación en España:

En 2002, se autorizó su comercialización en España para el tratamiento sintomático de la artrosis con eficacia y seguridad demostrada en ensayos clínicos. Es fabricada por Bioibérica (Condrosan®) y Angelini (Condrosulf®) en forma farmacéutica de cápsulas para vía oral con un contenido de 400 mg de **Condroitín sulfato sódico**<sup>12</sup>.

Las nuevas formulaciones han demostrado su bioequivalencia con el producto de referencia Condrosulf®<sup>24</sup>. Desde 2015, Kern Pharma comercializa un granulado para solución oral con el mencionado principio activo<sup>12</sup>.

Los suplementos alimenticios de Condroitín contienen además otros componentes como es el caso de “EpaPlus Colágeno + Glucosamina + Condroitina”.

Se ha demostrado que el CS exógeno oral se absorbe como varios metabolitos y además no se ha identificado el activo, lo que hace difícil establecer la bioequivalencia a partir de la concentración plasmática frente a las curvas de tiempo. Si el índice de confianza se encuentra dentro de 0.8 – 1.2, ambas formulaciones pueden considerarse bioequivalentes<sup>25</sup>.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas de CS son bajas. El nivel seguro de ingesta es de 1.200 mg/día. Sin embargo, no se clasifica como un “nivel de efecto no observado” en humanos<sup>20</sup>. Tiene una buena tolerancia y se administra vía oral una dosis de 800 – 1.200 mg/día dividida en varias tomas. Se ha confirmado su capacidad de actuación en el tratamiento de OA de rodilla, cadera y manos. Sin embargo, la controversia surge en ver si es un efecto lo suficientemente relevante<sup>1</sup> y si la molécula puede atravesar la mucosa gástrica e intestinal.

En 2002, se realizó un estudio para evaluar la biodisponibilidad de CS de origen bovino y sus constituyentes tras la administración oral de Condrosulf®. Se demostró que los niveles plasmáticos aumentaban respecto a los basales y se mantenían constantes durante el periodo de muestreo debido a la absorción del CS exógeno y no a una regulación fisiológica<sup>21</sup>. Además, esto también se evidenció en el cambio de la composición de los disacáridos insaturados.

Se manifiesta así que las moléculas con una alta masa molecular y densidad de carga sí pueden ser absorbidas por vía oral. La evaluación cuantitativa con variables como Cmax, tmax, AUC y Bd puede depender de la naturaleza del principio activo. Además, hay que tener en cuenta que los GAG se pueden unir a los componentes vasculares y no estar disponibles de inmediato, ya que el endotelio tiende a eliminar rápidamente estos fármacos de la sangre.

Hasta hace poco, las limitaciones en los diseños de los estudios y la carencia de CS estandarizado, en composición farmacéutica y pureza, producían resultados variables en las investigaciones clínicas.

Actualmente, la situación ha cambiado gracias a la disponibilidad de preparados de calidad normalizada que sí han demostrado sus efectos modificadores de síntomas y estructuras. Por lo general, se observó que el CS estandarizado era un 50% más eficaz en el alivio de los síntomas que el placebo. En su revisión se vio que, aunque tiene un efecto con comienzo lento, es persistente y se mantiene después de detener la terapia con CS. Todo esto es explicado por su farmacocinética y farmacodinámica, ya que se acumula lentamente en el compartimento sinovial, exhibe un tropismo hacia el cartílago y produce cierta protección contra el deterioro de la articulación<sup>20</sup>. Por ello, no pueden ser comparados completamente con los AINEs, que sí que actúan rápida y directamente sobre el dolor.

Los resultados positivos del tratamiento con CS son que (a) los efectos adversos son poco o nada diferentes del placebo y ninguno grave; (b) permite una reducción del uso de AINEs y agentes protectores gástricos; y (c) tiene una buena relación beneficio-coste.

En varios estudios se vio que la gravedad de la destrucción articular parece afectar a la respuesta clínica de CS, siendo más efectivo en pacientes con daño articular de grado medio a moderado que en severo.

En el estudio llevado a cabo por Michel et al.<sup>20</sup> se observó que la tasa de reducción del JSN en el grupo tratado con CS era significativamente menor respecto al placebo; pero, inesperadamente no se distinguieron variaciones en los puntajes WOMAC. Kahan et al.<sup>20</sup>, tras realizar probablemente el estudio más extenso llevado a cabo para examinar la progresión radiográfica de OA de rodilla a largo plazo (2 años), sugieren que CS podría actuar tanto como agente modificador de los síntomas como de la estructura.

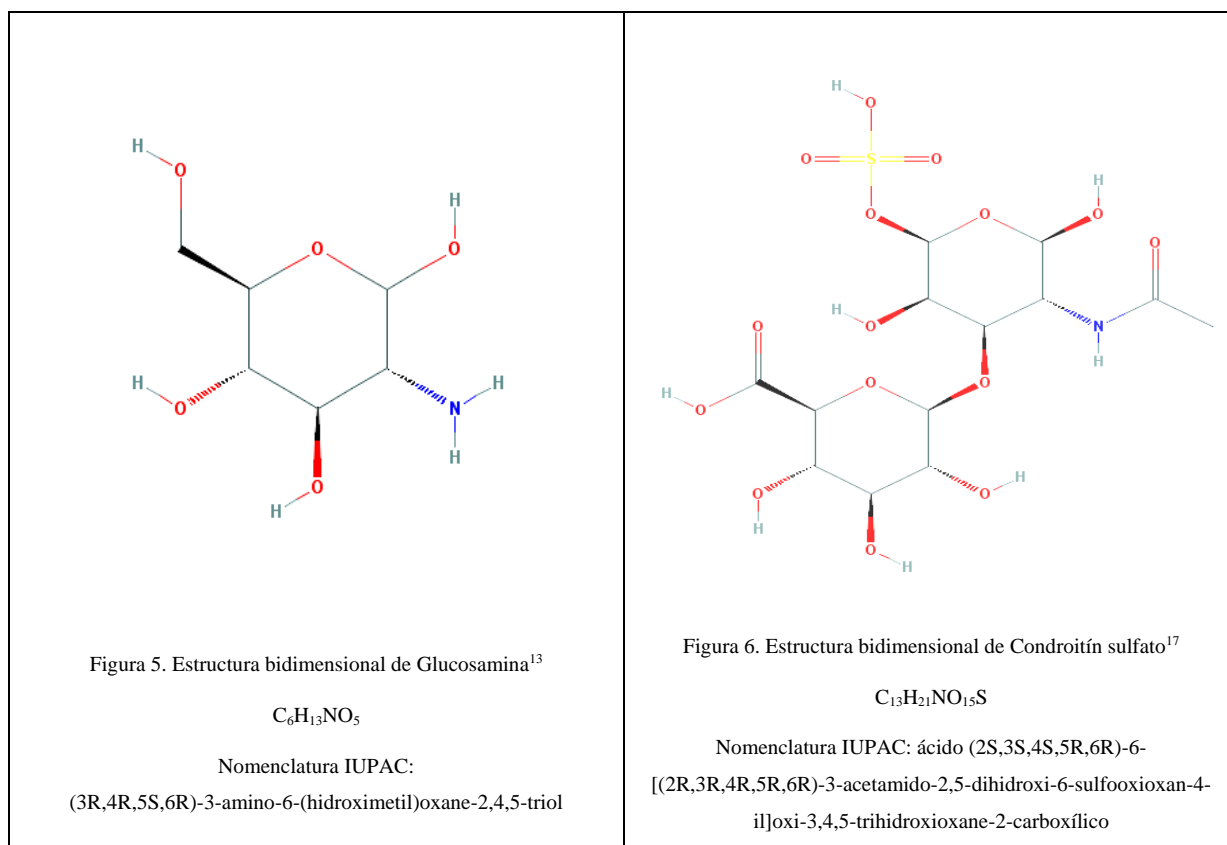
En el estudio de Rovetta et al.<sup>20</sup> se evaluaron los efectos de 800 mg/día de CS combinados con 500 mg/día de Naproxeno, en comparación con la misma dosis de Naproxeno administrado solo en el tratamiento de OA de mano. Se observó que, aunque la progresión del deterioro tendió a aumentar con el tiempo, fue significativamente más lento en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado.

En 2015, con el objetivo de evaluar el uso de CS en artrosis, Singh et al.<sup>26</sup> diseñaron una revisión de ensayos aleatorizados. Los resultados obtenidos fueron ligeramente positivos en la mejora de la calidad de vida a corto plazo principalmente en pacientes con OA de rodilla y la disminución de la velocidad de JSN. Aun así, los autores de este estudio confirman la necesidad de más estudios acerca de la función del fármaco.

### 5.3. Asociación de Glucosamina y Condroitín sulfato

No hay estudios farmacocinéticos<sup>12</sup>, pero las diferencias en el mecanismo de acción de estos dos fármacos explican por qué su combinación sería más efectiva que la administración individual<sup>10,15</sup>. Además, en investigaciones *in vitro*, GH+CS estimulan la síntesis de colágeno y PG y, como consecuencia, promueven la formación de cartílago<sup>12</sup>.

En 2009, se autorizó en España la asociación de **Glucosamina hidrocloreuro** y **Condroitín sulfato sódico** a Bioibérica en el medicamento Droglican 200 mg/250 mg en cápsulas duras, como alternativa terapéutica en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla en pacientes con dolor moderado a grave<sup>12</sup>.



Se comercializan una amplia variedad de suplementos alimenticios que llevan esta asociación. Algunos de ellos son: “Aquilea Articulaciones Forte-Dol”, “Nature’s Bounty Glucosamina y Condroitina”, “FDC Glucosamina Condroitina” y “Arkoflex Condro Aid Forte”.

Para evaluar rigurosamente la eficacia y seguridad de Glucosamina, Condroitín sulfato y de su combinación en el tratamiento del dolor en OA de rodilla, se llevó a cabo el estudio GAIT por el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. El control positivo era Celecoxib, un inhibidor selectivo oral de la COX-2, responsable de la síntesis de PG<sup>12</sup>. El alivio de dolor evaluado por WOMAC fue significativamente mayor en el tratamiento combinado<sup>20</sup>. Sin embargo, GAIT fue un fracaso por una serie de razones, entre las que se encuentran que el 20 – 25 % de los pacientes se retiraron del estudio; y que duró 24 semanas y no se demostró que hubiera una eficacia significativa en el tratamiento con estos fármacos frente al placebo<sup>13,20</sup>.

El hecho de que se diese una alta tasa de eficacia del placebo puede ser explicado en parte porque se permitió, como medicación de rescate, una dosis diaria de 4 g de Paracetamol<sup>20</sup>. Además, la asociación fue más eficaz en el subgrupo de pacientes con un dolor de moderado a severo, seguramente debido a la probabilidad estadística de encontrar mayor diferencia cuanto más dolor. También se puede refutar que la combinación de GH+CS produjera mayor efecto ya que, al tener acciones similares, para poder establecer la comparación deberían haber sido estudiados como tratamientos únicos al doble de sus dosis respectivas.



Igualmente, se buscó examinar la farmacocinética de GlcN y CS (a) tomados por separado o en combinación como una dosis única en individuos normales y (b) tomados como dosis única después de 3 meses de dosificación diaria con GlcN, CS o GlcN+CS en pacientes con dolor de rodilla. Los niveles de CS en plasma fueron de 20 µg/mL y no se detectó variación en las concentraciones de CS endógeno y de sus disacáridos tras su ingesta, solo o en combinación. En el caso de la GlcN, los valores de Cmax y AUC disminuyeron significativamente al administrarse junto con CS. Por ello, el alivio del dolor percibido tras la ingestión de CS probablemente no depende de administraciones simultáneas o previas de GlcN<sup>27</sup>.

El estudio MOVES<sup>15</sup> evaluó el tratamiento de OA de rodilla de moderada a severa con GH+CS durante 6 meses. Se demostró una eficacia similar a la de Celecoxib en cuanto a disminución de dolor, inflamación y rigidez.

Al presentar los SYSADOA un menor riesgo de interacciones respecto a los AINEs, conforman una mejor opción terapéutica en pacientes con comorbilidades. Cabe señalar que el riesgo de cualquier efecto adverso con estos fármacos es bajo y comparable al placebo.

## 6. CONCLUSIONES

Los SYSADOA son fármacos de acción sintomática lenta y posibles condroprotectores en el tratamiento de la artrosis, que destacan por su alta seguridad, evidencia y recomendación. No existe un consenso sobre su eficacia y muchos cuestionan si realmente son absorbidos por el organismo humano.

La biodisponibilidad oral de la Glucosamina se aproxima al 45% y su absorción está mediada por transportadores GLUT de membrana. El hecho de que sea incompleta se debe a un amplio efecto de primer paso en las células epiteliales del intestino y a la microbiota intestinal.

La biodisponibilidad oral del Condroitín sulfato es alrededor del 20%, su absorción está mediada por receptores de membrana y la baja biodisponibilidad puede ser consecuencia de la saturación de estos. Estos parámetros están fuertemente influenciados por su estructura y características tales como masa molecular, densidad de carga y grupo de disacáridos disulfatados. En cuanto a la seguridad, los componentes de origen animal tienen un riesgo potencial sobre el paciente debido a la posible presencia de agentes infecciosos transmisibles.

Aunque muchas revisiones muestran que este grupo de fármacos no es más efectivo que el placebo, para poder garantizar la solidez de los resultados es importante considerar el origen y diseño de los ensayos clínicos publicados.

Se ha demostrado que tienen un inicio de respuesta lento, permiten una reducción de la dependencia a AINEs y a otros analgésicos, y pueden asociarse a mejoras de calidad de vida. Se está estudiando su papel protector frente a la progresión de la artrosis tanto de rodilla como de mano. Además, las evaluaciones de seguridad muestran que la incidencia de reacciones adversas es baja y similar a la del placebo.

El Condroitín sulfato será más efectivo en las primeras fases de artrosis cuando los fragmentos de la matriz extracelular desencadenan la reacción inflamatoria; mientras que la Glucosamina lo será en fases más avanzadas gracias a su capacidad para penetrar en el condrocito.

La combinación de ambos mecanismos de acción hace que la asociación sea más efectiva, siendo además una alternativa terapéutica en pacientes polimedicados. Se han obtenido resultados significativamente positivos en el tratamiento de pacientes de dolor moderado a severo con asociaciones de Glucosamina sulfato/Condroitín sulfato frente al placebo; mientras que no se ha demostrado una diferencia significativa en pacientes con dolor leve.

En definitiva, los resultados de los estudios analizados son esperanzadores al haberse observado un considerable efecto beneficioso de los SYSADOA frente al placebo. Por tanto, la investigación no debe detenerse aquí, sino que es necesario realizar más estudios para seguir ampliando los conocimientos de los mecanismos de acción y la farmacocinética de estos fármacos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Alperi López M. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
2. Pérez Arellano J, Castro del Pozo S. Manual de patología general. 7ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2013.
3. Doherty M. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis [Internet]. Uptodate.com. 2017 [citado 2 Abril 2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20osteoarthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20osteoarthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. García A, Gandía L. El condroitín sulfato y la glucosamina frenan la progresión de la artrosis y disminuyen la necesidad de prótesis. Actualidad en Farmacología y Terapéutica (AFT) [Internet]. 2014 [citado 20 Abril 2018];12(3):143-51. Disponible en: [http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/farmacologiaterapeutica\\_aft.vol.12-n%C2%BA3-.pdf](http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/farmacologiaterapeutica_aft.vol.12-n%C2%BA3-.pdf)

5. Reker D, Kjølgaard-Petersen C, Siebuhr A, Michaelis M, Gigout A, Karsdal M et al. Sprifermin (rhFGF18) modulates extracellular matrix turnover in cartilage explants ex vivo. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2017 [citado 24 Abril 2018].
6. Calabozo Freile B, Viñuela Álvarez D. Los SYSADOA y sus controversias. *El ojo de Markov*. 2014;30.
7. Calvo R. Sulfato de glucosamina y condroitín sulfato, fármacos para el tratamiento de la artrosis, acusados de no presentar eficacia clínica. ¿Culpables?. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2012;109(4):158-64.
8. García García A. Controversias en el tratamiento de la artrosis con glucosaminoglicanos. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2011;9:85-91.
9. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger P, Welton N et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(sep16 2):c4675-c4675.
10. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;142(3):362-74.
11. Agiba A, Nasr M, Abdel-Hamid S, Eldin A, Geneidi A. Enhancing the intestinal permeation of the chondroprotective nutraceuticals glucosamine sulphate and chondroitin sulphate using conventional and modified liposomes. *Current Drug Delivery*. 2018;15.
12. CIMA [Internet] [citado 27 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
13. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. D-Glucosamine [Internet]. 2018 [citado 12 Abril 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439213>
14. Fernández Dorta, L. Glucosamina y sulfato de condroitina en el tratamiento de la osteoartritis. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* [Internet]. 2016;47(2):93-99. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181245821004>
15. Bernad Pineda M. Situación actual de los SYSADOA en España. *Reumatología Clínica*. 1 de julio de 2016;12(4):181-83.
16. Ogata T, Ideno Y, Akai M, Seichi A, Hagino H, Iwaya T, et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 30 de abril de 2018;1-9.
17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database. Chondroitin sulfate [Internet]. 2018 [citado 12 Abril 2018]. Disponible en: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chondroitin\\_sulfate](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chondroitin_sulfate)

18. Miraglia N, Bianchi D, Trentin A, Volpi N, Soni M. Safety assessment of non-animal chondroitin sulfate sodium: Subchronic study in rats, genotoxicity tests and human bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*. 2016;93:89-101.
19. Vargas Negrín F, Medina Abellán M, Hermosa Hernán J, de Felipe Medina R. Tratamiento del paciente con artrosis. *Atención Primaria*. 2014;46:39-61.
20. Rainsford K.D. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;61(10):1263-70.
21. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10(10):768-77.
22. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. junio de 2003;11(6):433-41.
23. Wang Q, Huang S, Li C, Xu Q, Zeng Q. Akkermansia muciniphila May Determine Chondroitin Sulfate Ameliorating or Aggravating Osteoarthritis. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8.
24. Informe Público de Evaluación Condroitin Sulfato Kern Pharma [Internet]. 2016 [citado 1 Mayo 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ipe/80333/IPE\\_80333.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ipe/80333/IPE_80333.pdf)
25. Vergés J, Castañeda-Hernández G. On the bioavailability of oral chondroitin sulfate formulations: proposed criteria for bioequivalence studies. *Proceedings of the Western Pharmacology Society* [Internet]. 2004 [citado 5 Mayo 2018];47:50-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/15633611/>
26. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 [citado 1 Mayo 2018]. Disponible en: “doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2”
27. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, Hua C, Kim-Rolands S, Barnhill JG, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 1 de marzo de 2010;18(3):297-302.