

Los SYSADOA en la osteoartritis: de la evidencia a la creencia

Índice

Editorial: "Decíamos ayer..."

Artículo: "Los SYSADOA en la osteoartritis: de la evidencia a la creencia"

- ¿De qué estamos hablando?
- ¿Qué sabemos de los SYSADOA?
- ¿Qué hemos revisado?
- ¿Qué aportan los nuevos estudios revisados?
- ¿Cuál es la situación en las Islas Baleares?
- ¿Cuál es nuestra opinión?
- Limitaciones
- Referencias
- Anexo



Editorial

"Decíamos ayer..." *

En 2004 nació *elComprimido*, una publicación del Servicio de Salud de las Islas Baleares destinada a la información farmacoterapéutica independiente en la que un grupo multidisciplinario liderado por Cecilia Calvo ofrecía una "información clara y sintética, práctica y orientada a las demandas de los profesionales, fiable, actualizada y referenciada", que alcanzó gran resonancia dentro y fuera de las Islas Baleares. La publicación fue abruptamente interrumpida en enero de 2012 por decisión de la Dirección de entonces y no se llegó a publicar el último editorial, en el que se insistía en la necesidad de defender la evaluación rigurosa y transparente de los medicamentos y de hacer explícito cualquier conflicto de interés que pudiera interferir en la evaluación.

Y es que entonces, como ahora, la información independiente sobre medicamentos es clave para atender a los pacientes con calidad y seguridad. Asimismo, constituye una herramienta de gestión, ya que permite que los poderes públicos —sin necesidad de entrar en los pormenores de una evaluación estrictamente técnica— puedan velar por la calidad y la sostenibilidad global del sistema sanitario.

El largo periodo de tiempo transcurrido entre el cierre de 2012 y la nueva etapa que ahora comienza ilustra lo frágiles que resultan las estructuras de apoyo si no se les dedican recursos suficientes y lo difícil que resulta ponerlas nuevamente a flote.

Gracias al tesón de unos cuantos —entre los que cabe citar a Francesc Puigventós, Pere Ventayol y, muy especialmente, a Fernando do Pazo— *elComprimido* echa de nuevo a andar, con el apoyo del Servicio de Salud de les

Islas Baleares, que pretende hacer de este web la expresión de una política de medicamentos orientada a la atención centrada en el paciente, la prescripción prudente y la eficiencia.

En el web que se presenta se ha puesto el acento en la parte asistencial, que contiene información de boletines independientes de ámbito nacional e internacional y una sección de farmacovigilancia, además de un buscador rápido destinado a facilitar las consultas en la práctica clínica.

Se pretende desarrollar progresivamente en el futuro un apartado de docencia, con información sobre cursos de interés, y uno de investigación, que contendrá datos sobre estudios de medicamentos realizados en nuestro medio.

Por último, hay que añadir que el Comité Editorial elaborará trimestralmente contenidos propios que considere de utilidad. Este primer número presenta una revisión sobre los fármacos de acción lenta en el tratamiento de la artrosis (SYSADOA), que ocho años después del primer informe publicado en *elComprimido* siguen sin demostrar claramente su eficacia para mejorar los síntomas o prevenir el deterioro del cartilago en la osteoartritis. Ya lo decíamos ayer...

Eugenia Carandell y Francesc Puigventós, en nombre del Comité editorial

* Como es sabido, fray Luis de León comenzó su clase con esta frase al volver a la Universidad de Salamanca tras pasar cinco años encarcelado por la Inquisición con motivo de ser sospechoso en materia de fe por haber traducido libros santos a la lengua vulgar. La frase fue retomada por Miguel de Unamuno en 1930 cuando se reincorporó a la universidad tras su forzada ausencia durante la dictadura de Primo de Rivera.

Artículo

Los SYSADOA en la osteoartritis: de la evidencia a la creencia

¿De qué estamos hablando?

La osteoartritis (OA) se caracteriza por cambios patológicos y por la pérdida de cartilago hialino en las articulaciones. Los síntomas principales son dolor e impotencia funcional y las articulaciones más afectadas son las rodillas, la cadera y las manos.

La OA está claramente relacionada con el envejecimiento, y su prevalencia aumenta con la edad. Según el estudio EPISER 2000, la prevalencia de la OA en la población adulta española (edad superior a 20 años) es del 10,2 % para la OA de rodilla, del 4,4 % para la de cadera y del 6,2 % para la de las manos.¹ A partir de los 60-65 años, la enfermedad toma relevancia, aumenta su prevalencia y afecta hasta el 37 % de las mujeres.

Cada paciente puede mostrar una respuesta diferente al tratamiento de la OA, que es sintomático. Las estrategias no

farmacológicas como la pérdida de peso y el ejercicio físico constituyen el pilar del tratamiento y deben ser la intervención inicial. La farmacoterapia desempeña una función complementaria y debe utilizarse en los casos de pacientes que no han respondido a las medidas no farmacológicas o concomitantemente con estas intervenciones y durante los períodos en que los síntomas están presentes, ya que no han demostrado modificar el curso de la enfermedad. Si estos tratamientos resultan insuficientes y hay una disminución importante de la calidad de vida y dolor constante y discapacidad, está indicada la artroplastia total.

Entre las principales alternativas farmacológicas utilizadas en el manejo farmacológico de los síntomas de la OA disponemos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos y orales —incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigena-

sa 2 (COXIB)—, la capsaicina tópica, la duloxetina y los glucocorticoides intraarticulares. El analgésico más utilizado es el paracetamol, pero las últimas evidencias ponen en entredicho su utilidad para tratar la OA.²⁻³ La elección del agente farmacológico utilizado está influida por la articulación afectada, por la intensidad del dolor y por la presencia de ciertas comorbilidades.

También disponemos de un grupo de fármacos de acción lenta, denominados SYSADOA (por *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis*), cuya utilización ha creado controversia, a pesar de que llevan mucho tiempo comercializándose. La evidencia que respalda su efectividad para aliviar los síntomas y su efecto potencial para retrasar el curso de la enfermedad evitando el deterioro del cartilago han sido cuestionados ampliamente.

¿Qué sabemos de los SYSADOA?

Los SYSADOA de administración oral incluyen el sulfato de condroitina (CS), la glucosamina (GH) la diacereína (DC). En España, además de suplementos nutricionales también hay medicamentos comercializados con estos principios activos que son financiados por el Sistema Nacional de Salud. En otros estados —como Dinamarca y Suecia— los han retirado de la financiación pública, y en Estados Unidos y en el Reino Unido están comercializados exclusivamente como nutracéuticos o suplementos dietéticos y no están financiados o tienen una financiación restringida. En 2010 se publicó en *elComprimido* una rigurosa revisión sobre la eficacia de este grupo de fármacos para el tratamiento de la OA, en la que los autores desaconsejaron utilizarlos basándose en la inconsistencia de la evidencia que apoyaba su eficacia. El tiempo ha pasado y se han publicado nuevos ensayos clínicos, metanálisis y recomendaciones en distintas guías de práctica clínica.

En el caso del CS solo o asociado a la GH, disponemos de una revisión Cochrane publicada en 2015 en la que se incluyeron 43 estudios con datos de más de 9.000 pacientes.⁴ El CS solo o asociado a la GH consiguió un beneficio clínicamente poco relevante en el control del

dolor respecto al placebo, de unos 8 puntos en la escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 y de 2 puntos en el índice de Lequesne (escala compuesta de valoración de dolor y funcionalidad de la gonartrosis, que toma valores de 0 a 24 puntos). Los autores concluyeron que la popularidad de este medicamento puede ser debida a la combinación de un beneficio modesto con un riesgo bajo de sufrir efectos adversos.

La guía del American College of Rheumatology (ACR) de 2012 recomienda no utilizarlos, tanto en la OA de rodilla como en la de cadera, basándose en los heterogéneos resultados de los diferentes estudios.⁵ Por otro lado, la guía publicada por la OA Research Society International (OARSI) en 2014 sitúa los tres fármacos como “no apropiados” y establece las recomendaciones de “incierto” para la mejoría de los síntomas y de “no apropiada” para la modificación de la enfermedad.⁶ De la misma forma, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomienda no ofrecer CS ni GH como opciones de tratamiento de la OA.⁷

En España disponemos de un informe publicado en 2013 por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del

Departamento de Salud del Gobierno Vasco en el que se recomienda no utilizar estos fármacos en el tratamiento de la artrosis dada su nula o baja eficacia.⁸

Respecto a la DC, en 2013 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo revisó su balance beneficio-riesgo y concluyó que era desfavorable, e incluso llegó a recomendar suspender la autorización de comercialización. Posteriormente, en 2014, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta de farmacovigilancia con importantes restricciones de uso.⁹

En contraposición a estas recomendaciones, la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y la Osteoartritis (ESCEO) publicó en 2014 un algoritmo de tratamiento para el tratamiento de la OA de rodilla y propuso que el CS y la GH fuesen el tratamiento de primera elección para la artrosis.¹⁰

Ante estas recomendaciones contradictorias y con el objetivo de actualizar los resultados del artículo publicado en *elComprimido* en 2010,¹¹ hemos revisado los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) publicados desde entonces.

¿Qué hemos revisado?

En octubre de 2018 hicimos la búsqueda siguiente en MEDLINE:

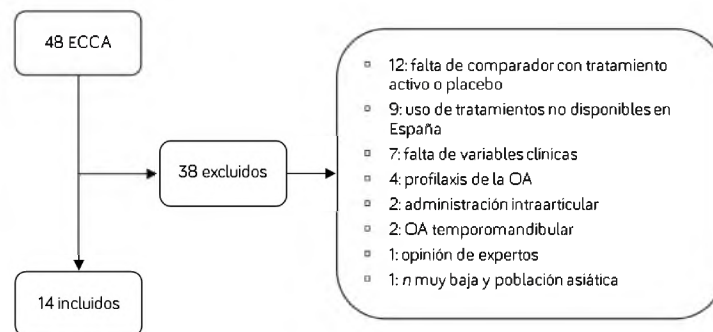
("Chondroitin"[Mesh] OR "Glucosamine"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh] AND ("2010/08/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]

No incluimos la DC, ya que tras la publicación de las alertas de farmacovigilancia cuestionando su perfil de beneficio-riesgo, la prescripción se ha restringido a indicaciones y entornos muy concretos.

Recuperamos cuarenta y ocho artículos y, partiendo de la lectura de sus resúmenes, seleccionamos catorce [véase la figura 1] con el objetivo de recuperar ECCA en los que se evaluara la eficacia del CS o de la GH comparándolos con placebos o tratamientos activos para la OA de rodilla, de cadera o de las manos disponibles en España y que, además, tuvieran entre sus variables algún resultado clínico (dolor por medio de la EVA o el índice WOMAC o funcionalidad por medio del índice de Lequesne).

Descartamos treinta y ocho publicaciones, principalmente porque no presentaban un grupo comparador con placebo o tratamiento activo, porque usaban opciones terapéuticas no disponibles en España o porque no usaban variables clínicas. Otros motivos de exclusión fueron el uso en la profilaxis de la OA o en la OA temporomandibular [véase la figura 1].

Figura 1. Diagrama de los estudios incluidos.



¿Qué aportan los nuevos estudios revisados?

En el anexo presentamos el resumen de las características principales de los catorce ECCA incluidos. Excepto un estudio sobre la OA de las manos,¹² el resto se llevaron a cabo con pacientes con OA de rodilla. Además del diagnóstico siguiendo criterios del ACR, la mayoría utilizan entre los criterios de inclusión la EVA > 3 o 4 puntos y un índice de Lequesne de 2 o 3.

En cuatro de los estudios se superaron los 600 pacientes, mientras que en seis se incluyeron menos de 100. Los comparadores fueron placebo, celecoxib, programas de ejercicios, paracetamol e ibuprofeno. El rango de duración fue de 12 semanas a 2 años. Los diseños son muy heterogéneos, y en algunos casos no se especifican aspectos básicos de la metodología, como los criterios de inclusión¹³ o el método de aleatorización,¹⁴ lo cual pone en duda su validez interna y, por tanto, las conclusiones obtenidas.

La evaluación del dolor o de la funcionalidad formaba parte de las variables principales de eficacia en diez de esos estudios, y en otros tres las variables principales fueron el área muscular o el volumen del cartilago; por último, uno de ellos exploró la sinovitis por medio de ecografía.

En diez de los catorce estudios incluidos no se demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del CS o de la GH, y en los casos en los que se obtuvo una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico resultó ser de pequeña magnitud^{12,15-16} y de relevancia clínica dudosa.¹⁷

El estudio *Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA (MOVES)* demostró que, en los casos de pacientes con artrosis de rodilla y dolor entre moderado y grave, tras seis meses de tratamiento la eficacia de la combinación del CS y la GH fue del mismo orden que el celecoxib para disminuir el dolor, la rigidez, la inflamación y el derrame articular.¹⁸ En el ensayo CONCEPT, diseñado basándose en las recomendaciones de la guía de la EMA "Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis", el CS y el celecoxib demostraron una mejoría significativa en la EVA y en el índice de Lequesne en comparación con el placebo tras seis meses de tratamiento.¹⁷ Sin embargo, debemos destacar el efecto placebo en este estudio, con una reducción de casi 35 puntos en la EVA comparada con unos 40 puntos en los grupos de CS y celecoxib, así como un

número de abandonos en el tratamiento numéricamente superior en el grupo de CS.

En la continuación del estudio GAIT, que incluyó y siguió hasta completar un período de tratamiento de dos años en 662 pacientes de los 1.583 iniciales, no se observaron diferencias significativas en la disminución del dolor para ninguno de los grupos de tratamiento (CS, GH, CS+GH) en comparación con el placebo, ni respecto al comparador activo celecoxib.¹⁴ Otro ensayo clínico publicado recientemente no mostró diferencias en el dolor de rodilla ni en la mejoría del espacio interarticular entre el CS, la GH y CS+GH comparado con el placebo.¹⁵ No obstante, en este último estudio, cuando se ajustan por diversos factores de confusión se obtienen resultados ligeramente significativos (aunque de relevancia clínica dudosa) a favor del tratamiento combinado (CS+GH), con una reducción en el estrechamiento del espacio articular comparado con el placebo. Uno de los últimos estudios publicados mostró que la asociación de CS y GH no consigue mejores resultados que el placebo en el control del dolor y que incluso la terapia combinada es inferior al placebo en el análisis por intención de tratar.¹⁹

¿Cuál es la situación en las Islas Baleares?

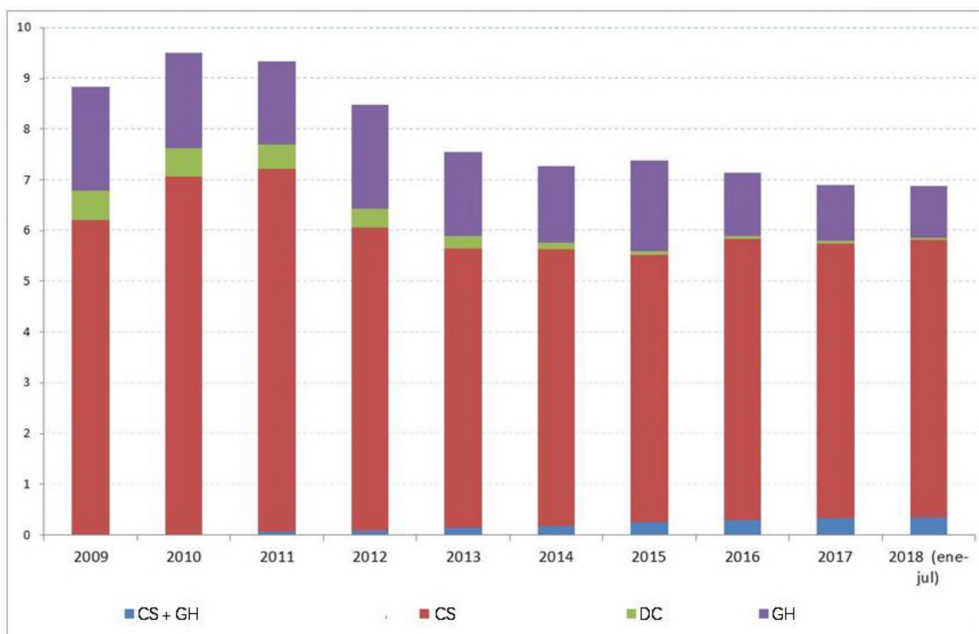
En la figura 2 se representa la evolución que ha tenido el consumo de fármacos condroprotectores en las Islas Baleares expresado en dosis por cada 1.000 habitantes y día (DHD) de 2010 a 2018. La utilización de estos fármacos ha disminuido un 27,8 % entre 2010 y 2018, pues ha pasado de 9,51 DHD a 6,87. El CS es el principio activo más consumido, pues representa el 74 % del consumo total de SYSADOA.

Es importante destacar —tal como muestra la figura 3— que la utilización de estos fármacos de enero a julio de 2018 aumentó de manera significativa con la edad y alcanzó cifras de 24,46 DHD en personas mayores de 65 años. Se trata de un dato previsible, según las referencias de prevalencia de la enfermedad, pero que es importante tener en cuenta ya que, en estos grupos de edad, estos fármacos pueden contribuir a au-

mentar la complejidad de los tratamientos y el riesgo de interacciones y de reacciones adversas a los medicamentos.

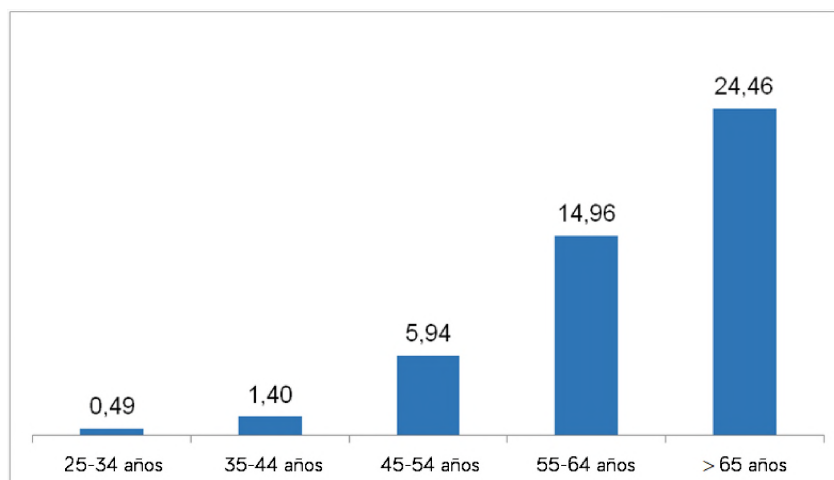
La repercusión económica del empleo de este grupo de fármacos es muy importante, de manera que en 2017 los SYSADOA supusieron un gasto en las Islas Baleares de 1.290.089,76 € (facturación en receta médica oficial).

Figura 2. Evolución del consumo de fármacos condroprotectores 2009- 2018 (DHD).



Evolución anual del consumo de fármacos condroprotectores en la Comunidad Autónoma de las Islas Baleares (medido en DHD: dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día), de 2009 a 2018 (enero-julio). Se analizaron los principios activos: M01AX25 (condroitin), M01CX89 (condroitin/glucosamina), M01AX05 (glucosamina), M01AX21 (diacereína). Dispensaciones realizadas con cargo a receta oficial del SNS. Fuente de datos: GAIA-IB. Servicio de Salud de las Islas Baleares. Datos poblacionales de Tarjeta Sanitaria Individual: Factoría de Información Corporativa (FIC).

Figura 3. Consumo de fármacos condroprotectores (DHD) por tramos de edad (enero-julio 2018).



Consumo de condroprotectores de enero a julio de 2018 en las Islas Baleares, medido en DHD (dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día) por tramos de edad (25-34 años, 35-44 años, 45-54 años, 55-64 años, 65-74 años y más de 75 años). Fuente de datos: GAIA-IB. Servicio de Salud de las Islas Baleares. Datos poblacionales de tarjeta sanitaria individual.

¿Cuál es nuestra opinión?

Ocho años después de la revisión publicada en *elComprimido* y tras revisar las nuevas evidencias disponibles, consideramos que el mensaje continúa siendo el mismo: se trata de principios activos que presentan un buen perfil de seguridad (salvo la DC), pero que no han sido capaces de demostrar claramente eficacia para mejorar los síntomas ni prevenir el deterioro del cartilago en la OA.

Respecto al posicionamiento de las guías de práctica clínica revisadas, continúan las discrepancias en las recomendaciones: las guías de prestigio y gran calidad metodológica de elaboración (NICE, OARSI) no recomiendan utilizarlos; sin embargo, otras recomendaciones elaboradas por sociedades europeas (ESCEO) sugieren que los condroprotectores utilizados en tratamientos crónicos —junto con el paracetamol— son el tratamiento de primera elección para la OA, especialmente en los casos de pacientes mayores con comorbilidades, a fin de evitar los problemas asociados al uso de AINE orales (recordemos que hay otras alternativas de eficacia demostrada, como los AINE tópicos para la OA de rodilla y/o de las manos con síntomas leves-moderados).^{7, 8, 20}

Las divergencias entre las recomendaciones anteriores se podrían explicar por la calidad metodológica de su elaboración más que por la evidencia en la que se basan. Los ensayos clínicos revisados muestran gran heterogeneidad de resul-

tados. La revisión Cochrane publicada en 2015 puso de manifiesto que los estudios con mayor calidad metodológica y con financiación independiente eran los que obtenían resultados peores. Por tanto, la recomendación para utilizar estos fármacos no debe hacerse basándose en los resultados de un único estudio, sino que debe estar justificada por toda la evidencia disponible. Por otro lado, la creencia en la supuesta (y publicitada) efectividad como modificadores del curso natural de la enfermedad no puede ser el argumento para utilizarlos para la OA, ya que son necesarios más estudios que confirmen este efecto.

A pesar de tratarse de opciones terapéuticas aparentemente seguras, dada la limitada evidencia de beneficio demostrada, consideramos que los condroprotectores no deben ofrecerse a los pacientes con OA, especialmente a las personas mayores polimedicadas. Hay estudios que demuestran que el incremento de la complejidad terapéutica y del número de medicamentos que este tipo de pacientes toma se asocia a la disminución del cumplimiento terapéutico y a un riesgo más alto de sufrir reacciones adversas e interacciones, incluso de ingresos hospitalarios.²¹

El consumo de SYSADOA ha disminuido en las Islas Baleares, pero todavía sigue siendo considerable; económicamente supone un uso de recursos nada despreciable, por lo que consideramos necesari-

o reflexionar sobre la importancia de que el Sistema Nacional de Salud desfinancie medicamentos de eficacia clínica dudosa y valore destinar esos recursos a otras alternativas con una evidencia mayor de beneficio.

Por lo tanto, consideramos que hay razones éticas y evidencia científica para no recomendar la prescripción de SYSADOA, para apoyar la reevaluación periódica del beneficio clínico de los tratamientos prescritos y para considerar una posible desprescripción.

Limitaciones

Este artículo no consiste en una revisión sistemática y presenta ciertas limitaciones, entre las que destacamos haber utilizado solo artículos indexados en PubMed y el criterio de los dos autores a la hora de seleccionar las publicaciones.

Fernando do Pazo, farmacéutico. Hospital Universitario Son Espases

✉ fernando.dopazo@ssib.es

Carmen Pata, farmacéutica. Área de Salud Ibiza- Formentera

✉ cpata@asef.es

Noviembre 2018

Referencias

- Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A; Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* [Internet]. 2001 [citado 2 nov. 2019];28(1):18-25. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-pdf-15193>.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ*. 2014;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225. PubMed PMID: 25828856; PubMed Central PMCID: PMC4381278.
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0. PubMed PMID: 28699595.
- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2. PubMed PMID: 25629804; PubMed Central PMCID: PMC4881293.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596. PubMed PMID: 22563589.
- 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;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. PubMed PMID: 24462672.
- National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management [CG177] [Internet]. Londres: NICE; 2014 [citado 14 nov. 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
- Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Benguría-Arrate G, Rada D, Mateos M, Regidor I, Domingo C, González R, et al. Sysadoas. Condroprotectores en el tratamiento de la artrosis [Internet]. Vitoria-Gasteiz: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013 [citado 14 nov. 2018]. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OsTEBA. Disponible en: http://www.ogasun.ejgv.euskadi.eus/r51-catpub/es/k75aWebPublicacionesWar/k75aObtenerPublicacionDigitalServlet?R01HNoPortal=true&N_LIBR=051523&N_EDIC=0001&C_IDIOM=es&FOR_MATO=.pdf.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información.

- Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC [nota informativa] [Internet]. Madrid: AEMPS; 7 mzo. 2014 [citado 25 nov. 2018]. Referencia: MUH (FV), 3/2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.pdf.
10. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. PubMed PMID: 24953861.
 11. Calvo Pita C. Fármacos sintomáticos de acción lenta y administración oral para la artrosis: dudosa eficacia en el control sintomático y nula actividad condroprotectora. *Comprimido* [Internet]. 2010 [citado 14 nov. 2018];(18):5-10. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n18_cast.pdf.
 12. 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;63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574. PubMed PMID: 21898340.
 13. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2012;25(4):275-84. doi: 10.3233/BMR-2012-0336. PubMed PMID: 23220811.
 14. 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;69(8):1459-64. doi: 10.1136/ard.2009.120469. PubMed PMID: 20525840; PubMed Central PMCID: PMC3086604.
 15. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. PubMed PMID: 24395557.
 16. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere 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;21(1):22-7. doi: 10.1016/j.joca.2012.09.017. PubMed PMID: 23059756.
 17. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1537-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860. PubMed PMID: 28533290; PubMed Central PMCID: PMC5561371.
 18. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. PubMed PMID: 25589511; PubMed Central PMCID: PMC4717399.
 19. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G; CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819. PubMed PMID: 27477804.
 20. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3. PubMed PMID: 27103611.
 21. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660. PubMed PMID: 24073682. PubMed Central PMCID: PMC3864987.
 22. Tío L, Orellana C, Pérez-García S, Piqueras L, Escudero P, Jurranz Y, et al. Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(1):9-16. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.045. PubMed PMID: 28245911.
 23. Pelletier JP, Raynaud JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):256. doi: 10.1186/s13075-016-1149-0. PubMed PMID: 27809891; PubMed Central PMCID: PMC5094139.
 24. Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, et al. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015;28(2):287-93. doi: 10.3233/BMR-140516. PubMed PMID: 25096309.
 25. 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;31(9):1347-57. doi: 10.1007/s10067-012-2022-4. PubMed PMID: 22729470.
 26. Wildi LM, Raynaud 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;70(6):982-9. doi: 10.1136/ard.2010.140848. PubMed PMID: 21367761; PubMed Central PMCID: PMC3086081.
 27. Petersen SG, Beyer N, Hansen M, Holm L, Aagaard P, Mackey AL, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(8):1185-93. doi: 10.1016/j.apmr.2011.03.009. PubMed PMID: 21807137.

Anexo. Selección de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en Pubmed desde 2010

ACR: American College of Rheumatology. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. CS: sulfato de condroitina. EVA: escala visual analógica. FIHOA: *functional index for hand osteoarthritis*. GH: hidrocóloro de glucosamina. IL: índice de Lequesne. IMC: índice de masa corporal. SYSADOA: *Symtomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis*. WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Med Clin (Barc). 2017;149(1):9-16.
Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients²²

Tío 2017. Ensayo aleatorizado, ciego simple y controlado realizado en España para evaluar por medio de ecografía el efecto del CS en la sinovitis de pacientes con OA de rodilla.

Inclusión: ≥ 40 años, OA de rodilla según criterios del ACR, Kellgren & Lawrence grado 2-3 y presencia de inflamación o derrame articular en el examen clínico

Exclusión: enfermedad grave (insuficiencia cardíaca descompensada, diabetes, fibromialgia, insuficiencia renal, enfermedad hepática o cáncer), OA secundaria y el uso de algún fármaco que afectara a las variables examinadas (por ejemplo, la administración de corticosteroides orales o intraarticulares, o cualquier SYSADOA durante los tres meses previos a la inclusión en el estudio, o AINE durante el período de un mes anterior a la inclusión)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 70 • Edad 70 ±10 años • Mujeres (CS 74,3 %, paracetamol 74,3 %) • Kellgren & Lawrence grado 2: CS 22,9 %, paracetamol 17,1 % • Kellgren & Lawrence grado 3: CS 77,1 %, paracetamol 80,0 % • IL: CS 11,81 ±2,4, paracetamol 10,26 ±3,44 • Presencia de sinovitis: CS 65,7 %, paracetamol 70,6 %
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 800 mg cada 24 h • Paracetamol: 3 g cada 24 h • Rescate: tramadol hasta 112,5 mg cada 24 h
C	Paracetamol
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal de eficacia: cambio en la presencia de la sinovitis (basal vs. seis meses). • Número de pacientes con sinovitis tras seis meses: 16 (80 %) con paracetamol vs. 9 (34,61 %) con CS; p=0,002 • Al estratificar por la presencia/ausencia de sinovitis basal: descenso significativo del número de pacientes con CS con sinovitis inicial (reducción de 18 a 7 pacientes [61,11 %]; p=0,001) e incremento de sinovitis en grupo con paracetamol sin sinovitis inicial (seis nuevos casos [85,71 %]; p = 0,031) • Otras variables: EVA e IL • Sin diferencias significativas en el dolor medido con EVA ni en IL comparando ambos grupos de tratamiento
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Simple ciego • Análisis por protocolo • Número reducido de pacientes • De los pacientes incluidos inicialmente, solo 48 completaron el estudio: 26 con CS (74,3 %) y 22 con PCT (62,86 %). Elevado número de pérdidas, que pueden sesgar los resultados y nos hacen cuestionar la validez del estudio

Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):77-85.

Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis¹⁹

Román-Blas 2017. EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en España. El objetivo fue evaluar la eficacia de la terapia combinada CS+GH en comparación con el placebo tras seis meses de tratamiento en pacientes con OA primaria de rodilla sintomática con dolor moderado-grave

Inclusión: OA de rodilla según criterios del ACR, Kellgren & Lawrence de grado 2-3 y presencia de dolor de rodilla de moderado a grave definido como puntuación en EVA entre 40 y 80 mm, en una escala de 100 mm durante la semana de preinclusión. En los casos con afectación bilateral de la rodilla solo se consideró la rodilla más dolorosa al inicio del estudio.

Exclusión: obesidad (IMC \geq 35), afecciones artríticas concurrentes o cualquier enfermedad coexistente que pudiera impedir que el estudio finalizase con éxito

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 158 (intención de tratar) • Edad: CS+GH: 67 \pm8 años, placebo 65 \pm8 años • Mujeres: CS+GH 81 %, placebo 85 % • EVA: CS+GH 62,0 \pm11,7, placebo 62,2 \pm11,0 • WOMAC: CS+GH 52,0 \pm15,3, placebo 52,7\pm11,9
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS 1.200 mg + GH 1.500 mg cada 24 h • Placebo
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal: reducción en la puntuación de EVA (seis meses vs. basal) • Variables secundarias: WOMAC, porcentaje de pacientes según criterios OMERACT- OARSI 2004, uso de medicación de rescate (paracetamol en gramos por día), seguridad y tolerabilidad • La terapia combinada CS+GH no es superior al placebo en la reducción del dolor (EVA) • En el análisis por intención de tratar el placebo fue superior a la combinación; la reducción en EVA fue de -20,5 \pm2,4 mm (33 % de reducción) en los pacientes que recibieron placebo y de -11,86 \pm2,4 mm (19 % de reducción) en el grupo de tratamiento (diferencia -8,7 mm P > 0,029) • En el análisis por protocolo no se encontraron diferencias en esta variable • Respecto a las variables secundarias, tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación aleatoria por bloques descrita • Explican el método utilizado para ocultar la asignación • Análisis por intención de tratar y por protocolo • La tasa de abandono debido a efectos adversos fue mayor en el grupo de terapia combinada CS+GH, principalmente por síntomas abdominales como diarrea, dolor abdominal superior y estreñimiento • El ensayo se detuvo tras hacer un análisis intermedio preestablecido con 158 pacientes (la mitad del tamaño de muestra estimado)

Ann Rheum Dis. 2017;76:1537-43.

Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT)¹⁷

Reginster, 2017. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en Bélgica, la República Checa, Italia, Polonia y Suiza para evaluar la eficacia y seguridad de CS comparado con celecoxib y con placebo en pacientes con OA de rodilla

Inclusión: ≥ 50 años, OA de rodilla según criterios del ACR, dolor EVA ≥ 5 durante al menos tres meses antes de la inclusión

Exclusión: escala Kellgren & Lawrence de 4, inyección intraarticular en los seis meses previos, SYSADOA en los tres meses previos, AINE en los últimos cinco días, paracetamol en las últimas diez horas y criterios recogidos en guía EMA (otras enfermedades o tratamientos que puedan modificar resultados)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 603 • Edad: CS 65,5 \pm8 años, celecoxib 65,5 \pm7,8 años, placebo 64,9 \pm8 años • Mujeres: CS 78,4 %, celecoxib 80,4 %, placebo 74,1 % • Kellgren & Lawrence de grado 2: CS 50,3 %, celecoxib 50,8 %, placebo 49,3 % • IL: CS 11,8 \pm0,2, celecoxib 11,6 \pm0,2, placebo 11,8 \pm0,2
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 800 mg + placebo cada 24 h • Celecoxib: 200 mg + placebo cada 24 h • Placebo + placebo cada 24 h • Rescate: hasta 3 g de paracetamol al día, excepto 10 horas antes de la evaluación clínica.
C	Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • Dos variables coprimarias: EVA e IL • EVA inicial y seis meses: CS, 71,2 \pm0,8 y 28,6 \pm1,8, celecoxib 70 \pm0,8 y 30,5 \pm1,7, placebo 70,2 \pm0,8 y 36,8 \pm1,7 en los tres grupos significativas respecto al inicio y a los seis meses diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo (p=0,001 CS y p=0,009 celecoxib) • IL inicial y seis meses: CS 11,8 \pm0,2 y 7,1 \pm0,3, celecoxib 11,6 \pm0,2 y 7 \pm0,3, placebo 11,8 \pm0,2 y 8 \pm0,3 en los tres grupos significativas respecto al inicio y a los seis meses diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo (p=0,023 CS y p=0,015 celecoxib)
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño basado en las guía EMA • Análisis por intención de tratar • No hubo diferencias en cuanto a la seguridad • A pesar de diferencias a los seis meses, destaca la reducción del placebo de 33,4 mm en EVA

Arthritis Res Ther. 2016;18(1):256.

Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study²³

Pelletier 2016. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en Canadá para evaluar la reducción de la pérdida de volumen de cartílago de CS comparado con celecoxib por medio de resonancia magnética cuantitativa

Inclusión: ≥ 40 años, OA de rodilla según criterios del ACR y signos y síntomas de sinovitis (calor, inflamación, derrame), Kellgren & Lawrence de grado 2-3, dolor andando EVA ≥ 4 durante al menos un mes

Exclusión: otras enfermedades óseas o articulares, riesgo cardiovascular alto, cirugía de menisco en la rodilla afectada, historia de úlcera gastrointestinal, uso de GH, CS y otros fármacos durante las doce semanas previas, inyección intraarticular de ácido hialurónico en las veintiséis semanas previas, uso de productos naturales (capsaicina, ajo...) en la semana previa, y otros (alergias, embarazo...)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 194 • Edad: CS 61,4 ±9,3 años, celecoxib 61,3 ±8,5 años • Mujeres: CS 54,6 %, celecoxib 62,9 % • EVA: CS 62,42 ±15,51, celecoxib 59,26 ±18,10 • WOMAC (0-240): CS 124,9 ±38,1, celecoxib 126,7 ±43,9
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 1.200 mg cada 24 h • Celecoxib: 200 mg cada 24 h • Rescate: hasta 3 g de paracetamol al día, excepto 48 horas antes de la evaluación clínica
C	Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • No hay diferencias en la reducción de volumen en el compartimento lateral (variable principal): CS -4,1 ±3,1, celecoxib 4,4 ±3 (p=0,814) • No hay diferencias en EVA: CS -24,38, celecoxib -26,12 (p=0,697) • No hay diferencias en WOMAC: CS -38,88, celecoxib -49,31 (p=0,227)
(T)	24 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal: porcentaje de pérdida de volumen de cartílago. Variables secundarias: EVA, WOMAC y calidad de vida • Análisis por intención de tratar modificado y por protocolo • El celecoxib consigue una reducción más rápida en EVA y WOMAC

Ann Rheum Dis. 2016;75(1):37-44.

Combined chondroitin sulfati and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib (MOVES)¹⁸

Hochberg, 2016. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de no inferioridad, multicéntrico, realizado en Francia, Alemania, Polonia y España para evaluar el tratamiento con CS+GH comparado el concelecoxib en pacientes con OA de rodilla con dolor grave
Inclusión: ≥ 40 años, OA de rodilla según criterios del ACR, escala Kellgren & Lawrence de 2 o 3 y dolor grave (WOMAC ≥ 301; 0-500)

Exclusión: pacientes con condiciones médicas que pudieran confundir la evaluación del índice articular o enfermedad concomitante que pudiera impedir finalizar el ensayo con éxito (antecedentes de eventos cardiovasculares o gastrointestinales)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 606 • Edad: 62,7 ±8,9 años • Mujeres 83,9 % • WOMAC: 371,3 ±416 • Kellgren & Lawrence de grado 2-3, 27 pacientes (62,6 %) %
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 400 mg + GH 500 mg cada 8 h • Celecoxib: 200 mg cada 24 h • Rescate: hasta 3 g de paracetamol al día excepto 48 horas antes de la evaluación clínica
C	Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sin diferencias significativas en dolor. WOMAC: CS+GH -185,7 (IC95 %:-200,3 a -171,1) y celecoxib -186,8 (IC95 %: -201,7 a -171,9) • Sin diferencias significativas en EuroQoL-5D ni en el consumo de medicación de rescate
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo (n = 522; 86,1 %) • También se hizo un análisis por intención de tratar (n = 568; 93,7 %) • Variable principal: disminución del dolor (WOMAC) a los seis meses • Explican el método de asignación al azar y el de mantenimiento del ciego

Ann Rheum Dis. 2015;74(5):851-8.

Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens¹⁵

Fransen 2015. Ensayo clínico doble ciego aleatorizado controlado con placebo con un seguimiento de dos años para determinar si los suplementos dietéticos, GH y/o CS, reducen el estrechamiento del espacio articular y el dolor entre las personas con OA sintomática de rodilla. Realizado en centros de atención primaria de Nueva Gales del Sur (Australia)

Inclusión: 45-75 años, dolor en la rodilla durante más de seis meses, evidencia de estrechamiento del compartimiento tibiofemoral medial pero con anchura del espacio articular de al menos 2 mm

Exclusión: tener artritis reumatoide, reemplazos bilaterales de rodilla o diabetes no controlada, alergia al marisco, cirugía de la extremidad inferior en los últimos seis meses, reemplazo de rodilla en el año siguiente, inyección intraarticular para el dolor de la rodilla en los últimos tres meses

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 605 (aleatorizados) • Media de edad: 60 años • Mujeres > 80 % (36 % obesas) • El 90 % cumplieron criterios de diagnóstico de artrosis de rodilla del ACR • 50 % de enfermedad radiológica
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 800 mg cada 24 h • GH: 1.500 mg cada 24 h • CS: 800 mg + GH 1.500 mg cada 24 h • Placebo
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sin diferencias en el dolor de rodilla ni en la mejoría del espacio interarticular entre los grupos comparado con el placebo • Ajustan por diversos factores de confusión y obtienen resultados ligeramente significativos (aunque de relevancia clínica dudosa) a favor del tratamiento combinado (CS+GH) con una reducción en el estrechamiento del espacio articular en comparación con el placebo: 0,10 mm; [IC95 %] 0,002 mm a 0.20 mm, p = 0,046
(T)	2 años
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes completaron diarios de siete días, que enviaron cada dos meses, sobre el dolor y sobre si hacían ejercicio • Criterios de valoración principales: progresión de la enfermedad y del dolor • La progresión de la enfermedad se evaluó determinando el estrechamiento del espacio articular tibiofemoral medial por medio de tres radiografías de rodilla digitalizadas obtenidas anualmente, y el dolor de rodilla, por medio de la escala 0 a 10 • Análisis por intención de tratar • Los criterios secundarios de valoración fueron el dolor y la función física (WOMAC) y la calidad de vida (cuestionario SF-12) • Tasa de abandono: 126 (21 %); 34 (6 %) por posibles eventos relacionados con la medicación

J Back Musculoskelet Rehabil. 2015;28(2):287-93.

Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis²⁴

Armagan 2015. Estudio aleatorizado realizado en Turquía para evaluar la eficacia de GH sobre los síntomas y la pérdida del cartílago comparada con la terapia con ejercicios en pacientes con OA de rodilla

Inclusión: 45-70 años, OA de rodilla diagnosticada según criterios clínicos y radiográficos del ACR, Kellgren & Lawrence de 2 o 3

Exclusión: enfermedad de las articulaciones de la rodilla distinta a la OA, OA de cadera, afectación de las articulaciones de los pies, enfermedades sistémicas graves, derrame intraarticular, alergia al marisco, enfermedades neurológicas periféricas o centrales, niveles de glucosa no controlados en pacientes con diabetes, terapia física previa e inyecciones intraarticulares de corticoides o ácido hialurónico en los últimos seis meses

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA rodilla • n = 70 • Edad: GH 56,8 ±3,7 años, programa de ejercicios 55,9 ±4,9 años • Mujeres: GH 75 %, programa de ejercicios 83 % • IMC: GH 30,8 ± 5,3, programa de ejercicios 31,1 ±4,5 • Kellgren & Lawrence de grado 3: GH 33 %, programa de ejercicios 27 % • Sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento
I	<ul style="list-style-type: none"> • GH: 1.500 mg cada 24 h • Programa de ejercicios • No se permitió utilizar AINE ni analgésicos durante el estudio
C	Programa de ejercicios
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sin diferencias significativas entre ambos grupos en EVA (variable principal) ni en la puntuación de WOMAC • Al evaluar el grosor del cartílago articular por resonancia magnética solo se observó una mejoría en el área del cóndilo femoral mediano de los pacientes que habían seguido un programa de ejercicios (p < 0,05)
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Asignación aleatoria descrita (sobres cerrados y opacos) • Las evaluaciones clínicas al inicio y a los seis meses de tratamiento las hizo otro médico, que desconocía la asignación • Los pacientes del grupo de ejercicios siguieron un programa en casa durante seis meses. Los pacientes fueron instruidos y recibían llamadas telefónicas semanales para comprobar si seguían el programa • Criterio de valoración principal: dolor por medio de EVA • Criterios secundarios: WOMAC (dolor, rigidez y estado funcional) y cambios en el grosor del cartílago por medio de resonancia magnética

Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(1):22-7.

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 study¹⁶

Zegels 2013. Estudio aleatorizado, doble ciego y doble simulación, controlado con placebo multicéntrico, realizado en Bélgica, Francia y Suiza

Inclusión: > 45 años, OA de rodilla diagnosticada según criterios clínicos y radiográficos del ACR. La rodilla objetivo sintomática con dolor \geq 40 en EVA de 0-100 y puntuación 7 en IL. Si ambas rodillas eran sintomáticas, la rodilla objetivo fue la rodilla más sintomática

Exclusión: OA destructiva de la rodilla, justificando una cirugía en los seis meses siguientes, cirugía de articulación de la rodilla en los últimos tres meses, artritis y artropatías metabólicas, enfermedad de Paget, consumo de SYSADOA (CS, GH, DC, ácido hialurónico) en los últimos tres meses y corticoides en el último mes, con enfermedades orgánicas graves (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o hepática, discrasias sanguíneas e infección grave), enfermedad psiquiátrica que obstaculice el cumplimiento del protocolo, alcoholismo, embarazo o lactancia

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 353 • Edad: 65,2 \pm9,9 años • Hombres: 125 (35,4 %) • IMC: 28,6 \pm5,3 • IL: 11,4 \pm3,0
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 1200 mg en gel oral cada 24 h y placebo cada 8 h • CS: 400 mg cada 8 h y placebo en gel oral cada 24 h • Placebo en gel oral cada 24 h y placebo en cápsulas cada 8 h • Rescate: permiten usar paracetamol. Consumo máximo de 4 g al día, excepto 10 horas antes de cada visita
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sin diferencias significativas en IL entre CS 1200 mg cada 24 h y CS 400 mg cada 8 h • Diferencias significativas entre CS 1200 mg cada 24 h o CS 400 mg cada 8 h en comparación con el placebo para disminuir el valor de IL y de EVA • No se observaron diferencias significativas en cuanto a seguridad y tolerabilidad entre los tres grupos
(T)	3 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Placebos idénticos en forma y apariencia a los fármacos del estudio • Explican el método de aleatorización • Se hizo análisis por protocolo y por intención de tratar para todos los pacientes aleatorizados • Criterio de valoración principal: IL • Criterios secundarios: EVA, cumplimiento del tratamiento, eventos adversos

J Back Musculoskelet Rehabil. 2012;25(4):275-84.

Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial¹³

Durmus 2012. Estudio abierto aleatorizado controlado para evaluar a eficacia de un programa de ejercicio vs. ejercicio y tratamiento con GH sobre la degradación de la articulación y la sintomatología

Inclusión: no se especifican criterios de inclusión

Exclusión: enfermedad inflamatoria, contraindicación al programa de ejercicio, programas de ejercicio durante los seis meses previos, contracturas, trauma previo, embarazo, deformidad estructural, indicación de artroplastia de rodilla o cadera, presencia de una enfermedad crónica

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 39 • Edad: ejercicio 57,1 ±1,3 años, ejercicio y GH 57,7 ±1,4 años • Mujeres 100 %
I	Programa de ejercicio de 45 minutos tres días a la semana durante doce semanas en todos los pacientes y aleatorizan a ejercicio y ejercicio + GH 1.500 mg cada 24 h
C	Programa de ejercicio
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variables: WOMAC, test de los 6 minutos, calidad de vida (cuestionario SF-36), pruebas de imagen (resonancia magnética), fuerza muscular • No hubo diferencias entre los grupos y ambos mostraron mejorías significativas en cuanto al dolor, la incapacidad, el estado funcional, la calidad de vida y la depresión. Tampoco hubo diferencias entre grupos en las pruebas de imagen
(T)	12 semanas
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • No hay criterios de inclusión • n baja • Duración corta • Comentario de los autores: "no additional effect of glucosamine in delaying the radiological progression and relieving the symptoms of OA"

ClinRheumatol. 2012;31(9):1347-57.

Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI²⁵

Railhac 2012. Estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar la correlación entre volumen articular y sintomatología en pacientes con OA de rodilla tratados con CS o placebo

Inclusión: 50-75 años, OA de rodilla según criterios del ACR, EVA ≥ 3 , Kellgren & Lawrence de 2 o 3

Exclusión: OA de rodilla secundaria, cirugía planeada, contraindicación a resonancia magnética, tratamiento con corticoides sistémicos durante el último mes, tratamiento con corticoides o ácido hialurónico intraarticulares durante los últimos tres meses

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 48 • Edad: 65 \pm 8,2 años • Mujeres 65 % • EVA ≥ 3
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 500 mg cada 12 h • Placebo
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Visitas al cabo de 4, 12, 36 y 48 semanas, en las que se miden variables clínicas (dolor con EVA, funcionalidad con IL y medicación de rescate) • Pruebas de imagen al cabo de 24 semanas (resonancia magnética y radiografía) y al cabo de 48 semanas (resonancia magnética) • No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna variable: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Volumen total (mm³): CS 13.536,7 \pm 4.027,6 vs. placebo 13.704,7 \pm 3.945,4 ◊ EVA: CS 6,8 \pm 10,7 vs. placebo 10,2 \pm 13,3 ◊ IL: CS 6,9 \pm 4,3 vs. placebo 6,8 \pm 4
(T)	12 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio piloto, n baja • No se demostró correlación entre los cambios en la resonancia magnética y los síntomas • Tampoco hubo diferencias entre el consumo de medicación de rescate • Financiado por Pierre Fabre (Structum®)

Ann Rheum Dis. 2011;70(6):982-9.

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 randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI²⁶

Wildi 2011. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con OA primaria de rodilla para evaluar el efecto de CS sobre la pérdida de volumen del cartílago medido por medio de resonancia magnética

Inclusión: 40-80 años, OA de rodilla primaria (criterios clínicos y radiológicos del ACR), con signos de sinovitis, Kellgren & Lawrence de 2 o 3, espacio medio mínimo en articulación de 2 mm medido por rayos X y EVA ≥ 4 (0-10) caminando

Exclusión: otra enfermedad reumática causante de OA, contraindicaciones o alergia a CS o resonancia magnética, otras enfermedades crónicas graves (sida, cáncer, enfermedad renal)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 69 • Edad: CS 59,7 \pm9,4 años, placebo 64,9 \pm9,5 años (p=0,025) • Mujeres 59,4 % • Excepto la edad, sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento
I	<p>Dos fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doble ciego: primeros seis meses. CS 800 mg cada 24 h, placebo • Abierto: del 6^º mes al 12^º todos los pacientes recibieron CS
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: volumen del cartílago por medio de resonancia magnética al cabo de 6 y 12 meses • Variables secundarias: dolor, WOMAC y calidad de vida (cuestionario SF-36) al cabo de 1 ½, 3, 6 y 12 meses • El CS redujo la pérdida de volumen de forma significativa al cabo de 6 y 12 meses, pero no hubo diferencias significativas en dolor, WOMAC o calidad de vida en ningún punto
(T)	6 meses doble ciego + 6 meses abierto
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio piloto, n baja • Duración adecuada • La menor pérdida de volumen en el cartílago no se correlacionó con una mejoría de los síntomas • No hubo diferencias en la toma de paracetamol durante la fase doble ciego • No hubo diferencias en la toma de AINE durante la fase abierta

Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(8):1185-93.

Nonsteroidal anti-inflammatory drug or glucosamine reduced pain and improved muscle strength with resistance training in a randomized controlled trial of knee osteoarthritis patients²⁷

Petersen 2011. Estudio doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia de un programa de entrenamiento de doce semanas de ejercicio junto con placebo, ibuprofeno o GH

Inclusión: 50-70 años, OA de rodilla tibiofemoral bilateral y Kellgren & Lawrence de 1 a 4

Exclusión: enfermedad cardiovascular, cáncer activo, diabetes, enfermedad renal o hepática, otras enfermedades reumáticas, alcoholismo, obesidad (IMC > 35 Kg/m²), operaciones previas de rodilla.

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla bilateral • n = 34 • Edad: 56,5 a 67,8 años • Mujeres 62 % • Peso 80,8 ±2,6 kg • Cribado 181 → excluyen: <ul style="list-style-type: none"> ◊ OA unilateral: 28 % ◊ Enfermedad crónica: 22 % ◊ Operación previa: 19 % ◊ 70 años o < 50 años: 10 % ◊ Resto: 21 %
I	Programa de ejercicio de 45 minutos tres veces a la semana durante doce semanas en todos los pacientes y aleatorizan a GH 500 mg cada 8 h, ibuprofeno 600 mg cada 12 h y placebo
C	Ibuprofeno Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal (área muscular medida por medio de resonancia magnética): sin diferencia entre los tres grupos. En otras principales (fuerza muscular isométrica y dinámica) se detectaron diferencias entre el placebo y los fármacos activos • Variables secundarias: EVA (0 a 10): GH vs. placebo redujo 0,79 (IC 95 % 0,24-1,33) e ibuprofeno vs. placebo redujo 0,82 (IC 95 % 0,23-1,42)
(T)	12 semanas
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Bien diseñado, aunque excluyen mucho en el cribado por criterios de selección à poca validez externa • n muy baja • El objetivo principal no es clínico: capacidad de ejercicio, masa muscular, ejercicios de repetición

Arthritis Rheum. 2011;63(11):3383-91.

Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center¹²

Gabay 2011. Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia de CS sobre la sintomatología en OA de las manos

Inclusión: ≥ 40 años, OA de las manos según criterios del ACR, afectación de al menos dos articulaciones, al menos dos episodios de dolor durante los últimos doce meses, dolor por medio de EVA ≥ 4, funcionalidad por medio de escala Functional Index for Hand OA (FIHOA) ≥ 6

Exclusión: enfermedad inflamatoria de las articulaciones, artritis séptica, fractura previa de las articulaciones afectadas, presencia de otra enfermedad reumática, comorbilidad grave, inyección intraarticular o tratamiento con SYSADOA durante los últimos tres meses, tratamiento con corticoides durante el último mes o cirugía planeada

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de las manos • n = 162 • Edad: CS 63,9 ±8,5 años, placebo 63,0 ±7,2 años • Mujeres 54 % • EVA ≥ 4 • FIHOA ≥ 6 • 562 pacientes en cribado
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 800 mg cada 24 h • Placebo
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primaria: EVA y FIHOA al cabo de 1, 3 y 6 meses • Diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Reducción EVA: CS -20 ±26 vs. placebo -11,3 ±24; p = 0,016 ◊ Reducción FIHOA: CS -2,9 ±5,3 vs. placebo -0,7 ±4,8; p = 0,008
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusión por medio de anuncios en periódicos locales • Diferencia estadísticamente significativa pero de pequeña magnitud (8,7 sobre 100 puntos en EVA) • El CS mejoró la fuerza para agarrar y disminuyó la rigidez matinal • No se detectaron diferencias en el consumo de paracetamol

Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1459-64.

Clinical efficacy and safety over two years use of glucosamine, chondroitin sulfate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: a GAIT report¹⁴

Sawitzke 2010. Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de CS y GH solos o combinados, así como celecoxib y placebo en OA de rodilla dolorosa durante 24 meses. Realizado en nueve centros de Estados Unidos

Inclusión: ≥ 40 años, OA de rodilla diagnosticada al menos seis meses antes, Kellgren & Lawrence de grado 2 o 3 y anchura del espacio articular de al menos 2 mm

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de rodilla • n = 662 • Media de edad: casi 57 años • Mujeres: placebo 65,7 %, GH 68,7 %, CS 73,0 %, CS+GH 65,1 %, celecoxib 65,5 % • IMC > 30: placebo 50,4 %, GH 53,0 %, CS 47,6 %, CS+GH 52,7 %, celecoxib 52,1 % • Kellgren & Lawrence de grado 2: placebo 61,1 %, GH 59,7 %, CS 66,7 %, CS+GH 51,9 %, celecoxib 62,0 % • Sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 400 mg cada 8 h • GH: 500 mg cada 8 h • CS: 400 mg + GH 500 mg cada 8 h • Celecoxib: 200 mg cada 24 h • Placebo • Rescate: hasta 4 g de paracetamol al día, excepto 24 horas antes de la evaluación clínica
C	Placebo Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del 20 % en WOMAC al cabo de 24 meses • En comparación con el placebo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas • Las reacciones adversas fueron similares entre los grupos de tratamiento
(T)	6 meses
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño doble placebo, doble enmascarado o <i>double-dummy</i> • No se describen los criterios de exclusión • No se explica el método de aleatorización • No se explican los métodos para ocultar la asignación • El método para mantener el cegado no está muy bien explicado

<http://www.elcomprimido.com>