

Els SYSADOA en l'osteoartrosi: de l'evidència a la creença

Índex

Editorial: "Decíamos ayer..."

Article: "Els SYSADOA en l'osteoartrosi: de l'evidència a la creença"

- De què estam parlant?
- Què sabem dels SYSADOA?
- Què hem revisat?
- Què aporten els nous estudis revisats?
- Quina és la situació a les Illes Balears?
- Quina és la nostra opinió?
- Limitacions
- Referències
- Annex



Editorial

"Decíamos ayer..." *

L'any 2004 va néixer *elComprimido*, una publicació del Servei de Salut de les Illes Balears destinada a la informació farmacoterapèutica independent en la qual un grup multidisciplinari liderat per Cecilia Calvo oferia una "informació clara i sintètica, pràctica i orientada a les demandes dels professionals, fiable, actualitzada i referenciada", que va assolir gran ressonància dins i fora de les Illes Balears. La publicació va ser abruptament interrompuda el gener de 2012 per decisió de la Direcció d'aleshores i no es va arribar a publicar el darrer editorial, en el qual s'insistia en la necessitat de defensar l'avaluació rigorosa i transparent dels medicaments i de fer explícit qualsevol conflicte d'interès que pogués interferir en l'avaluació.

I és que aleshores, com ara, la informació independent sobre medicaments és clau per atendre els pacients amb qualitat i seguretat. Així mateix, constitueix una eina de gestió, ja que permet que els poders públics —sense necessitat d'entrar en els detalls d'una avaluació estrictament tècnica— puguin vetlar per la qualitat i la sostenibilitat global del sistema sanitari.

El llarg període de temps transcorregut entre el tancament de 2012 i la nova etapa que ara comença il·lustra com de fràgils resulten les estructures de suport si no s'hi dediquen prou recursos i com de difícil resulta redreçar-les.

Gràcies a la tenacitat d'uns quants —entre els quals es pot citar Francesc Puigventós, Pere Ventayol i, molt especialment, Fernando do Pazo— *elComprimido* torna a caminar, amb el suport del Servei de Salut de les Illes Balears, que pretén fer d'aquest web l'expressió d'una política

de medicaments orientada a l'atenció centrada en el pacient, la prescripció prudent i l'eficiència.

En el web que es presenta s'ha posat l'accent en la part assistencial, que conté informació de butlletins independents d'àmbit nacional i internacional i una secció de farmacovigilància, a més d'un cercador ràpid destinat a facilitar les consultes en la pràctica clínica.

Es pretén desenvolupar progressivament en el futur un apartat de docència, amb informació sobre cursos d'interès, i un de recerca, que contendrà dades sobre estudis de medicaments fets en el nostre medi.

Finalment, cal afegir que el Comitè Editorial elaborarà trimestralment continguts propis que consideri d'utilitat. Aquest primer número presenta una revisió sobre els fàrmacs d'acció lenta en el tractament de l'artrosi (SYSADOA), que vuit anys després del primer informe publicat a *elComprimido* continuen sense demostrar clarament l'eficàcia per millorar els símptomes o prevenir el deteriorament del cartílag en l'osteoartrosi. Ja ho dèiem ahir...

Eugenia Carandell i Francesc Puigventós, en nom del Comitè editorial

* Com tothom sap, fra Luis de León va començar la classe amb aquesta frase en tornar a la Universitat de Salamanca després de passar cinc anys empresonat per la Inquisició amb motiu de ser sospitós en matèria de fe per haver traduït llibres sants a la llengua vulgar. La frase va ser represa per Miguel de Unamuno l'any 1930 quan es va reincorporar a la universitat després de l'absència forçada durant la dictadura de Primo de Rivera.

Article

Els SYSADOA en l'osteoartrosi: de l'evidència a la creença

De què estam parlant?

L'osteoartrosi (OA) es caracteritza per canvis patològics i per la pèrdua de cartílag hialí en les articulacions. Els símptomes principals són dolor i impotència funcional i les articulacions més afectades són els genolls, el maluc i les mans.

L'OA està clarament relacionada amb l'envelliment, i la prevalença augmenta amb l'edat. Segons l'estudi EPISER 2000, la prevalença de l'OA en la població adulta espanyola (edat superior a 20 anys) és del 10,2 % per a l'OA de genoll, del 4,4 % per a la de maluc i del 6,2 % per a la de les mans.¹ A partir dels 60-65 anys, la malaltia pren rellevància, n'augmenta la prevalença i afecta fins al 37 % de les dones.

Cada pacient pot mostrar una resposta diferent al tractament de l'OA, que és simptomàtic. Les estratègies no farmacològiques com ara la pèrdua de pes i

l'exercici físic constitueixen el pilar del tractament i han de ser la intervenció inicial. La farmacoteràpia exerceix una funció complementària i s'ha d'utilitzar en els casos de pacients que no han respost a les mesures no farmacològiques o concomitantment amb aquestes intervencions i durant els períodes en què els símptomes són presents, ja que no han demostrat modificar el curs de la malaltia. Si aquests tractaments resulten insuficients i hi ha una disminució important de la qualitat de vida i dolor constant i discapacitat, hi està indicada l'artroplàstia total.

Entre les principals alternatives farmacològiques utilitzades en el control farmacològic dels símptomes de l'OA disposam d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE) tòpics i orals —inclosos els inhibidors selectius de la ciclooxigenasa 2 (COXIB)—, la capsai-

na tòpica, la duloxetina i els glucocorticoides intraarticulars. L'analgèsic més utilitzat és el paracetamol, però les darreres evidències en posen en dubte la utilitat per tractar l'OA.²⁻³ L'elecció de l'agent farmacològic utilitzat està influïda per l'articulació afectada, per la intensitat del dolor i per la presència de certes comorbiditats.

També disposam d'un grup de fàrmacs d'acció lenta, denominats SYSADOA (per *symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis*), la utilització dels quals ha creat controvèrsia, malgrat que fa molt de temps que es comercialitzen. L'evidència que dona suport a la efectivitat que tenen per alleujar els símptomes i l'efecte potencial que tenen per retardar el curs de la malaltia evitant el deteriorament del cartílag han estat qüestionats àmpliament.

Què sabem dels SYSADOA?

Els SYSADOA d'administració oral inclouen el sulfat de condroitina (CS), la glucosamina (GH) la diacerein (DC). A Espanya, a més de suplementos nutricionals també hi ha medicaments comercialitzats amb aquests principis actius que són finançats pel Sistema Nacional de Salut. En altres estats —com ara Dinamarca i Suècia— els han retirat del finançament públic, i als Estats Units i al Regne Unit estan comercialitzats exclusivament com a nutracèutics o suplementos dietètics i no estan finançats o tenen un finançament restringit. L'any 2010 es va publicar en *elComprimido* una rigorosa revisió sobre l'eficàcia d'aquest grup de fàrmacs per al tractament de l'OA, en la qual els autors varen desaconsellar utilitzar-los basant-se en la inconsistència de l'evidència que donava suport a la eficàcia que tenien. Ha passat el temps i s'han publicat nous assaigs clínics, metanàlisis i recomanacions en diferents guies de pràctica clínica.

En el cas del CS tot sol o associat a la GH, disposam d'una revisió Cochrane publicada l'any 2015 en la qual es varen incloure 43 estudis amb dades de més de 9.000 pacients.⁴ El CS tot sol o associat a la GH va aconseguir un benefici clínicament poc rellevant en el control

del dolor respecte del placebo, d'uns 8 punts en l'escala visual analògica (EVA) de 0 a 100 i de 2 punts en l'índex de Lequesne (escala composta de valoració de dolor i funcionalitat de la gonartrosi, que pren valors de 0 a 24 punts). Els autors varen concloure que la popularitat d'aquest medicament pot ser deguda a la combinació d'un benefici modest amb un risc baix de patir efectes adversos.

La guia del American College of Rheumatology (ACR) de 2012 recomana no utilitzar-ne, tant en l'OA de genoll com en la de maluc, basant-se en els heterogenis resultats dels diferents estudis.⁵ D'altra banda, la guia publicada per la OA Research Society International (OARSI) l'any 2014 situa els tres fàrmacs com a "no apropiats" i estableix les recomanacions de "incerta" per a la millora dels símptomes i de "no apropiada" per a la modificació de la malaltia.⁶ De la mateixa manera, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomana no oferir CS ni GH com a opcions de tractament de l'OA.⁷

A Espanya disposam d'un informe publicat l'any 2013 pel Servei d'Avaluació de Tecnologies Sanitàries del Departament de Salut del Govern Basc en el qual es

recomana no utilitzar aquests fàrmacs en el tractament de l'artrosi atesa la nul·la o baixa eficàcia.⁸

Respecte de la DC, l'any 2013 el Comitè per a l'Avaluació de Riscs en Farmacovigilància Europea va revisar-ne el balanç benefici-risc i va concloure que era desfavorable, i fins i tot va arribar a recomanar suspendre'n l'autorització de comercialització. Posteriorment, l'any 2014, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris va emetre una alerta de farmacovigilància amb importants restriccions d'ús.⁹

En contraposició a aquestes recomanacions, la Societat Europea d'Aspectes Clínics i Econòmics de l'Osteoporosi i l'Osteoartritis (ESCEO) va publicar l'any 2014 un algoritme de tractament per al tractament de l'OA de genoll i va proposar que el CS i la GH fossin el tractament de primera elecció per a l'artrosi.¹⁰

Davant d'aquestes recomanacions contradictòries i amb l'objectiu d'actualitzar els resultats de l'article publicat en *elComprimido* l'any 2010,¹¹ hem revisat els assaigs clínics controlats i aleatoritzats (ECCA) publicats d'aleshores ençà.

Què hem revisat?

L'octubre de 2018 vàrem fer la recerca següent a MEDLINE:

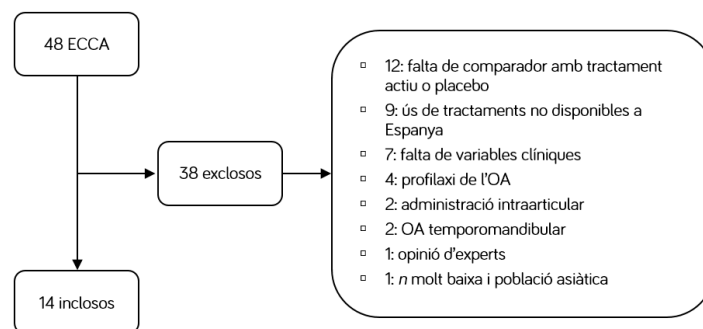
("Chondroitin"[Mesh] OR "Glucosamine"[Mesh]) AND "Osteoarthritis"[Mesh] AND ("2010/08/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms]

No hi incloem la DC, ja que després de la publicació de les alertes de farmacovigilància qüestionant-ne el perfil de benefici-risc, la prescripció s'ha restringit a indicacions i entorns molt concrets.

Vàrem recuperar quaranta-vuit articles i, partint de la lectura dels resums, en vàrem seleccionar catorze [vegeu la figura 1] amb l'objectiu de recuperar ECCA en els quals s'avaluà l'eficàcia del CS o de la GH comparant-los amb placebos o tractaments actius per a l'OA de genoll, de maluc o de les mans disponibles a Espanya i que, a més, tenguessin entre les variables algun resultat clínic (dolor per mitjà de l'EVA o l'índex WOMAC o funcionalitat per mitjà de l'índex de Lequesne).

Vàrem descartar trenta-vuit publicacions, principalment perquè no presentaven un grup comparador amb placebo o tractament actiu, perquè utilitzaven opcions terapèutiques no disponibles a Espanya o perquè no utilitzaven variables clíniques. Altres motius d'exclusió varen ser l'ús en la profilaxi de l'OA o en l'OA temporomandibular [vegeu la figura 1].

Figura 1. Diagrama dels estudis inclosos.



Què aporten els nous estudis revisats?

En les taules presentam el resum de les característiques principals dels catorze ECCA inclosos. Excepte un estudi sobre l'OA de les mans,¹² la resta es varen dur a terme amb pacients amb OA de genoll. A més del diagnòstic seguint criteris de l'ACR, la majoria utilitzen entre els criteris d'inclusió l'EVA > 3 o 4 punts i un índex de Lequesne de 2 o 3.

En quatre dels estudis es varen superar els 600 pacients, mentre que en sis es varen incloure menys de 100. Els comparadors varen ser placebo, celecoxib, programes d'exercicis, paracetamol i ibuprofèn. El rang de durada va ser de 12 setmanes a 2 anys. Els dissenys són molt heterogenis, i en alguns casos no s'especifiquen aspectes bàsics de la metodologia, com ara els criteris d'inclusió¹³ o el mètode d'aleatorització,¹⁴ cosa que posa en dubte la validesa interna i, per tant, les conclusions obtingudes.

L'avaluació del dolor o de la funcionalitat formava part de les variables principals d'eficàcia en deu d'aquests estudis, i en altres tres les variables principals varen ser l'àrea muscular o el volum del cartílag; finalment, un va explorar la sinovitis per mitjà d'ecografia.

En deu dels catorze estudis inclosos no es varen demostrar diferències estadísticament significatives a favor del CS o de la GH, i en els casos en què es va obtenir una diferència significativa des del punt de vista estadístic va resultar ser de petita magnitud^{12, 15-16} i de rellevància clínica dubtosa.¹⁷

L'estudi *Multicentre Osteoarthritis Intervention trial with SYSADOA (MOVES)* va demostrar que, en els casos de pacients amb artrosi de genoll i dolor entre moderat i greu, després de sis mesos de tractament l'eficàcia de la combinació del CS i la GH va ser la mateixa que el celecoxib per disminuir el dolor, la rigidesa, la inflamació i el vessament articular.¹⁸ En l'assaig *CONCEPT*, dissenyat basant-se en les recomanacions de la guia de l'EMA "Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis", el CS i el celecoxib varen demostrar una millora significativa en l'EVA i a l'índex de Lequesne en comparació amb el placebo després de sis mesos de tractament.¹⁷ Tanmateix, hem de destacar l'efecte placebo en aquest estudi, amb una reducció de gairebé 35 punts en l'EVA comparada amb uns 40 punts en els grups de CS i celecoxib, i també un nombre d'abandonaments en

el tractament numèricament superior en el grup de CS.

En la continuació de l'estudi *GAIT*, que va incloure i va seguir fins a completar un període de tractament de dos anys en 662 pacients dels 1.583 inicials, no es varen observar diferències significatives en la disminució del dolor per a cap dels grups de tractament (CS, GH, CS+GH) en comparació amb el placebo, ni respecte del comparador actiu celecoxib.¹⁴ Un altre assaig clínic publicat recentment no va mostrar diferències en el dolor de genoll ni en la millora de l'espai interarticular entre el CS, la GH i CS+GH comparat amb el placebo.¹⁵ No obstant això, en aquest darrer estudi, quan s'ajusten per diversos factors de confusió s'obtenen resultats lleugerament significatius (tot i que de rellevància clínica dubtosa) a favor del tractament combinat (CS+GH), amb una reducció en l'estrenyiment de l'espai articular comparat amb el placebo. Un dels darrers estudis publicats va mostrar que l'associació de CS i GH no aconsegueix resultats més bons que el placebo en el control del dolor i que fins i tot la teràpia combinada és inferior al placebo en l'anàlisi per intenció de tractar.¹⁹

Quina és la situació a les Illes Balears?

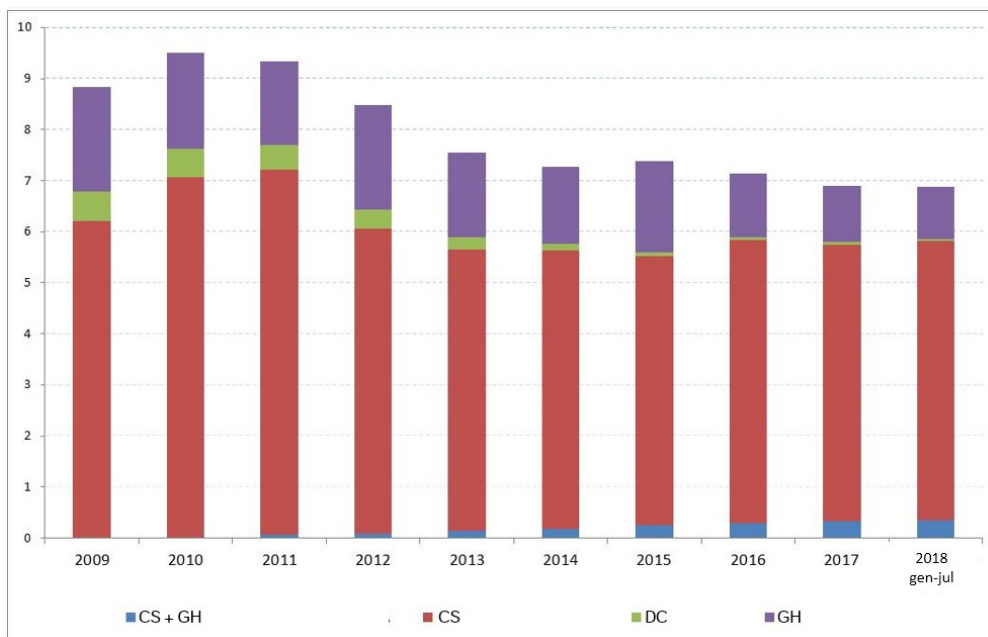
En la figura 2 es representa l'evolució que ha tingut el consum de fàrmacs condroprotectors a les Illes Balears expressat en dosis per cada 1.000 habitants i dia (DHD) de 2010 a 2018. La utilització d'aquests fàrmacs ha disminuït un 27,8 % entre 2010 i 2018, ja que ha passat de 9,51 DHD a 6,87. El CS és el principi actiu més consumit, ja que representa el 74 % del consum total de SYSA-DOA.

És important destacar —tal com mostra la figura 3— que la utilització d'aquests fàrmacs del gener al juliol de 2018 va augmentar de manera significativa amb l'edat i va assolir xifres de 24,46 DHD en persones de més de 65 anys. Es tracta d'una dada previsible, segons les referències de prevalença de la malaltia, però que és important tenir en compte ja que, en aquests grups d'edat, aquests fàrmacs poden contribuir a augmentar la comple-

xitat dels tractaments i el risc d'interaccions i de reaccions adverses als medicaments.

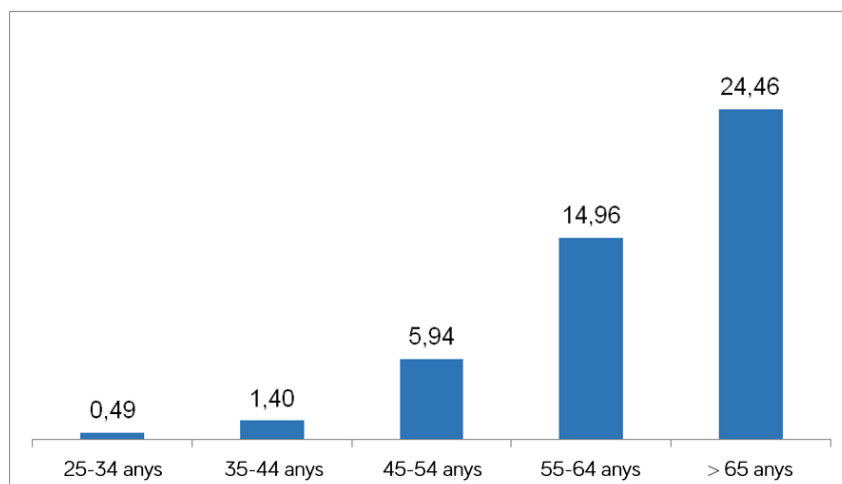
La repercussió econòmica de l'ús d'aquest grup de fàrmacs és molt important, de manera que l'any 2017 els SYSA-DOA varen suposar una despesa a les Illes Balears d'1.290.089,76 € (facturació en recepta mèdica oficial).

Figura 2. Evolució del consum de fàrmacs condroprotectors 2009- 2018 (DHD).



Evolució anual del consum de fàrmacs condroprotectors a les Illes Balears, mesurat en DHD (dosis diàries definides per 1.000 habitants i dia) entre 2009 i 2018 (gener-juliol). Es varen analitzar els principis actius M01AX25 (CS), M01CX89 (CS+GH), M01AX05 (GH), M01AX21 (DC). Dispensacions amb càrrec a receptes oficials del Sistema Nacional de Salut. Font: GAIA-IB. Servei de Salut de les Illes Balears. Dades poblacionals de targeta sanitària individual: Factoria d'Informació Corporativa (FIC).

Figura 3. Consum de fàrmacs condroprotectors (DHD) per trams d'edat (gener-juliol 2018).



Consum de condroprotectors del gener al juliol de 2018 a les Illes Balears, mesurat en DHD (dosis diàries definides per 1.000 habitants i dia) per trams d'edat (25-34 anys, 35-44 anys, 45-54 anys, 55-64 anys, 65-74 anys i més de 75 anys). Font de dades: GAIA-IB. Servei de Salut de les Illes Balears. Dades poblacionals de targeta sanitària individual.

Quina és la nostra opinió?

Vuit anys després de la revisió publicada en *elComprimido* i després de revisar les noves evidències disponibles, considerem que el missatge continua essent el mateix: es tracta de principis actius que presenten un bon perfil de seguretat (excepte la DC), però que no han estat capaços de demostrar clarament eficàcia per millorar els símptomes ni prevenir el deteriorament del cartílag en l'OA.

Respecte del posicionament de les guies de pràctica clínica revisades, continuen les discrepàncies en les recomanacions: les guies de prestigi i gran qualitat metodològica d'elaboració (NICE, OARSI) no recomanen utilitzar-los; tanmateix, altres recomanacions elaborades per societats europees (ESCEO) suggereixen que els condroprotectors utilitzats en tractaments crònics —juntament amb el paracetamol— són el tractament de primera elecció per a l'OA, especialment en els casos de pacients grans amb comorbiditats, a fi d'evitar els problemes associats a l'ús d'AINE orals (recordem que hi ha altres alternatives d'eficàcia demostrada, com els AINE tòpics per a l'OA de genoll i/o de les mans amb símptomes lleus-moderats).^{7, 8, 20}

Les divergències entre les recomanacions anteriors es podrien explicar per la qualitat metodològica de l'elaboració més que per l'evidència en què es basen. Els assaigs clínics revisats mostren gran

heterogeneïtat de resultats. La revisió Cochrane publicada l'any 2015 va fer palès que els estudis amb més qualitat metodològica i amb finançament independent eren els que obtenien resultats més dolents. Per tant, la recomanació per utilitzar aquests fàrmacs no s'ha de fer basant-se en els resultats d'un únic estudi, sinó que ha d'estar justificada per tota l'evidència disponible. D'altra banda, la creença en la suposada (i publicitada) efectivitat com a modificadors del curs natural de la malaltia no pot ser l'argument per utilitzar-los per a l'OA, ja que són necessaris més estudis que confirmin

Malgrat tractar-se d'opcions terapèutiques aparentment segures, atesa la limitada evidència de benefici demostrada, considerem que els condroprotectors no s'han d'oferir als pacients amb OA, especialment a les persones grans polimedicaades. Hi ha estudis que demostren que l'increment de la complexitat terapèutica i del nombre de medicaments que aquest tipus de pacients pren s'associa a la disminució del compliment terapèutic i a un risc més alt de patir reaccions adverses i interaccions, fins i tot d'ingressos hospitalaris.²¹

El consum de SYSADOA ha disminuït a les Illes Balears, però encara continua essent considerable; econòmicament suposa un ús de recursos gens menyspreable, i per això considerem necessari

reflexionar sobre la importància que el Sistema Nacional de Salut deixi de finançar medicaments d'eficàcia clínica dubtosa i valori destinar aquests recursos a altres alternatives amb una evidència més gran de benefici.

Per tant, considerem que hi ha raons ètiques i evidència científica per no recomanar la prescripció de SYSADOA, per donar suport a la reavaluació periòdica del benefici clínic dels tractaments prescrits i per considerar una possible desprescripció.

Limitacions

Aquest article no consisteix en una revisió sistemàtica i presenta certes limitacions, entre les quals destacam haver utilitzat només articles indexats en PubMed i el criteri dels dos autors a l'hora de seleccionar les publicacions.

Fernando do Pazo, farmacèutic. Hospital Universitari Son Espases

✉ fernando.dopazo@ssib.es

Carmen Pata, farmacèutica. Àrea de Salut Eivissa - Formentera

✉ cpata@asef.es

Novembre 2018

Referències

- 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 [citad 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 [citad 14 nov. 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>.
- Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Benguria-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 [citad 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 març 2014 [citad 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 [citad 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, Jarranz 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 Musculoskeletal 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.

Annex. Selecció d'assaigs clínics controlats i aleatoritzats a Pubmed des de 2010

ACR: American College of Rheumatology. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. CS: sulfato de condroitina. EVA: escala visual analògica. FIHOA: *functional index for hand osteoarthritis*. GH: hidroclouru 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

Tí 2017. Assaig aleatoritzat, amb cegament simple i controlat fet a Espanya per avaluar per mitjà d'ecografia l'efecte del CS en la sinovitis de pacients amb OA de genoll

Inclusió: ≥ 40 anys, OA de genoll segons criteris de l'ACR, Kellgren & Lawrence grau 2-3 i presència d'inflamació o vessament articular en l'examen clínic

Exclusió: malaltia greu (insuficiència cardíaca descompensada, diabetis, fibromiàlgia, insuficiència renal, malaltia hepàtica o càncer), OA secundària i l'ús d'algun fàrmac que afectàs les variables examinades (per exemple, l'administració de corticoesteroides orals o intraarticulars, o qualsevol SYSADOA durant els tres mesos previs a la inclusió en l'estudi, o AINE durant el període d'un mes anterior a la inclusió)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 70 • Edat 70 ±10 anys • Dones (CS 74,3 %, paracetamol 74,3 %) • Kellgren & Lawrence grau 2: CS 22,9 %, paracetamol 17,1 % • Kellgren & Lawrence grau 3: CS 77,1 %, paracetamol 80,0 % • IL: CS 11,81 ±2,4, paracetamol 10,26 ±3,44 • Presència 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 • Rescat: tramadol fins a 112,5 mg cada 24 h
C	Paracetamol
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal d'eficàcia: canvi en la presència de la sinovitis (basal vs. sis mesos). • Nombre de pacients amb sinovitis després de sis mesos: 16 (80 %) amb paracetamol vs. 9 (34,61 %) amb CS; p=0,002 • En estratificar per la presència/absència de sinovitis basal: descens significatiu del nombre de pacients amb CS amb sinovitis inicial (reducció de 18 a 7 pacients [61,11 %]; p=0,001) i increment de sinovitis en grup amb paracetamol sense sinovitis inicial (sis nous casos [85,71 %]; p = 0,031) • Altres variables: EVA i IL • Sense diferències significatives en el dolor mesurat amb EVA ni en IL comparant ambdós grups de tractament
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Cegament simple • Anàlisi per protocol • Nombre reduït de pacients • Dels pacients inclosos inicialment, només 48 varen completar l'estudi: 26 amb CS (74,3 %) i 22 amb PCT (62,86 %). Elevat nombre de pèrdues, que poden esbiaixar els resultats i ens fan qüestionar la validesa de l'estudi

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 multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble, controlat amb placebo, fet a Espanya. L'objectiu va ser avaluar l'eficàcia de la teràpia combinada CS+GH en comparació amb el placebo després de sis mesos de tractament en pacients amb OA primària de genoll simptomàtic amb dolor moderat-greu

Inclusió: OA de genoll segons criteris de l'ACR, Kellgren & Lawrence de grau 2-3 i presència de dolor de genoll de moderat a greu definit com a puntuació en EVA entre 40 i 80 mm, en una escala de 100 mm durant la setmana de preinclusió. En els casos amb afectació bilateral del genoll només es va considerar el genoll més dolorós a l'inici de l'estudi. Exclusió: obesitat (IMC ≥ 35), afeccions artrítics concurrents o qualsevol malaltia coexistent que pogués impedir que l'estudi acabàs amb èxit

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 158 (intenció de tractar) • Edat: CS+GH: 67 ±8 anys, placebo 65 ±8 anys • Dones: CS+GH 81%, placebo 85 % • EVA: CS+GH 62,0 ±11,7, placebo 62,2 ±11,0 • WOMAC: CS+GH 52,0 ±15,3, placebo 52,7 ±11,9
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: reducció en la puntuació d'EVA (sis mesos vs. basal) • Variables secundàries: WOMAC, percentatge de pacients segons criteris OMERACT- OARSI 2004, ús de medicació de rescat (paracetamol en grams per dia), seguretat i tolerabilitat • La teràpia combinada CS+GH no és superior al placebo en la reducció del dolor (EVA) • En l'anàlisi per intenció de tractar el placebo va ser superior a la combinació; la reducció en EVA va ser de -20,5 ±2,4 mm (33 % de reducció) en els pacients que varen rebre placebo i de -11,86 ±2,4 mm (19 % de reducció) en el grup de tractament (diferència -8,7 mm P > 0,029) • En l'anàlisi per protocol no es varen trobar diferències en aquesta variable • Respecte de les variables secundàries, tampoc no es varen observar diferències entre ambdós grups
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Assignació aleatòria per blocs descrita • Expliquen el mètode utilitzat per ocultar l'assignació • Anàlisi per intenció de tractar i per protocol • La taxa d'abandonament a causa d'efectes adversos va ser més gran en el grup de teràpia combinada CS+GH, principalment per símptomes abdominals com ara diarrea, dolor abdominal superior i restreyniment • L'assaig es va aturar després de fer una anàlisi intermèdia preestablida amb 158 pacients (la meitat de la mida de mostra estimada)

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. Assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble fet a Bèlgica, a la República Txeca, a Itàlia, a Polònia i a Suïssa per avaluar l'eficàcia i seguretat de CS comparat amb celecoxib i amb placebo en pacients amb OA de genoll

Inclusió: ≥ 50 anys, OA de genoll segons criteris de l'ACR, dolor EVA ≥ 5 durant almenys tres mesos abans de la inclusió

Exclusió: escala Kellgren & Lawrence de 4, injecció intraarticular en els sis mesos previs, SYSADOA en els tres mesos previs, AINE en els darrers cinc dies, paracetamol en les darreres deu hores i criteris recollits en la guia EMA (altres malalties o tractaments que puguin modificar resultats)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 603 • Edat: CS 65,5 \pm8 anys, celecoxib 65,5 \pm7,8 anys, placebo 64,9 \pm8 anys • Dones: CS 78,4 %, celecoxib 80,4 %, placebo 74,1 % • Kellgren & Lawrence de grau 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 • Rescat: fins a 3 g de paracetamol per dia, excepte 10 hores abans de l'avaluació clínica .
C	Celecoxib
O	<p>Dues variables coprimàries: EVA i IL</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVA inicial i sis mesos: CS, 71,2 \pm0,8 i 28,6 \pm1,8, celecoxib 70 \pm0,8 i 30,5 \pm1,7, placebo 70,2 \pm0,8 i 36,8 \pm1,7 en els tres grups significatives respecte de l'inici i al cap de sis mesos diferències estadísticament significatives en comparació amb el placebo ($p=0,001$ CS i $p=0,009$ celecoxib) • IL inicial i sis mesos: CS 11,8 \pm0,2 i 7,1 \pm0,3, celecoxib 11,6 \pm0,2 i 7 \pm0,3, placebo 11,8 \pm0,2 i 8 \pm0,3 en els tres grups significatives respecte a l'inici i al cap de sis mesos diferències estadísticament significatives en comparació amb el placebo ($p=0,023$ CS i $p=0,015$ celecoxib)
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Disseny basat en les guia EMA • Anàlisi per intenció de tractar • No hi va haver diferències quant a la seguretat • Malgrat diferències al cap de sis mesos, destaca la reducció 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. Assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble fet al Canadà per avaluar la reducció de la pèrdua de volum de cartílag de CS comparat amb celecoxib per mitjà de ressonància magnètica quantitativa

Inclusió: ≥ 40 anys, OA de genoll segons criteris de l'ACR i signes i símptomes de sinovitis (calor, inflamació, vessament), Kellgren & Lawrence de grau 2-3, dolor caminant EVA ≥ 4 durant almenys un mes

Exclusió: altres malalties òssies o articulars, risc cardiovascular alt, cirurgia de menisc al genoll afectat, història d'úlcers gastrointestinal, ús de GH, CS i altres fàrmacs durant les dotze setmanes prèvies, injecció intraarticular d'àcid hialurònic en les vint-i-sis setmanes prèvies, ús de productes naturals (capsaicina, all...) en la setmana prèvia, i d'altres (al·lèrgies, embaràs...)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 194 • Edat: CS 61,4 ±9,3 anys, celecoxib 61,3 ±8,5 anys • Dones: 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 • Rescat: fins a 3 g de paracetamol per dia, excepte 48 hores abans de l'avaluació clínica
C	Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • No hi ha diferències en la reducció de volum en el compartiment lateral (variable principal): CS -4,1 ±3,1, celecoxib 4,4 ±3 (p=0,814) • No hi ha diferències en EVA: CS -24,38, celecoxib -26,12 (p=0,697) • No hi ha diferències en WOMAC: CS -38,88, celecoxib -49,31 (p=0,227)
(T)	24 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal: percentatge de pèrdua de volum de cartílag. Variables secundàries: EVA, WOMAC i qualitat de vida • Anàlisi per intenció de tractar modificada i per protocol • El celecoxib aconsegueix una reducció més ràpida en EVA i 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. Assaig clínic aleatoritzat amb cegament doble, de no-inferioritat, multicèntric, fet a França, Alemanya, Polònia i Espanya per avaluar el tractament amb CS+GH comparat el concelecoxib en pacients amb OA de genoll amb dolor greu

Inclusió: ≥ 40 anys, OA de genoll segons criteris de l'ACR, escala Kellgren & Lawrence de 2 o 3 i dolor greu (WOMAC ≥ 301; 0-500)

Exclusió: pacients amb condicions mèdiques que poguessin confondre l'avaluació de l'índex articular o malaltia concomitant que pogués impedir acabar l'assaig amb èxit (antecedents d'esdeveniments cardiovasculars o gastrointestinals)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 606 • Edat: 62,7 ±8,9 anys • Dones 83,9 % • WOMAC: 371,3 ±416 • Kellgren & Lawrence de grau 2-3, 27 pacients (62,6 %)
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 400 mg + GH 500 mg cada 8 h • Celecoxib: 200 mg cada 24 h • Rescat: fins a 3 g de paracetamol al dia excepte 48 hores abans de l'avaluació clínica
C	Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sense diferències significatives en dolor. WOMAC: CS+GH -185,7 (IC95 %: -200,3 a -171,1) i celecoxib -186,8 (IC95 %: -201,7 a -171,9) • Sense diferències significatives en EuroQoL-5D ni en el consum de medicació de rescat
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Protocol (n = 522; 86,1 %) • També es va fer una anàlisi per intenció de tractar (n = 568; 93,7 %) • Variable principal: disminució del dolor (WOMAC) al cap de sis mesos • Expliquen el mètode d'assignació a l'atzar i el de manteniment del cegament

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. Assaig clínic amb cegament doble aleatoritzat controlat amb placebo amb un seguiment de dos anys per determinar si els suplementes dietètics, GH i/o CS, redueixen l'estrenyiment de l'espai articular i el dolor entre les persones amb OA simptomàtica de genoll. Fet a centres d'atenció primària de Nova Galles del Sud (Austràlia)

Inclusió: 45-75 anys, dolor al genoll durant més de sis mesos, evidència d'estrenyiment del compartiment tibiofemoral medial però amb amplada de l'espai articular d'almenys 2 mm

Exclusió: tenir artritis reumatoide, substitucions bilaterals de genoll o diabetis no controlada, al·lèrgia al marisc, cirurgia de l'extremitat inferior en els darrers sis mesos, substitució de genoll l'any següent, injecció intraarticular per al dolor del genoll en els darrers tres mesos

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 605 (aleatoritzats) • Mitjana d'edat: 60 anys • Dones > 80 % (36 % obeses) • El 90 % varen complir criteris de diagnòstic d'artrosi de genoll de l'ACR • 50 % de malaltia radiològica
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"> • Sense diferències en el dolor de genoll ni en la millora de l'espai interarticular entre els grups comparat amb el placebo • Ajusten per diversos factors de confusió i obtenen resultats lleugerament significatius (tot i que de rellevància clínica dubtosa) a favor del tractament combinat (CS+GH) amb una reducció en l'estrenyiment de l'espai articular en comparació amb el placebo: 0,10 mm; [IC95 %] 0,002 mm a 0.20 mm, p. = 0,046
(T)	2 anys
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Els pacients varen completar diaris de set dies, que varen enviar cada dos mesos, sobre el dolor i sobre si feien exercici • Criteris de valoració principals: progressió de la malaltia i del dolor • La progressió de la malaltia es va avaluar determinant l'estrenyiment de l'espai articular tibiofemoral medial per mitjà de tres radiografies de genoll digitalitzades obtingudes anualment, i el dolor de genoll, per mitjà de l'escala 0 a 10 • Anàlisi per intenció de tractar • Els criteris secundaris de valoració varen ser el dolor i la funció física (WOMAC) i la qualitat de vida (qüestionari SF-12) • Taxa d'abandonament: 126 (21 %); 34 (6 %) per possibles esdeveniments relacionats amb la medicació

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. Estudi aleatoritzat fet a Turquia per avaluar l'eficàcia de GH sobre els símptomes i la pèrdua del cartílag comparada amb la teràpia amb exercicis en pacients amb OA de genoll

Inclusió: 45-70 anys, OA de genoll diagnosticada segons criteris clínics i radiogràfics de l'ACR, Kellgren & Lawrence de 2 o 3

Exclusió: malaltia de les articulacions del genoll diferent de l'OA, OA de maluc, afectació de les articulacions dels peus, malalties sistèmiques greus, vessament intraarticular, al·lèrgia al marisc, malalties neurològiques perifèriques o centrals, nivells de glucosa no controlats en pacients amb diabetis, teràpia física prèvia i injeccions intraarticulars de corticoides o àcid hialurònic en els darrers sis mesos

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 70 • Edat: GH 56,8 ±3,7 anys, programa d'exercicis 55,9 ±4,9 anys • Dones: GH 75 %, programa d'exercicis 83 % • IMC: GH 30,8 ± 5,3, programa d'exercicis 31,1 ±4,5 • Kellgren & Lawrence de grau 3: GH 33 %, programa d'exercicis 27 % • Sense diferències estadísticament significatives entre els diferents grups de tractament
I	<ul style="list-style-type: none"> • GH: 1.500 mg cada 24 h • Programa d'exercicis • No es va permetre utilitzar AINE ni analgèsics durant l'estudi
C	Programa d'exercicis
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sense diferències significatives entre ambdós grups en EVA (variable principal) ni en la puntuació de WOMAC • En avaluar el gruix del cartílag articular per ressonància magnètica només es va observar una millora en l'àrea del còndil femoral mitjà dels pacients que havien seguit un programa d'exercicis (p < 0,05)
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Assignació aleatòria descrita (sobres tancats i opacs) • Les avaluacions clíniques a l'inici i al cap de sis mesos de tractament les va fer un altre metge, que desconeixia l'assignació • Els pacients del grup d'exercicis varen seguir un programa a casa durant sis mesos. Els pacients varen ser instruïts i rebien telefonades setmanals per comprovar si seguien el programa • Criteri de valoració principal: dolor per mitjà d'EVA • Criteris secundaris: WOMAC (dolor, rigidesa i estat funcional) i canvis en el gruix del cartílag per mitjà de ressonància magnètica

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. Estudi aleatoritzat, amb cegament doble i simulació doble, controlat amb placebo multicèntric, fet a Bèlgica, França i Suïssa

Inclusió: > 45 anys, OA de genoll diagnosticat segons criteris clínics i radiogràfics de l'ACR. El genoll objectiu simptomàtic amb dolor \geq 40 en EVA de 0-100 i puntuació 7 en IL. Si ambdós genolls eren simptomàtics, el genoll objectiu va ser el genoll més simptomàtic

Exclusió: OA destructiva del genoll, justificant una cirurgia en els sis mesos següents, cirurgia d'articulació del genoll en els darrers tres mesos, artritis i artropaties metabòliques, malaltia de Paget, consum de SYSADOA (CS, GH, DC, àcid hialurònic) en els darrers tres mesos i corticoides en el darrer mes, amb malalties orgàniques greus (insuficiència cardíaca, insuficiència renal o hepàtica, discràsies sanguínies i infecció greu), malaltia psiquiàtrica que obstaculitzi el compliment del protocol, alcoholisme, embaràs o lactància

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 353 • Edat: 65,2 \pm9,9 anys • Homes: 125 (35,4 %) • IMC: 28,6 \pm5,3 • IL: 11,4 \pm3,0
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 1.200 mg en gel oral cada 24 h i placebo cada 8 h • CS: 400 mg cada 8 h i placebo en gel oral cada 24 h • Placebo en gel oral cada 24 h i placebo en càpsules cada 8 h • Rescat: permeten utilitzar paracetamol. Consum màxim de 4 g al dia, excepte 10 hores abans de cada visita
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Sense diferències significatives en IL entre CS 1.200 mg cada 24 h i CS 400 mgc cada 8 h • Diferències significatives entre CS 1.200 mg cada 24 h o CS 400 mg cada 8 h en comparació amb el placebo per disminuir el valor d'IL i d'EVA • No es varen observar diferències significatives quant a seguretat i tolerabilitat entre els tres grups
(T)	3 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Placebos idèntics en forma i aparença als fàrmacs de l'estudi • Expliquen el mètode d'aleatorització • Es va fer anàlisi per protocol i per intenció de tractar per a tots els pacients aleatoritzats • Criteri de valoració principal: IL • Criteris secundaris: EVA, compliment del tractament, esdeveniments 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. Estudi obert aleatoritzat controlat per avaluar eficàcia d'un programa d'exercici vs. exercici i tractament amb GH sobre la degradació de l'articulació i la simptomatologia

Inclusió: no s'hi especificuen criteris d'inclusió

Exclusió: malaltia inflamatòria, contraindicació al programa d'exercici, programes d'exercici durant els sis mesos previs, contractures, trauma previ, embaràs, deformitat estructural, indicació d'artroplàstia de genoll o maluc, presència d'una malaltia crònica

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 39 • Edat: exercici 57,1 ±1,3 anys, exercici i GH 57,7 ±1,4 anys • Dones 100 %
I	Programa d'exercici de 45 minuts tres dies per setmana durant dotze setmanes en tots els pacients i aleatoritzen a exercici i exercici + GH 1.500 mg cada 24 h
C	Programa d'exercici
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variables: WOMAC, test dels 6 minuts, qualitat de vida (qüestionari SF-36), proves d'imatge (ressonància magnètica), força muscular • No hi va haver diferències entre els grups i ambdós varen mostrar millores significatives quant al dolor, la incapacitat, l'estat funcional, la qualitat de vida i la depressió. Tampoc no hi va haver diferències entre grups en les proves d'imatge
(T)	12 setmanes
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • No hi ha criteris d'inclusió • n baixa • Durada curta • Comentari dels autors: "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. Estudi amb cegament doble controlat amb placebo per avaluar la correlació entre volum articular i simptomatologia en pacients amb OA de genoll tractats amb CS o placebo

Inclusió: 50-75 anys, OA de genoll segons criteris de l'ACR, EVA ≥ 3 , Kellgren & Lawrence de 2 o 3

Exclusió: OA de genoll secundari, cirurgia planejada, contraindicació a ressonància magnètica, tractament amb corticoides sistèmics durant el darrer mes, tractament amb corticoides o àcid hialurònic intraarticulars durant els darrers tres mesos

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 48 • Edat: 65 \pm8,2 anys • Dones 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"> • Visites al cap de 4, 12, 36 i 48 setmanes, en les quals es mesuren variables clíniques (dolor amb EVA, funcionalitat amb IL i medicació de rescat) • Proves d'imatge al cap de 24 setmanes (ressonància magnètica i radiografia) i al cap de 48 setmanes (ressonància magnètica) • No hi va haver diferències estadísticament significatives entre els grups en cap variable: <ul style="list-style-type: none"> ◇ Volum total (mm³): CS 13.536,7 \pm4.027,6 vs. placebo 13.704,7 \pm3.945,4 ◇ EVA: CS 6,8 \pm10,7 vs. placebo 10,2 \pm13,3 ◇ IL: CS 6,9 \pm4,3 vs. placebo 6,8 \pm4
(T)	12 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Estudi pilot, n baixa • No es va demostrar correlació entre els canvis en la ressonància magnètica i els símptomes • Tampoc no hi va haver diferències entre el consum de medicació de rescat • Finançat per 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. Estudi multicèntric, aleatoritzat, amb cegament doble i controlat amb placebo en pacients amb OA primària de genoll per avaluar l'efecte de CS sobre la pèrdua de volum del cartílag mesurat per mitjà de ressonància magnètica

Inclusió: 40-80 anys, OA de genoll primari (criteris clínics i radiològics de l'ACR), amb signes de sinovitis, Kellgren & Lawrence de 2 o 3, espai mitjà mínim en articulació de 2 mm mesurat per raigs X i EVA ≥ 4 (0-10) caminant

Exclusió: una altra malaltia reumàtica causant d'OA, contraindicacions o al·lèrgia a CS o ressonància magnètica, altres malalties cròniques greus (sida, càncer, malaltia renal)

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 69 • Edat: CS 59,7 \pm9,4 anys, placebo 64,9 \pm9,5 anys (p=0,025) • Dones 59,4 % • Excepte l'edat, sense diferències estadísticament significatives entre els diferents grups de tractament
I	<p>Dues fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cegament doble: primers sis mesos. CS 800 mg cada 24 h, placebo • Obert: del 6è mes al 12è tots els pacients varen rebre CS
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primària: volum del cartílag per mitjà de ressonància magnètica al cap de 6 i 12 mesos • Variables secundàries: dolor, WOMAC i qualitat de vida (qüestionari SF-36) al cap d'1 ½, 3, 6 i 12 mesos • El CS va reduir la pèrdua de volum de forma significativa al cap de 6 i 12 mesos, però no hi va haver diferències significatives en dolor, WOMAC o qualitat de vida en cap punt
(T)	6 mesos amb cegament doble + 6 mesos obert
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estudi pilot, n baixa • Durada adequada • La menor pèrdua de volum al cartílag no es va correlacionar amb una millora dels símptomes • No hi va haver diferències a la presa de paracetamol durant la fase del cegament doble • No hi va haver diferències en la presa d'AINE durant la fase oberta

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. Estudi amb cegament doble controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia d'un programa d'entrenament de dotze setmanes d'exercici juntament amb placebo, ibuprofèn o GH

Inclusió: 50-70 anys, OA de genoll tibiofemoral bilateral i Kellgren & Lawrence d'1 a 4

Exclusió: malaltia cardiovascular, càncer actiu, diabetis, malaltia renal o hepàtica, altres malalties reumàtiques, alcoholisme, obesitat (IMC > 35 Kg/m²), operacions prèvies de genoll

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll bilateral • n = 34 • Edat: 56,5 a 67,8 anys • Dones 62 % • Pes 80,8 ±2,6 kg • Cribratge 181 → exclouen: <ul style="list-style-type: none"> ◊ OA unilateral: 28 % ◊ Malaltia crònica: 22 % ◊ Operació prèvia: 19 % ◊ 70 anys o < 50 anys: 10 % ◊ Resta: 21 %
I	Programa d'exercici de 45 minuts tres vegades per setmana durant dotze setmanes en tots els pacients i aleatoritzen a GH 500 mg cada 8 h, ibuprofèn 600 mg cada 12 h i placebo
C	Ibuprofèn Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable principal (àrea muscular mesurada per mitjà de ressonància magnètica): sense diferència entre els tres grups. En altres de principals (força muscular isomètrica i dinàmica) es varen detectar diferències entre el placebo i els fàrmacs actius • Variables secundàries: EVA (0 a 10): GH vs. placebo va reduir 0,79 (IC 95 % 0,24-1,33) i ibuprofèn vs. placebo va reduir 0,82 (IC 95 % 0,23-1,42)
(T)	12 setmanes
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Ben dissenyat, tot i que exclouen molt en el cribratge per criteris de selecció → poca validesa externa • n molt baixa • L'objectiu principal no és clínic: capacitat d'exercici, massa muscular, exercicis de repetició

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. Estudi aleatoritzat amb cegament doble controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia de CS sobre la simptomatologia en OA de les mans

Inclusió: ≥ 40 anys, OA de les mans segons criteris de l'ACR, afectació d'almenys dues articulacions, almenys dos episodis de dolor durant els darrers dotze mesos, dolor per mitjà d'EVA ≥ 4 , funcionalitat per mitjà d'escala Functional Index for Hand OA (FIHOA) ≥ 6

Exclusió: malaltia inflamatòria de les articulacions, artritis sèptica, fractura prèvia de les articulacions afectades, presència d'una altra malaltia reumàtica, comorbiditat greu, injecció intraarticular o tractament amb SYSADOA durant els darrers tres mesos, tractament amb corticoides durant el darrer mes o cirurgia planejada

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de les mans • n = 162 • Edat: CS 63,9 \pm8,5 anys, placebo 63,0 \pm7,2 anys • Dones 54 % • EVA ≥ 4 • FIHOA ≥ 6 • 562 pacients en cribratge
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 800 mg cada 24 h • Placebo
C	Placebo
O	<ul style="list-style-type: none"> • Variable primària: EVA i FIHOA al cap d'1, 3 i 6 mesos • Diferències estadísticament significatives al cap de 6 mesos: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Reducció EVA: CS -20 \pm26 vs. placebo -11,3 \pm24; p = 0,016 ◊ Reducció FIHOA: CS -2,9 \pm5,3 vs. placebo -0,7 \pm4,8; p = 0,008
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusió per mitjà d'anuncis en diaris locals • Diferència estadísticament significativa però de petita magnitud (8,7 sobre 100 punts en EVA) • El CS va millorar la força per agafar i va disminuir la rigidesa matinal • No es varen detectar diferències en el consum 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. Assaig clínic amb cegament doble controlat amb placebo per avaluar l'eficàcia i seguretat de CS i GH tot sols o combinats, i també celecoxib i placebo en OA de genoll dolorós durant 24 mesos. Fet a nou centres dels Estats Units

Inclusió: ≥ 40 anys, OA de genoll diagnosticat almenys sis mesos abans, Kellgren & Lawrence de grau 2 o 3 i amplada de l'espai articular d'almenys 2 mm

P	<ul style="list-style-type: none"> • OA de genoll • n = 662 • Mitjana d'edat: gairebé 57 anys • Dones: 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 grau 2: placebo 61,1 %, GH 59,7 %, CS 66,7 %, CS+GH 51,9 %, celecoxib 62,0 % • Sense diferències estadísticament significatives entre els diferents grups de tractament
I	<ul style="list-style-type: none"> • CS: 400 mg cada 8 h • GH: 500 mg cada 8 h • CS: 400 mg + GH 500 mgc cada 8 h • Celecoxib: 200 mg cada 24 h • Placebo • Rescat: fins a 4 g de paracetamol per dia, excepte 24 hores abans de l'avaluació clínica
C	Placebo Celecoxib
O	<ul style="list-style-type: none"> • Reducció del 20 % en WOMAC al cap de 24 mesos • En comparació amb el placebo, no es varen trobar diferències estadísticament significatives • Les reaccions adverses varen ser similars entre els grups de tractament
(T)	6 mesos
Observacions	<ul style="list-style-type: none"> • Disseny amb placebo doble, emmascarament doble o <i>double-dummy</i> • No s'hi descriuen els criteris d'exclusió • No s'hi explica el mètode d'aleatorització • No s'hi expliquen els mètodes per ocultar l'assignació • El mètode per mantenir l'ençegament no està molt gaire ben explicat

<http://www.elcomprimido.com>



G CONSELLERIA
O SALUT
I SERVEI SALUT
B ILLES BALEARS

