

De la evidencia a la práctica clínica: manejo de la artrosis, II parte

S. Giménez Basallote, A. Gimeno Marqués, P. Panero Hidalgo y J.L. Casals Sánchez

Centro de Salud del Limonar de Málaga

INTRODUCCIÓN

En el abordaje de la artrosis es fundamental que la valoración de la bibliografía médica se haga aplicando el juicio clínico experto. Los ensayos clínicos aleatorios tienden a estudiar grupos homogéneos de pacientes, tanto en el estadio de la enfermedad como en la localización de la misma, en el caso de la artrosis. Es cierto que existen localizaciones con diferente incidencia según factores étnicos, sexo o con diferente importancia de factores hereditarios. Pero, en el momento actual, la artrosis es, al menos a grandes rasgos, una enfermedad con un proceso patogénico común, independientemente de su localización.

Los tipos de evidencia se adaptan de los datos de la *Agency for Health Care Policy and Research* de EE.UU. de Norteamérica¹, y los grados de recomendación, del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford² (anexo 1).

Factores ajenos al interés del clínico, como pueden ser la dificultad para la valoración radiográfica de determinada articulación, por ejemplo la acromioclavicular, y otros de trascendencia clínica como la prevalencia y el impacto sobre la calidad de vida, han hecho que los ensayos clínicos se concentren en determinadas articulaciones como manos, caderas y rodillas. Aunque la evidencia derivada de los ensayos clínicos sólo puede extrapolarse directamente a los pacientes incluíbles en dichos ensayos, cuando el juicio clínico consensuado sugiera extrapolar los resultados a otras poblaciones, se hará reseñando dicha circunstancia.

Hemos considerado que las preguntas de mayor relevancia en el manejo de la artrosis son las siguientes:

- 1) ¿Qué puede hacerse para prevenir la artrosis?
- 2) ¿Qué pruebas complementarias son útiles, en Atención Primaria, para el diagnóstico y el tratamiento de la artrosis?
- 3) ¿Qué fármacos han demostrado su utilidad en el tratamiento de la artrosis? Y más concretamente, ¿qué beneficio aportan los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa tipo 2 (COXIB)?, ¿cómo tratar la artrosis en pacientes con riesgo elevado?, ¿mejoran el pronóstico de la artrosis los fármacos de acción lenta (SYSADOA)?

PREVENCIÓN DE LA ARTROSIS

La evidencia sobre factores de riesgo en la artrosis es limitada, proveniente de estudios de cohortes y estudios casos-

controles, con posibles sesgos y, en ocasiones, resultados contradictorios. Se puede afirmar que existe un patrón hereditario, autosómico recesivo en varones y autosómico dominante en mujeres³, en la artrosis nodular de manos; que existe una predisposición a determinadas localizaciones de la artrosis en determinados trabajos con importantes cargas físicas⁴⁻⁶ y con la práctica de deportes profesionales asociados a lesiones deportivas⁷. En ausencia de lesiones, la evidencia sobre la relación entre práctica deportiva y artrosis es controvertida, no pudiendo extraerse conclusiones. Se ha encontrado evidencia de que la obesidad aumenta la incidencia de artrosis de manos, caderas y rodillas. En la artrosis de las articulaciones de carga la incidencia se relaciona con la masa corporal a la edad de 40 años con más fuerza que con la masa corporal al principio de la vejez^{4,8} (evidencia Ia para la obesidad y la artrosis de cadera y rodilla, evidencia Ia para la asociación entre obesidad y artrosis de manos). La relación entre el tabaquismo y la aparición de artrosis es controvertida: no pueden extraerse conclusiones. Factores como la obesidad en la edad avanzada o el alcoholismo se relacionan con una mayor sintomatología y con peores resultados del tratamiento, tanto médico como quirúrgico (grado de recomendación C).

Las lesiones en deportistas se relacionan con el tipo de deporte y con la presencia o no de lesiones previas. Para la población general, la existencia de una lesión en determinada articulación debe llevar a desaconsejar la práctica de deportes que supongan un elevado impacto sobre dicha articulación, sin hacernos perder de vista que el sedentarismo constituye un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, y que la falta de actividad física en ancianos empeora la sintomatología de la artrosis, y el grado de incapacidad⁹.

La utilidad de diferentes medidas de ortesis durante la práctica deportiva o la actividad laboral (rodilleras, cintas rotulianas, coderas, cinturones lumbares) tiene una evidencia limitada, que no permite generalizar su recomendación (grado de recomendación D).

No existe ninguna evidencia disponible sobre el uso de fármacos condroprotectores o suplementos dietéticos para prevenir la artrosis en personas sanas.

Teniendo en cuenta el beneficio global para el paciente, no deben limitarse las actividades de ocio de las personas

sanas, es más, debemos incentivar la práctica de ejercicio físico según las preferencias de las personas, junto con medidas para evitar la obesidad desde la infancia (grado de recomendación A). Las empresas deben seguir las medidas de seguridad laboral establecidas (grado de recomendación D). En caso de lesiones articulares debe evitarse la sobrecarga de las articulaciones afectas, recomendando otras actividades físicas (grado de recomendación C). No es necesario recomendar fármacos condroprotectores o suplementos dietéticos, aunque tampoco existe evidencia para proscribir el uso de estos.

Es importante incrementar la realización de ejercicio físico en pacientes tanto con patología de aparato locomotor como de otros sistemas, adaptando las recomendaciones a la situación del paciente, entre otros fines, con el de disminuir el dolor, mejorar la función y prevenir incapacidades y caídas (grado de recomendación A).

DIAGNÓSTICO DE LA ARTROSIS

En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico de la artrosis es clínico; sin embargo, puede ser aceptable la realización de radiografías de las articulaciones afectas si existen dudas diagnósticas o si se plantea la posibilidad de tratamiento quirúrgico (nivel de evidencia IV). Es innecesaria la realización de analíticas, salvo que existan dudas diagnósticas (nivel de evidencia IV).

En la artrosis de cadera y rodilla, donde suelen plantearse pocas dudas de diagnóstico diferencial, los criterios del *American College of Rheumatology* incluyen, entre los criterios diagnósticos, datos radiográficos y velocidad de sedimentación globular (VSG). Sin embargo dichos criterios deben considerarse especialmente con el fin de homogenizar a los sujetos participantes en ensayos clínicos. En cambio no se incluyen estos datos en la artrosis de mano, en la que la coexistencia ocasional de fenómenos inflamatorios sí obliga al diagnóstico diferencial.

En los últimos años se han estado desarrollando marcadores bioquímicos en suero o en líquido sinovial que podrían ser útiles en el diagnóstico de la artrosis. En el momento actual, su uso se limita a la investigación y no tienen utilidad en la clínica.

No suelen ser necesarias pruebas complementarias para el diagnóstico de la artrosis; en todo caso, si existen dudas diagnósticas o dificultades en el tratamiento, se pueden solicitar radiografía simple y analítica con hemograma, VSG y bioquímica renal y hepática (grado de recomendación D).

TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS

Existe un consenso sobre que las medidas higiénico-dietéticas son la primera medida en el tratamiento de la artrosis^{10,11}; así, es importante instaurar medidas que supongan una disminución en el impacto sobre las articulaciones sintomáticas (pérdida de peso para la artrosis de miembros inferiores, uso de instrumentos ergonómicos en artrosis de articulaciones de las manos, uso de calzado deportivo), conservando o incrementando el tono y la fuerza de los músculos periarticulares, y realizando ejercicios de sensibilidad propioceptiva¹².

Son múltiples las opciones terapéuticas farmacológicas para disminuir el dolor en la artrosis. El paracetamol, hasta 4 g al día, constituye la primera opción teniendo en cuenta la relación eficacia seguridad^{11,13-16} (nivel de evidencia Ia; grado de recomendación A). Sin embargo, es insuficiente en un porcentaje elevado de los pacientes que acuden a consulta médica, por lo que se pueden requerir diferentes combinaciones de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o analgésicos opioides para el control del dolor.

En el caso de personas con dolor crónico importante que no se controla con paracetamol o AINE, los opioides constituyen una elección correcta, solos o administrados con otros analgésicos¹³. Tanto el tramadol¹⁷ (nivel de evidencia Ib para la artrosis de cadera o rodilla, nivel IV en otras localizaciones) como el fentanilo transdérmico^{18,19} (nivel de evidencia Ia para la artrosis de cadera o rodilla, nivel IV en otras localizaciones) son opciones que han demostrado su utilidad en el control de la artrosis, con una buena relación eficacia/seguridad (grado de recomendación A).

El punto más controvertido, por existir diferentes enfoques en la bibliografía, es la utilización de AINE. Son fármacos eficaces, de acción rápida y fácil administración, sin riesgos de dependencia, lo que favorece la prescripción y utilización de los mismos. En casos de dolor moderado o grave, los AINE constituyen una elección más eficaz que el paracetamol²⁰ (nivel de evidencia Ib). No existen diferencias en cuanto a la eficacia de los diferentes AINE, aunque sí pueden existir diferencias individuales, que obligan a utilizar 2 ó 3 AINE diferentes antes de considerar que son ineficaces^{11,13} (nivel de evidencia Ia; grado de recomendación A). Los efectos secundarios son menos frecuentes que los de los opiáceos, pero pueden ser potencialmente más graves (hemorragia digestiva, perforación de úlcera gástrica, eventos trombóticos cardiovasculares, hipertensión arterial o dificultades en el manejo de la misma). La evidencia disponible obliga a considerar la instauración de un tratamiento con antiinflamatorios en la artrosis como una acción con un potencial riesgo para el paciente. Teniendo en cuenta que, probablemente, serán tratamientos a muy largo plazo, la edad del paciente y la comorbilidad que presentan frecuentemente debe adoptarse una estrategia para minimizar los riesgos. En este sentido la tasa de fallecimientos por efectos adversos gastrointestinales, en nuestro país, se sitúa entre 21,0 y 24,8 casos/millón de habitantes, o en 15,3 fallecimientos/100.000 usuarios de AINE²¹. Hasta un tercio de estos fallecimientos puede achacarse al uso de dosis bajas de AINE o ácido acetilsalicílico. El riesgo de complicaciones gastrointestinales es especialmente elevado a partir de los 65 años²¹.

Los AINE que inhiben selectivamente la isoenzima COX-2 de la ciclo-oxigenasa (COXIB) producen lesión gastrointestinal en una menor incidencia, aproximadamente un 50%^{22,23} (evidencia Ib).

En pacientes con riesgo gastrointestinal, sólo deberían utilizarse AINE si no hay otra opción, utilizando un AINE clásico junto con omeprazol o misoprostol²⁴, o un COXIB (celecoxib, etoricoxib). Incluso en aquellos casos de riesgo

muy elevado puede ser una opción el uso de un COXIB junto con omeprazol. Los COXIB citados no presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos que los AINE clásicos^{25,26} (evidencia Ia para celecoxib y Ib para etoricoxib). Debe tenerse en cuenta la posibilidad de efectos secundarios, pese a las medidas de prevención, controlando clínicamente y mediante un hemograma periódico al paciente, y que los AINE no han demostrado mejor control del dolor que los opiáceos, para aquellos pacientes con dolor grave.

En pacientes con artrosis, los SYSADOA (sulfato de glucosamina, diacereína y condroitín sulfato) han demostrado en varios ensayos clínicos su capacidad para disminuir el dolor con la misma eficacia que los AINE y con menos efectos secundarios (grado de recomendación A). Son más lentos en su acción, por lo que su administración debe ser diaria, independientemente de la sintomatología; no son eficaces como analgésicos “de rescate”, pero han demostrado que su eficacia persiste semanas después de interrumpir la administración.

Además, los SYSADOA han demostrado disminuir la progresión de la artrosis en determinadas localizaciones.

La diacereína ha demostrado disminuir la pérdida del espacio articular en pacientes con artrosis de cadera²⁷ (nivel de evidencia Ib). La evidencia sobre el alivio sintomático es controvertida²⁷⁻²⁹, sin que puedan extraerse conclusiones.

En estadios moderados de artrosis de rodilla, el uso de sulfato de glucosamina (1.500 mg/día) ha demostrado una mejora de la sintomatología, con una eficacia similar a los AINE y una menor incidencia de efectos secundarios³⁰⁻³³ (para la artrosis de rodilla nivel de evidencia Ia, para otras localizaciones nivel de evidencia IV). Igualmente ha mostrado un efecto positivo en la evolución de la artrosis, con aumento en el espacio articular y disminución en el porcentaje de pacientes con empeoramiento de los osteofitos, con respecto a placebo^{30,32} (evidencia Ib para la artrosis de rodilla, IV para otras localizaciones).

El condroitín sulfato también ha demostrado mejorar la sintomatología de la artrosis frente al placebo^{33,34}, así como ser igual de efectivo que el diclofenaco³⁵ (nivel de evidencia Ia para la artrosis de rodilla, IV en otras localizaciones). Igualmente ha demostrado frenar la progresión de la enfermedad³⁶ (nivel de evidencia Ib para la artrosis de rodilla, IV en otras articulaciones).

Un amplio ensayo clínico utilizando una combinación de sulfato de glucosamina (1.500 mg/día) más condroitín sulfato (1.200 mg/día) en pacientes con artrosis no encontró resultados significativos en la reducción del dolor en la artrosis de rodillas. Análisis post-hoc encontraron eficacia en el subgrupo de pacientes con dolor moderado o grave³⁷. La capacidad de modificar la evolución de la enfermedad sólo ha sido analizada en ensayos clínicos con muestras relativamente pequeñas, sin embargo, y aunque sea sólo tomando como base la consideración de su eficacia en el tratamiento de los síntomas y su perfil de seguridad, deben ser incluidos en el tratamiento de los pacientes con artrosis.

Tabla 1. Paciente con artrosis y dolor leve

Primer escalón del tratamiento	Perder peso; ejercicio físico adecuado
Segundo escalón	Paracetamol, 3-4 g/día
En agudizaciones	Asociar AINE*, o bien tramadol durante la agudización

*Considerar el riesgo del paciente para asociar inhibidores de la bomba de protones, misoprostol, o utilizar inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa tipo 2 (COXIB). AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 2. Paciente con artrosis y dolor moderado-grave

Primer escalón del tratamiento	Perder peso; ejercicio físico adecuado
Segundo escalón	Paracetamol, 3-4 g/día
Tercer escalón	AINE* durante unas semanas y asociar SYSADOA
Cuarto escalón	Asociar tramadol retard a dosis completas, o fentanilo transdérmico
En agudizaciones	Asociar AINE*, o bien aumentar la dosis de opioide durante la agudización

*Considerar el riesgo del paciente para asociar inhibidores de la bomba de protones, misoprostol, o utilizar inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa tipo 2 (COXIB). AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SYSADOA: fármacos de acción lenta.

Una pauta recomendable, bajo la evidencia que se deriva de la bibliografía existente (grado de recomendación A), y adaptada de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología³⁸, sería la que se especifica en las tablas 1 y 2.

Si no existe una respuesta adecuada al dolor y a la función ante el tratamiento conservador, debe considerarse la opción quirúrgica (osteotomía o artroplastia). Para valorar esta indicación son factores relevantes las características del paciente (edad, situación funcional y situación social), así como sus preferencias²⁴ (nivel de evidencia IV).

En resumen, dentro de las opciones terapéuticas, farmacológicas o no, del tratamiento de la artrosis, los COXIB constituyen una opción en pacientes con insuficiente respuesta a medidas físicas y analgésicos simples, con riesgo gastrointestinal elevado, sin suponer mayor riesgo de eventos cardiovasculares (nivel de evidencia Ib; grado de recomendación B).

Los SYSADOA son útiles como alternativa a los analgésicos y AINE en el tratamiento sintomático (nivel de evidencia Ia; grado de recomendación A). Existen datos, limitados, que indican su eficacia para frenar la progresión de la enfermedad, pero la evidencia existente es insuficiente tanto para generalizar su uso, como para seleccionar los pacientes que más se beneficiarían de su acción (nivel de evidencia Ib; grado de recomendación C).

PRINCIPALES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

De la revisión de la bibliografía médica surgen varias preguntas:

1) Con el fin de disminuir la prevalencia de la artrosis, la medida que mayor impacto puede tener es la dis-

minución de la obesidad, mejorando los hábitos dietéticos e incrementando la actividad física. Por otra parte, la actividad física es beneficiosa para el paciente con artrosis.

a) ¿Cómo podemos incrementar los hábitos de actividad física de nuestra población?

b) Y en el mismo sentido, ¿cómo disminuir la prevalencia de obesidad, desde la infancia, en nuestra población?

Son necesarios estudios de efectividad clínica, valorando el impacto de las diferentes medidas en condiciones de práctica real.

2) Son múltiples las opciones farmacológicas que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos; sin embargo existe un amplio campo de investigación en cuanto a la efectividad de estas opciones en condiciones de práctica real.

3) Probablemente, sólo desde Atención Primaria, con un seguimiento de nuestra población durante años, y conociendo la historia vital de nuestros pacientes, se pueda seguir a los individuos con artrosis para evaluar qué medidas y fármacos llevan a una disminución en la progresión de la artrosis, con medidas "tangibles", como situación laboral, días de incapacidad, necesidad de prótesis articulares y, en conjunto, calidad de vida e independencia funcional de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guideline No. 1 AHCPR Pub 92-0023. Rockville: The Agency; 1992. p. 107.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Cap. 6. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 1997.
- Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, Scott WW Jr, Reichle R, Plato CC, et al. Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1227-32.
- Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I): evidence of an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1998;128:179-89.
- Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20(3 Suppl 1):42-50.
- Coggon D, Kellingray S, Inskip H, Croft P, Campbell L, Cooper C. Osteoarthritis of the hip and occupational lifting. *Am J Epidemiol.* 1998;147:523-8.
- Neyret P, Donell ST, Dejour D, Dejour H. Partial meniscectomy and anterior cruciate ligament rupture in soccer players. A study with a minimum 20-year followup. *Am J Sports Med.* 1993;21:455-60.
- Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E. Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:151-5.
- McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:258-62.
- Paulino J, Paulino L. Estilo de vida y artrosis. En: Batle-Gualda E, Benito Ruiz P, Blanco García F, Martín Mola E, editores. Manual SER de la artrosis. Madrid: IMC; 2002. p. 347-54.
- Castaño A, Díaz JJ, Castro B. Artrosis. *Guías Clínicas* 2005;5 (4). (Acceso el 6/12/2006). Disponible en: <http://www.fisterra.com>
- Brandt KD. Artrosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* Madrid: Panamericana; 1999.
- García Aparicio A, Martín Mola E. Terapia farmacológica de la artrosis: Introducción. En: Batle-Gualda E, Benito Ruiz P, Blanco García F, Martín Mola E, editores. Manual SER de la artrosis. Madrid: IMC; 2002. p. 355-9.
- Pablos Álvarez JL. Analgésicos y AINE. En: Batle-Gualda, et al, editores. Manual SER de la artrosis. Madrid: IMC; 2002. p. 361-71.
- Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacologic therapy in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;27:755-70.
- Eccles M, Freemantle N, Mason J, for the North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. North of England Evidence Based Guideline Project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ.* 1998;317:526-30.
- Malone H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004;26:1774-82.
- Le Loët X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: an open, multicenter study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:31.
- Langford R. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1829-37.
- Altman RD; IAP Study Group. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: a six-day double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1999;42 Suppl 9:S403.
- Lanas A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. Estudio nacional sobre la mortalidad asociada al ingreso hospitalario por eventos gastrointestinales graves y relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1685-93.
- Silverstein F, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1247-55.
- Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1725-33.
- Guerado E, Aguiar F, Alonso P, Canca JC, Carrasco A, Casals JL, et al. Artroroplastia de cadera. Sevilla: Consejería de Salud de la Junta de Andalucía; 2003.
- White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99:91-8.
- Cannon CP, Curtis SP, Fitzgerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771-81.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesme M; ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluación de los efectos modificadores de la estructura de diacereína en la artrosis de cadera. ECHODIAH, un estudio controlado con placebo de 3 años de duración. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2539-47.
- Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005117.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial: The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2339-48.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Efectos a largo plazo del sulfato de glucosamina sobre la progresión de la artrosis: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo. *Lancet.* 2001;357:251-6.

31. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software; 2001.
32. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Empleo de sulfato de glucosamina y retraso de la progresión de artrosis de rodilla. Un estudio a 5 años, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Arch Intern Med. 2002;162: 2113-23.
33. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. Arch Intern Med. 2003;163:1514-22.
34. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. J Rheumatol. 2001;28:173-81.
35. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. J Rheumatol. 1996;23:1385-91.
36. Mathieu P. Radiological progression of internal femoro-tibial osteoarthritis in gonarthrosis. Chondroprotective effect of chondroitin sulfates ACS4-ACS6. Presse Med. 2002;31:1386-90.
37. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354:795-808.
38. Alegre de Miguel C, González Fernández MJ. SYSADOA. En: Batle-Gualda E, Benito Ruiz P, Blanco García F, Martín Mola E, editores. Manual SER de la artrosis. Madrid: IMC; 2002. p. 373-80.

Anexo 1

Niveles de evidencia

- | | |
|-----|---|
| Ia | Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados |
| Ib | Evidencia obtenida de, al menos, un ensayo clínico controlado aleatorizado |
| IIa | Evidencia obtenida de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar |
| IIb | Evidencia obtenida de estudios cuasi-experimentales bien diseñados |
| III | Evidencia obtenida de estudios descriptivos bien diseñados, no experimentales, estudios correlacionados y estudios de casos |
| IV | Evidencia obtenida de comité de expertos u opiniones y experiencias clínicas de autoridades de reconocido prestigio |

Grados de recomendación

- | | |
|---------|---|
| Grado A | Pruebas sólidas. Estudios, revisiones sistemáticas o GPC validadas, con resultados claros y homogéneos |
| Grado B | Pruebas suficientes, con al menos un estudio de muy buena calidad, o múltiples estudios con diseño aceptable que las sustenten |
| Grado C | Pruebas limitadas. Al menos un estudio con diseño aceptable |
| Grado D | Opinión de expertos basada en la investigación fisiopatológica o en principios básicos, sin pruebas basadas en estudios clínicos de diseño adecuado |

GPC: guía de práctica clínica.