

doi: 10.30827/ars.v62i3.16882

Artículos de revisión

## Desfinanciación de los condroprotectores: ¿Una laguna terapéutica?

### Underfunding of chondroprotectors: A therapeutic gap?

Francisco Javier Ferreira Alfaya<sup>1</sup>  0000-0002-6805-0608

<sup>1</sup>Farmacéutico en Institución Penitenciaria de Melilla, España

Máster en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada)

Máster en Nutrición Humana (Universidad de Granada)

---

#### Correspondencia

Francisco Javier Ferreira Alfaya  
ferre1605@gmail.com

---

**Received:** 22.11.2020

**Accepted:** 28.03.2021

**Published:** 21.06.2021

---

#### Financiación

Sin financiación

---

#### Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses

---

## Resumen

**Introducción:** El empleo de los condroprotectores se presentó como una estrategia mejor encaminada al tratamiento de la artrosis por su efecto modulador y mayor seguridad. Sin embargo, su empleo es discutido y serán retirados de la financiación por el Sistema Nacional de salud (SNS).

El objetivo fue revisar y comparar los condroprotectores en términos de eficacia (sobre dolor, función y estrechamiento articular), seguridad y rentabilidad en el manejo de la artrosis.

**Metodología:** Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron Medline y Scopus. Se revisó guía médica de la ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis), estudio epidemiológico de la Sociedad Española de Reumatología y fichas técnicas de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento.

**Resultados:** Se identificaron un total de 152 artículos con los algoritmos de búsqueda utilizados y los criterios de inclusión/exclusión aplicados. Después de leer títulos y resúmenes, 79 fueron excluidos porque no adecuarse a la calidad metodológica requerida o tratar otras aplicaciones diferentes a la artrosis. Tras la lectura íntegra del resto de artículos, se seleccionaron 36 artículos que se adaptaban al objetivo de este trabajo.

**Conclusiones:** Los ensayos clínicos que evaluaron la diacereína y el condroitín sulfato tuvieron diseños muy variables que podrían justificar la variabilidad de los resultados obtenidos. Con la desfinanciación de estos fármacos por el SNS, el ahorro esperado podría revertirse por el empleo de recursos sanitarios más costosos en el futuro dado el enfoque a corto plazo de las terapias permanentes.

---

**Palabras clave:** Artrosis; diacereína; glucosamina; condroitina; “costes de medicamentos”.

## Abstract

**Introduction:** The use of chondroprotectives was presented as a better strategy aimed at the treatment of osteoarthritis due to its attributed chondromodulatory effect and greater safety. However, their use is disputed.

The aim of the present work was to review and compare the chondroprotectives in terms of efficacy (on pain, function and joint narrowing), safety and economic profitability in the management of osteoarthritis.

**Methodology:** A bibliographic search of the literature published has been carried out. The databases used were Medline and Scopus. The medical guide of the ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis), the epidemiological study of the Spanish Society of Rheumatology and the technical sheets of medicines of the Spanish Agency of Medicines were reviewed.

**Results:** A total of 152 articles were identified with the search algorithms used and the inclusion/exclusion criteria applied. After having read titles and abstracts, 79 were excluded because they did not conform to the required methodological quality or to treat other applications other than osteoarthritis. After reading the rest of the articles in their entirety, 36 articles were finally selected that were adapted to the objective of this work.

**Conclusions:** The clinical trials that evaluated diacerein and chondroitin sulfate had highly variable designs that could justify the variability of the results obtained. With the underfunding of these drugs by the SNS, the expected savings could be reversed by the use of more expensive healthcare resources in the future given the short-term focus of permanent therapies.

---

**Keywords:** Osteoarthritis; diacerein; glucosamine; chondroitin; drug costs

## Puntos clave

- La artrosis es la principal causa de discapacidad, afecta aproximadamente al 10% de la población mundial mayor de 60 años.
- El conjunto de los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de los SYSADOA no alcanzó una evidencia unánime y su empleo sigue siendo discutido.
- A diferencia de los AINE y el paracetamol, a los SYSADOA se les atribuye un efecto modificador estructural sobre la articulación, cuyos efectos permanecen tras interrupción del tratamiento.
- Los SYSADOA tratan de dar respuesta cuando el empleo prolongado de paracetamol o AINE no es posible.

## Introducción

La artrosis es una enfermedad degenerativa que afecta tanto a las articulaciones como a tejidos circundantes<sup>(1-4)</sup> y sus consecuencias clínicas consisten en dolor articular, movimiento restringido con crepitación<sup>(5)</sup>. Actualmente supone un desafío para el Sistema Nacional de Salud (SNS), pues su carga está aumentando y se espera que esta tendencia continúe con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población<sup>(6)</sup>. Es la principal causa de discapacidad del mundo, afectando aproximadamente al 10% de la población mundial mayor de 60 años<sup>(1,2)</sup>. Según la Sociedad Española de Reumatología (SER), en nuestro país la prevalencia de artrosis en población mayor de 40 años es de 13,83% en rodilla, 15,52% en región lumbar, 10,10% en cervical, 7,73% en manos y 5,13% en cadera<sup>(7)</sup>.

Las características de la enfermedad y del paciente con artrosis, habitualmente de edad avanzada, polimedicados y con patologías concomitantes, ponen en relieve la necesidad de poder aplicar tratamientos más fácilmente tolerados a largo plazo en fases no agudas de la enfermedad<sup>(2-4,8-12)</sup> y que aporten modificaciones estructurales sobre la degeneración del cartílago<sup>(1,4,8,13)</sup>.

Los principales objetivos de la terapia farmacológica de la artrosis son reducir el dolor, minimizar la discapacidad y por último evitar la cirugía. El manejo tradicional de esta enfermedad se basa en tratamiento de acción rápida que sólo mejoran la tolerancia a la actividad funcional y reducen el dolor temporalmente como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol<sup>(2,8,14)</sup>, pero que con frecuencia tienen un desenlace negativo<sup>(1)</sup> sin efectos que mitiguen la progresión del estrechamiento articular causante de dolor, derrame e incapacidad funcional<sup>(8,15,16)</sup>.

Los fármacos de acción lenta o SYSADOA (Symptomatic Slow Action Drug for Osteoarthritis) se presentaron como una alternativa encaminada a su manejo a largo plazo, al frenar la pérdida de cartílago ejerciendo un efecto modificador estructural<sup>(2)</sup>. Deben su acción condroprotectora a actividades reguladoras sobre el metabolismo del condrocito y antiinflamatorias en la membrana sinovial con efectos protectores en la remodelación de hueso subcondral<sup>(1,8,17,18)</sup>. La guía clínica de la ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) sitúa a los SYSADOA como tratamientos de primera línea de tratamiento farmacológico en pacientes con artrosis sintomática de rodilla<sup>(9)</sup>.

El Condroitín Sulfato (CS) es componente principal de la matriz extracelular del cartílago. Participa en la homeostasis del hueso subcondral, con actividad antiinflamatoria sobre el factor NfκB, disminuye la actividad catabólica de los condrocitos por inhibición de las enzimas proteolíticas como la colagenasa, elastasa o fosfolipasa y promueve la síntesis de proteoglicanos y de ácido hialurónico endógeno<sup>(10,19)</sup>. La diacérina inhibe la degradación del cartílago por diferentes vías, su principal acción farmacológica es la inhibición de la producción de interleuquina-1, estrechamente relacionada con la actividad colagenolítica<sup>(2,5,8,20)</sup>, también participa en la inhibición de enzimas colagenasa y estromelina<sup>(17)</sup>. Estudios *in vitro* de células con condrocitos, sinoviocitos y células de hueso subcondral la glucosamina y el CS exhibieron su capacidad para aumentar la síntesis de colágeno y reducir la síntesis de mediadores proinflamatorios y proteasas, mejorando el equilibrio anabólico/catabólico en la matriz del cartílago extracelular<sup>(21)</sup>.

Debido a la disparidad obtenida en los resultados de los estudios clínicos que evaluaron este grupo, su empleo en el manejo de la artrosis es discutido y se ha decidido su exclusión de la financiación por el SNS. El objetivo de este trabajo es revisar y comparar los SYSADOA en términos de eficacia (sobre el dolor, capacidad funcional y estrechamiento articular), seguridad y rentabilidad.

## Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en paralelo de la literatura publicada entre el 2 y el 23 de noviembre de 2020. Las bases de datos consultadas fueron Scopus y Medline a través de Pubmed. En la estrategia de búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: “osteoarthritis”, “diacerein”, “chondroitin”, “glucosamine” y “drug costs” en títulos y resúmenes. Se incluyeron metanálisis y ensayos clínicos, se aplicaron criterios de inclusión que garantizaran una adecuada calidad metodológica: estudios aleatorizados, tamaño de muestra no inferior a 50, declaración explícita del sistema de asignación al azar, definidos como doble ciego, que investigaron CS, diacereína o la glucosamina con documentación de las pérdidas de seguimientos o abandonos, con una duración mínima de los ensayos de 6 meses al tratarse de fármacos moduladores de acción lenta y que incluyeran como resultados coprimarios medidas para el dolor, función o pruebas radiológicas. Fueron excluidos los estudios que trataban sobre experimentación animal y no se aplicaron restricciones por idioma o fecha de publicación. También se revisó la guía clínica de la ESCEO y la SER, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

## Resultados

### Eficacia

#### Diacereína

Se detectaron tres metanálisis que valoraron la eficacia de la diacereína en el manejo de la artrosis. Rintelen et al.<sup>(11)</sup> concluyeron que la diacereína fue superior al placebo e igualmente eficaz que los AINE durante el tratamiento, pero los beneficios obtenidos con el SYSADOA permanecieron hasta 3 meses después de la última dosis. En contraste, Fidelix et al.<sup>(12)</sup> otorgaron una evidencia baja-moderada para la diacereína respecto al placebo, con efectos sobre la capacidad funcional no significativos estimados mediante Índice de Lequesne (IL) ( $p>0,01$ ) y mínimos en la reducción de dolor medidos con Escala Visual Analógica (EVA) (0-100 mm con resultado medio de -5,16 mm a favor de la diacereína). Respecto a su efecto sobre el estrechamiento articular se obtuvieron resultados cuestionables únicamente vinculados a la articulación de la cadera. Se destacó que la mayoría de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) contenidos tuvieron calidad baja, fueron incompletos y con riesgos de sesgo en el 80% de los estudios, que además fueron muy heterogéneos ( $I^2=84$ ). Por ejemplo, los estudios con mayor número de participantes detectaron una respuesta más leve para la diacereína respecto al placebo en reducción de dolor y sin efectos positivos para la función. Mientras Bartels et al.<sup>(5)</sup>, destacó un elevado índice de inconsistencia ( $I^2=56\%$ ) respecto a reducción de dolor. La eficacia se calculó con la diferencia de medias estandarizadas de Hedges resultando favorable a la diacereína en dolor ( $p=0,003$ ) y para la función ( $p=0,01$ ), pero pudo relacionarse con la heterogeneidad de los ECAs estudiados.

Nguyen et al.<sup>(15)</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico que comparó la diacereína con AINE (tenoxicam) tanto en monoterapia como en administración conjunta en pacientes con artrosis de cadera. El AINE y el SYSADOA mostraron superioridad respecto al placebo, con eficacia equiparable, tanto para el dolor (EVA) como en capacidad funcional (LI) y no se observó sinergia ni interacción cuando ambos fármacos se administraron de forma concomitante.

Zheng et al.<sup>(22)</sup> compararon la diacereína con diclofenaco en pacientes con artrosis de rodilla durante 17 semanas. En ambos grupos se observó mejoría en medidas de resultado primarias: escala EVA y magnitud de dolor al caminar 20 metros. En cambio, en el grupo del AINE empeoraron los resultados en sensibilidad a la palpación, subescalas de WOMAC, cuestionario de calidad de vida SF-36 y dolor tras

caminar 20 metros al interrumpir el tratamiento 4 semanas. Se evidenció que la diacereína puede ser tan eficaz como el AINE, con la ventaja de permanecer sus efectos tras retirar el SYSADOA.

Louthrenoo et al.<sup>(23)</sup> también compararon la eficacia de la diacereína respecto a AINE (piroxicam). En 16 semanas de tratamiento, el dolor disminuyó de modo similar en ambos grupos. Sin embargo, tras un periodo de observación sin tratamiento de 8 semanas, 21 pacientes abandonaron el estudio, pues al suspender el tratamiento el dolor aumento de forma considerable en el grupo del AINE mientras que la mejoría clínica, medida en la subescala de WOMAC para el dolor persistió en el grupo tratado con diacereína.

Singh et al.<sup>(24)</sup> dividieron al azar participantes con artrosis de rodilla para recibir 3 meses diclofenaco con diacereína o diclofenaco con placebo. Tras una primera semana sin tratamiento, el periodo de seguimiento se prolongó un mes para estudiar el efecto residual de la diacereína. Se mostró un efecto sinérgico del SYSADOA con el AINE tanto en dolor (EVA) como en la función articular (subescala WOMAC) respecto al diclofenaco en monoterapia junto con la permanencia de los efectos que caracteriza a los SYADOAs.

Respecto a su efecto modificador estructural, el estudio ECHODIAH<sup>(25,26)</sup> evaluó la capacidad de la diacereína para retrasar el estrechamiento del espacio articular en pacientes con artrosis de cadera cuantificado mediante radiografías anuales. La tasa de estrechamiento en el espacio articular fue significativamente menor en el grupo tratado con diacereína (0,19 mm/año) respecto al placebo (0,23 mm/año) ( $p=0,042$ ). Además, el porcentaje de pacientes con una pérdida severa del espacio articular (de al menos 0,5 mm) fue significativamente menor con el SYSADOA ( $p=0,007$ ) pero no se acompañó de mejoría clínica para el dolor (EVA) ni la funcionalidad de la articulación (IL)<sup>(25)</sup>. Por otra parte, un estudio *post hoc* tuvo en cuenta el consumo de analgésicos siendo mayor en el grupo tratado con placebo<sup>(27)</sup>.

Pham et al.<sup>(28)</sup> compararon la eficacia del ácido hialurónico (AH), la diacereína y el placebo en tratamiento de artrosis de rodilla durante 1 año. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: Inyecciones intraarticulares de AH y placebo oral, inyecciones intraarticulares de solución salina y diacereína o inyecciones intraarticulares de solución salina y placebo oral. Como resultado, se experimentó una mejoría clínica relevante similar en todos los grupos para el dolor mediante EVA y función (Índice Kellgren and Lawrence (KL)) y las evoluciones en espacio articular de la rodilla tampoco fueron significativamente diferentes en los tres grupos, siendo el porcentaje de pacientes con una progresión media superior a 0,5 mm 17,7%, 18,9% y 20,3% ( $p=0,90$ ), en los grupos de AH, diacereína y placebo respectivamente.

El efecto de la diacereína sobre el estrechamiento articular sólo ha podido ser demostrado en la artrosis de cadera por el estudio ECHODIAH y Pham et. al, y en ambos casos su trascendencia clínica ha sido cuestionable, con una modesta correlación entre el efecto modificador estructural detectado y el dolor o desenlaces en cirugías de reemplazo articular<sup>(1)</sup>.

En 3 ensayos contenidos en este trabajo (Pham, ECHODIAH y Shin) la diacereína no tuvo mayor reducción de dolor respecto al placebo, estimado en EVA, desde el punto de partida, en cambio, en otros 3 (Nguyen, Pavelka y Singh) la diacereína mejoró los resultados para el dolor (EVA) respecto al placebo. Por otro lado, exhibió resultados equiparables a AINE en estudios de no inferioridad (Louthrenoo, Zheng y Nguyen), para piroxicam, diclofenaco y tenoxicam respectivamente. Además, (Pavelka, Zheng, Louthrenoo y Singh) coincidieron en la permanencia de los beneficios clínicos obtenidos hasta 3 meses después de la última toma de diacereína.

### Combinación de Glucosamina y CS

Hochberg et al.<sup>(29)</sup> observaron en el estudio MOVES una eficacia comparable entre el celecoxib y la combinación de glucosamina y CS para el dolor, rigidez y limitación funcional en pacientes con artrosis dolorosa de rodilla. La disminución de dolor, estimada mediante subescala de WOMAC, fue de 50,1% en el grupo de los SYSADOAs y del 50,2% en el grupo del celecoxib ( $p=0,92$ ). Además, en ambos grupos se obtuvieron resultados equiparables en resultados secundarios (medicación de rescate, subescalas de función y de rigidez o EVA).

Dos metanálisis recientes coincidieron en los efectos positivos de la glucosamina y el CS: Simental-Mendía et al.<sup>(30)</sup> hallaron una reducción significativa en el dolor estimado mediante EVA para el CS y de la glucosamina respecto al placebo en pacientes con artrosis de rodilla, de ( $p < 0,00001$ ) y ( $p = 0,04$ ) respectivamente, sin efecto adicional con la combinación de ambos ( $p = 0,95$ ). Por otro lado, Zhu et al.<sup>(31)</sup> concluyeron que el CS mejoró los síntomas relacionados con el dolor y la función, en cambio, la glucosamina únicamente mostró un beneficio significativo respecto a la rigidez en comparación con el placebo.

No obstante, Wandel et al.<sup>(32)</sup> evaluaron el CS y la glucosamina para la reducción de dolor y evolución del ancho mínimo en espacio articular en artrosis de cadera o rodilla en un metanálisis de 10 ECAs con un mínimo 200 pacientes como criterio de inclusión y un total de 3803. En EVA de 10 cm, la diferencia media de la intensidad de dolor comparada con placebo fue de -0,3 cm para el CS, -0,4 cm para la glucosamina y de -0,5 cm para la combinación de ambos. Las diferencias sobre el ancho mínimo del espacio articular fueron mínimas. Según este estudio, los SYSADOA no mostraron ser eficaces en reducción de dolor ni mostraron efecto sobre el estrechamiento del espacio articular.

## CS

El estudio MOSAIC<sup>(33)</sup> mostró mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) la capacidad modificadora estructural del CS frente a celecoxib frenando la pérdida de volumen del cartílago a largo plazo. Se obtuvieron diferencias significativas con el grupo de celecoxib tras los 24 meses en el compartimento ( $p = 0,018$ ) y cóndilo medial ( $p = 0,008$ ) para el grupo tratado con CS y ambos grupos experimentaron mejoría clínica cuantificada en escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis).

Raynauld et al.<sup>(34)</sup> investigaron qué regiones de interés de la curvatura ósea basal estaban mejor asociadas con la reducción de la pérdida de volumen del cartílago y comprobaron si su evolución a los 2 años estaban correlacionados con el efecto condroprotector del CS, para ello se realizaron mediciones basales y a los 2 años mediante RMN para evaluar la curvatura ósea. En pacientes con hueso más aplastado el CS demostró efecto protector del cartílago en comparación con celecoxib en el compartimento medial ( $p = 0,037$ ), el cóndilo y la meseta central ( $P \leq 0,030$ ).

El estudio CONCEPT<sup>(35)</sup> ratificó con los resultados derivados de estudio MOSAIC respecto a las propiedades condroprotectoras del CS, siendo superior a placebo y equiparable a celecoxib en valoraciones de función (LI) y dolor (EVA) en manejo de artrosis de rodilla. Además, fue el primer ensayo que siguió las recomendaciones de la EMA en un intento de estandarizar protocolos<sup>(36)</sup> incorporando un grupo placebo y un grupo control tratado con celecoxib como requerimiento de validez externa, ante la inconsistencia de estudios previos. Tanto CS como celecoxib mostraron una mejoría significativa en EVA ( $p = 0,001$  para CS y  $p = 0,009$  para celecoxib) y LI ( $p = 0,023$  para CS y  $p = 0,015$  para celecoxib) respecto al placebo a los 6 meses.

Morita et al.<sup>(19)</sup> realizaron un estudio clínico de comparación de dosis de CS en pacientes con artrosis de rodilla con grado de dolor de 2-3 en la puntuación (KL). Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 260 mg/día o 1560 mg/día y la función (LI) y dolor (EVA) fueron comparadas cada 3 meses. El grupo de dosis elevada obtuvo mejores resultados en la reducción de dolor, especialmente en aquellos pacientes con mayor puntuación KL al inicio, pero no se encontraron diferencias significativas en la función articular. Sin embargo, el reducido número de pacientes fue una limitación importante.

## Glucosamina

Reginster et al.<sup>(14)</sup> evaluaron en un ECA controlado con placebo de 212 pacientes con artrosis de rodilla los efectos a largo plazo de 1500 mg/día de sulfato de glucosamina. Se midieron el ancho medio del espacio articular en compartimento medial de la articulación tibiofemoral y el ancho mínimo del espacio articular mediante radiografías en el inicio del estudio, en el primer y en el tercer año, también se valoró la evolución clínica mediante escalas de WOMAC. Como resultado, los pacientes que recibieron el placebo tuvieron un estrechamiento medio de 0,31 mm, mientras en el grupo tratado con glucosamina no se apreció una pérdida media significativa en el espacio articular siendo solo de 0,06 mm

( $p=0,038$ ). Respecto a las puntuaciones de WOMAC, reflejaron un ligero empeoramiento de los síntomas en el grupo tratado con placebo en comparación al de la glucosamina.

Pavelka et al.<sup>(37)</sup> corroboraron el efecto modificador estructural de la glucosamina en pacientes con artrosis de rodilla en otro ECA controlado con placebo, siendo la principal medida de resultado el espacio intraarticular en compartimento medial tibiofemoral, cuantificado mediante imagen radiológica. Al finalizar el estudio, el grupo placebo experimentó un estrechamiento articular medio de 0,19 mm, en cambio, en el grupo tratado con glucosamina sólo fue de 0,04 tras 3 años de seguimiento, obteniendo una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0,001$ ). Además, menos pacientes tratados con SYSADOA experimentaron estrechamientos superiores a 5 mm: 5% respecto a 14% en grupo placebo ( $p=0,05$ ).

Los diseños de los ensayos han diferido mucho entre sí: criterios de inclusión/exclusión, medidas de resultado, duración de estudio y calidad del producto<sup>(3,5,35)</sup>. Entre los ECAs que compararon SYSADOA con AINE (Zheng, Louthrenoo, MOSAIC, Nguyen, CONCEPT y MOVES), sólo los tres últimos incluyeron grupo placebo, siendo una debilidad destacable en mencionados estudios.

A excepción de los estudios (ECHODIAH, Pavelka et al. y Reginster et al.) de 3 años, MOSAIC- Raynauld et al. de 2 años y el realizado por Pham et al de 1 año, los ECAs fueron de corta duración, especialmente para fármacos de acción lenta, y en muchos de ellos el tamaño de muestra fue pequeño<sup>(1,2,5,19)</sup> y sólo de Shin et al. estudiaron la eficacia sobre artrosis de la mano<sup>(20)</sup>.

El predominio de medidas de resultado subjetivas han supuesto una debilidad en los ECAs que evaluaron los SYSADOAs<sup>(2)</sup>, se han puesto en marcha estrategias para objetivar respuesta: Monfort et al.<sup>(38)</sup> aplicaron resonancia magnética funcional para estudiar los efectos de CS sobre la respuesta cerebral ante la estimulación dolorosa en pacientes con artrosis de rodilla y demostrando resultados consistentes para la regeneración de condrocitos inducida por el SYSADOA, variaciones en curvatura ósea con RMN<sup>(34)</sup> o cuantificación marcadores en suero, como la leptina o la adiposina, relacionados con la actividad colagenolítica<sup>(13)</sup>. Por último, en el CS y la glucosamina, existen diferencias notables en la calidad del producto derivadas de su origen y procesado, al tratarse de productos de origen animal, ensayos que contaron presentaciones de calidad nutracéutica, con diferente concentración y pureza<sup>(39-41)</sup>, pero que fueron incorporados a revisiones sistemáticas y metanálisis contribuyeron a la falta de confianza depositada en ellos.

**Tabla 1.** Resumen de ECAs detectados en la búsqueda que evaluaron la eficacia del empleo de SYSADOAs en el manejo de la artrosis.

Referencia, año	Tipo de estudio	Muestra	Duración	SYSADOA	Control	Medidas de resultado 1º	Conclusiones
ECAs que estudiaron el CS							
MOSAIC, 2016 <sup>(33)</sup>	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación	194	24 meses	CS	Celecoxib	Pérdida de volumen de cartílago en cóndilo femoral y meseta tibial de rodilla (RMN).	Modificación estructural en cóndilo medial con CS. Efectos equiparables para dolor y función entre SYSADOA y AINE.
CONCEPT, 2017 <sup>(35)</sup>	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	604	6 meses	CS	Celecoxib Placebo	EVA IL	CS superior al placebo y similar a celecoxib en artrosis de rodilla.

Referencia, año	Tipo de estudio	Muestra	Duración	SYSADOA	Control	Medidas de resultado 1°	Conclusiones
Raynauld et al., 2017 <sup>(34)</sup>	Aleatorizado, doble ciego, doble simulación	120	24 meses	CS	Celecoxib	Pérdida de volumen de cartílago en cóndilo femoral y meseta tibial de rodilla (RMN).	Mediciones en curvatura ósea se correlacionaron con el efecto protector de CS.
Morita et al., 2018 <sup>(19)</sup>	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	73	12 meses	CS (dosis alta)	CS (dosis baja)	EVA IL	CS fue útil en reducción de dolor en pacientes elevados índices de dolor al inicio del estudio.
ECAs que estudiaron la diacereína							
Nguyen et al., 1994 <sup>(15)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	288	2 meses	Diacereína	Tenoxicam Placebo	EVA IL	AINE y SYSADOA con eficacia equiparable y superiores al placebo.
ECHODIAH, 2001 <sup>(25,26)</sup>	Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	507	3 años	Diacereína	Placebo	Ancho mínimo en espacio articular de la cadera	Diacereína a largo plazo ralentiza el estrechamiento articular de cadera por artrosis.
Zheng et al., 2006 <sup>(22)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	223	1 semana sin tratamiento + 3 meses con tratamiento + 1 mes sin tratamiento	Diacereína	Diclofenaco	EVA Dolor al caminar 20 m	SYSADOA tan eficaz como el AINE. Además, la diacereína exhibió la permanencia de sus efectos tras 4 semanas sin tratamiento.
Louthrenoo et al., 2007 <sup>(23)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	171	1 semana sin tratamiento + 4 meses con tratamiento + 2 meses sin tratamiento	Diacereína	Piroxicam	Subescala WOMAC (dolor)	AINE y SYSADOA igualmente eficaces durante administración, la diacereína mostró permanencia tras 8 semanas sin tratamiento.
Singh et al., 2012 <sup>(24)</sup>	Aleatorizado, prospectivo, doble ciego	84	1 semana sin tratamiento + 3 meses con tratamiento	Diacereína	Placebo	EVA	Efecto sinérgico de administración conjunta de AINE + SYSADOA. Efecto permanente tras interrumpir diacereína.



Referencia, año	Tipo de estudio	Muestra	Duración	SYSADOA	Control	Medidas de resultado 1º	Conclusiones
Pham et al., 2004 <sup>(28)</sup>	Prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	301	12 meses	Diacereína	Ácido Hialurónico Placebo	Ancho mínimo en espacio articular de la rodilla.	No hubo diferencias significativas en los 3 grupos para dolor (EVA) función (KL) o estructural.
Pavelka et al., 2016 <sup>(6)</sup>	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	168	1 semana sin tratamiento + 3 meses de tratamiento + 3 meses sin tratamiento	Diacereína	Placebo	Dolor (WOMAC) 2 meses tras interrumpir tratamiento.	Efecto significativamente beneficioso de la diacereína permanente 2 meses después de finalizar tratamiento.
Shin et al., 2013 <sup>(20)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	86	3 meses	Diacereína	Placebo	Puntuación AUSCAN (dolor) en primer mes	La diacereína resultó ineficaz para tratar los síntomas de artrosis de mano.
<b>ECAs que estudiaron la glucosamina</b>							
Pavelka et al., 2002 <sup>(37)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	202	3 años	Glucosamina	Placebo	Estrechamiento en espacio articular tibiofemoral en rodilla	La glucosamina retrasa el estrechamiento articular de la rodilla.
Reginster et al., 2001 <sup>(14)</sup>	Aleatorizado, doble ciego	212	3 años	Glucosamina	Placebo	Ancho medio de espacio intraarticular de compartimento medial tibiofemoral	No hubo pérdida significativa en espacio intraarticular en el grupo tratado con glucosamina
<b>ECAs que estudiaron la combinación de CS y glucosamina</b>							
MOVES., 2017 <sup>(29)</sup>	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	606	6 meses	Glucosamina + CS	Celecoxib	Subescala de WOMAC para el dolor	Eficacia y seguridad equiparable entre el celecoxib y SYSADOAs en artrosis de rodilla

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorizados; CS: Condroitín sulfato; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; EVA: Escala Visual Analógica; IL: Índice de Lequesne; WOMAC: Western Ontario y McMaster; AUSCAN: Australian Canadian Osteoarthritis Hand Index; KL: Índice de Kellgren y Lawrence; AINE: Antiinflamatorio no Esteroideo; SYSADOA: Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis

La glucosamina, el condroitín sulfato y la diacereína han demostrado capacidad para frenar la pérdida de volumen de cartílago articular y<sup>(4,8,9,33,34)</sup>, reducir el dolor y la rigidez e incrementar la capacidad funcional<sup>(4,9,15,22,23,27,33,42)</sup>. Se caracterizan por un lento inicio de su acción (tras 4-6 semanas de tratamiento) para conseguir un efecto equiparable a los AINE<sup>(2,33,42)</sup> y por la permanencia de sus efectos meses después de la interrupción del tratamiento<sup>(2-4,8,15,19,22-24,27,34)</sup>.

## Seguridad

La seguridad farmacológica adquiere especial interés, debido al carácter crónico de la artrosis y al grupo de edad al que sus tratamientos van destinados: frecuentemente de edad avanzada, pluripatológicos y cuyos tratamientos también podrían suponer interacciones. Cobra interés el empleo de tratamientos más fácilmente tolerados a largo plazo en fases no agudas de la enfermedad<sup>(2-4,8-12)</sup> y que aporten modificaciones estructurales sobre la degeneración del cartílago con menor dependencia del consumo de AINE<sup>(1,4,8,13)</sup>.

A pesar de las controversias respecto a su eficacia, el CS se emplea ampliamente en muchos países, tanto en presentaciones de prescripción médica como de indicación farmacéutica. Destaca por no presentar diferencias en términos de seguridad respecto al placebo en ECAs<sup>(4)</sup>. La combinación de cierta eficacia con el bajo riesgo de efectos adversos ha contribuido a su popularidad como suplemento de venta libre<sup>(3)</sup>. Los trastornos gastrointestinales tienen una incidencia aproximada de 1 por cada 10.000 pacientes mientras que las reacciones alérgicas se consideran muy raras<sup>(10)</sup>. Incluso, Morita et al.<sup>(19)</sup> emplearon dosis elevadas de CS (1560 mg/día) sin detectar efectos adversos graves.

Honvo G. et al en un metanálisis de ECAs controlados con placebo publicado en 2019 no identificaron ningún problema de seguridad respecto al CS, en cambio, la diacereína si fue asociada con un aumento de efectos adversos en sistemas gastrointestinal (62,8%), renal y urinario (17%) respecto al placebo<sup>(4)</sup>. Según la AEMPS, aproximadamente un 6% de los pacientes abandonan el tratamiento con diacereína debido a efectos adversos, entre los cuales la diarrea y el dolor abdominal se consideran muy frecuentes<sup>(17)</sup>. En un meta-análisis que incluyó 1083 pacientes tratados con diacereína, la incidencia de diarrea moderada-leve fue del 42% tras las dos primeras semanas de tratamiento<sup>(27)</sup>.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA en 2013 recomendó la suspensión de la diacereína debido al riesgo de diarrea grave, pues se absorbe de forma incompleta en el tracto intestinal superior<sup>(4)</sup>. Finalmente se reexaminó en 2014 y se restringió para la artrosis de cadera o rodilla en pacientes sin historial de afección hepática<sup>(2,12)</sup>, pues la elevación de enzimas hepáticas junto con casos graves de daño hepático en pacientes que se trataron con diacereína sugirieron posible relación<sup>(43)</sup>. Posteriormente, según un informe de la ESCEO de 2016, basándose en estudios preclínicos sobre toxicología animal con diacereína mostró que el hígado no era un órgano diana para su toxicidad, considerando una tolerabilidad razonable para este fármaco. Por otro lado, la diarrea asociada a la diacereína es frecuente a largo plazo<sup>(2)</sup>, pudiendo causar deshidratación e hipopotasemia, siendo necesarias alternativas al tratamiento<sup>(15,17)</sup>. Por ejemplo, en el estudio ECHODIAH experimentaron diarrea el 46% de los pacientes en el grupo de la diacereína y el 12 % en el grupo de placebo ( $p=0,001$ ), el porcentaje de pacientes con limitaciones en adherencia por diarrea severa fue del 12% respecto al 2% del grupo placebo<sup>(25)</sup>.

En el metanálisis realizado por Rintelen et al. no se observaron diferencias cuantitativas de tolerabilidad entre la diacereína y los AINE, sin embargo, estos últimos presentaron efectos adversos de gravedad mayor<sup>(11)</sup>. En el ensayo clínico realizado por Zheng et al. con 233 pacientes la incidencia de efectos adversos fue de 35,7% en el grupo tratado con diacereína por 45,1% en el grupo tratado con AINE (diclofenaco), los trastornos gastrointestinales leves-moderados fueron los más frecuentes en ambos grupos<sup>(22)</sup>.

No obstante, el empleo de la diacereína debe ponerse en un contexto en el que el empleo prolongado de paracetamol y AINE son potencialmente predisponentes a daño hepático severo, efectos cardiovasculares, renales o reacciones cutáneas. En comparación, el riesgo de fallo hepático por el empleo extensivo de diacereína es de 1.68 por 10 del paracetamol por cada 100.000 pacientes al año<sup>(8)</sup>.

La utilidad de la diacereína debe considerarse teniendo en cuenta su perfil beneficio-riesgo dependiendo de las características individuales del paciente, siendo alternativa en pacientes intolerantes a AINE<sup>(8)</sup>, con elevado riesgo de hemorragia gastrointestinal, comorbilidades cardiovasculares o cuando el paracetamol resulta ser ineficaz<sup>(4,5)</sup>. La ESCEO no recomienda iniciar tratamiento en mayores de 65 años<sup>(8)</sup>, mientras la AEMPS basándose en los informes de la PRAC recomiendan no instaurar nuevos tratamientos basados en la diacereína<sup>(43)</sup>.

Las reacciones adversas notificadas asociadas a la glucosamina generalmente son leves y transitorias a niveles digestivo y cutáneo<sup>(16)</sup>. En combinación, en el estudio MOVES se halló un perfil de seguridad similar al celecoxib cuando se combinó con CS. Mientras Reginster et al. ni Pavelka et al. en sus dos estudios de 3 años con glucosamina, no encontraron diferencias en la seguridad respecto al placebo<sup>(14,37)</sup>. Zhu et al.<sup>(31)</sup> en su metanálisis tampoco observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos para el CS y la glucosamina respecto al placebo.

## Rentabilidad

Diversos estudios muestran el potencial de los SYSADOA para reducir el dolor, la rigidez y retrasar la cirugía<sup>(1,4,9,25,33,35)</sup>, necesitando una menor dependencia de los recursos sanitarios en forma de visitas médicas u hospitalización<sup>(9,11,44)</sup>.

Un estudio observacional transversal de 199 farmacias francesas seleccionadas al azar estableció una relación entre el consumo de AINE y la duración del tratamiento con CS, siendo más notable la reducción de consumo de AINE en pacientes con un empleo de CS más prolongado<sup>(45)</sup>. En esta línea, Rubio-Terrés et al.<sup>(44)</sup> realizaron un estudio prospectivo de 6 meses que contó con 530 pacientes con artrosis tratados con AINE o CS para evaluar la rentabilidad ambas herramientas. Se concluyó que la prescripción de CS tendría un notable impacto presupuestario para el SNS, acompañado de una reducción del consumo de AINE, en monoterapia o combinada con CS, el coste semestral por paciente con CS fue de 141 € por los 182 € en el grupo tratado con AINE. Como resultado, se proyectó un ahorro de más de 38,7 millones de euros en 6 meses. En la valoración de este estudio deben tenerse en cuenta limitaciones como la asunción de igualdad de eficacia de los tratamientos comparados o la corta duración para evaluar un fármaco de acción lenta.

Rintelen et al. en su metanálisis observaron que la persistencia del efecto de la diacereína hasta 3 meses después del tratamiento suponía un notable ahorro en analgésicos durante el periodo de seguimiento<sup>(11)</sup>, su mejor tolerabilidad también se relaciona con menor consumo de gastroprotectores<sup>(2)</sup>.

Respecto a la glucosamina, Bruyere et al.<sup>(41)</sup> señalaron que el empleo de 1500 mg diarios podría reducir a largo plazo la necesidad de analgesia adicional y AINE, estimando un ahorro del 50% de los costes asociados a medicamentos a partir de los 12 meses de tratamiento y una menor necesidad de cirugías de reemplazo.

En cambio, Wandel et al.<sup>(32)</sup> en su metanálisis concluyeron que, basándose en la experiencia obtenida, las autoridades sanitarias deberían desalentar nuevas prescripciones de SYSADOA para artrosis de cadera o rodilla y dejar de cubrir el coste de los mismos.

## Conclusiones

Es necesario homogeneizar protocolos en los futuros ECAs para verificar la eficacia de los SYSADOA en la progresión de la degeneración articular ante la escasa reproducibilidad de resultados obtenidos, que podría explicarse, al menos en parte, a la importante variabilidad metodológica.

El manejo de la artrosis financiado pasa a ser exclusivamente sintomático, sin mejoras sobre la pérdida de volumen de cartílago con el daño estructural subyacente. La ausencia de beneficios a largo plazo es una limitación de las terapias permanentes que además no ha demostrado ser tan seguros como el CS. Por tanto, el ahorro económico esperado para el SNS tras la retirada de los SYSADOA podría verse neutralizado en próximos años por mayor dependencia de recursos sanitarios como visitas médicas, hospitalizaciones y finalmente cirugía o mayor consumo de analgésicos.

La desfinanciación de SYSADOA limita el empleo de alternativas cuando el empleo de AINE o paracetamol no es posible, dejando sin cobertura a determinados pacientes.

## Agradecimientos

No hay agradecimientos

## Bibliografía

1. Fidelix TSA, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 10;(2):CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub3
2. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf.* 2015; 38(3):245–52. DOI: 10.1007/s40264-015-0266-z
3. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 28;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
4. Honvo G, Reginster J-Y, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):65–99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z
5. Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(3):289–96. DOI: 10.1016/j.joca.2009.10.006
6. Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):819–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515
7. Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en Población Española. Estudio EPISER [Internet]. 2016. Available from: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
8. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging.* 2016; 33(2):75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
9. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
10. FICHA TÉCNICA CONDROSULF 400 mg CAPSULAS [Internet]. [cited 2020 Oct 17]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64547/FichaTecnica\\_64547.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64547/FichaTecnica_64547.html)
11. Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2006; 25;166(17):1899–906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899
12. European Medicines Agency. PRAC re-examines diacerein and recommends that it remain available with restrictions [Internet]. London: EMA; 2014 Mar p. 2. Report No.: EMA/133894/2014. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-re-examines-diacerein-recommends-it-remain-available-restrictions#:~:text=The%20EMA's%20Pharmacovigilance%20Risk%20Assessment,and%20effects%20on%20the%20liver.>
13. Martel-Pelletier J, Raynauld J-P, Mineau F, Abram F, Paiement P, Delorme P, et al. Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2017 20;19(1):169. DOI: 10.1186/s13075-017-1377-y
14. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001; 27;357(9252):251–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2
15. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(4):529–36. DOI: 10.1002/art.1780370413

16. AEMPS. FICHA TECNICA GLUCOSAMINA CINFA 1500 mg POLVO PARA SOLUCION ORAL EFG [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Nov 21]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68105/FichaTecnica\\_68105.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68105/FichaTecnica_68105.html)
17. FICHA TECNICA GALAXDAR 50 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. [cited 2020 Oct 18]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64554/FT\\_64554.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64554/FT_64554.html)
18. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, Shamsan E, Gamah M, Al-Shaebi F, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020; 25;131: 110594. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110594
19. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018; 1;41(2):163–71. DOI: 10.1248/bpb.b17-00556
20. Shin K, Kim JW, Moon KW, Yang JA, Lee EY, Song YW, et al. The efficacy of diacerein in hand osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2013; 35(4):431–9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.02.009
21. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014; 78(3):184–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015
22. Zheng W-J, Tang F-L, Li J, Zhang F-C, Li Z-G, Su Y, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006;9(1):64–9. DOI: 10.1111/j.1479-8077.2006.00167.x
23. Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S, Thai Study Group. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(6):605–14. DOI: 10.1016/j.joca.2007.02.021
24. Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):69–77. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01648.x
25. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(11):2539–47. DOI: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t
26. Vignon E. [Results of the ECHODIAH clinical trial on hip arthrosis]. *Presse Med*. 2002; 12;31(1 Pt 2):7–9.
27. European Medicines Agency. Assessment report for diacerein containing medicinal products [Internet]. 2014. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diacerein-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/diacerein-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)
28. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomised controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12):1611–7. DOI: 10.1136/ard.2003.019703
29. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller 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
30. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018; 38(8):1413–28. DOI: 10.1007/s00296-018-4077-2

- 31.** Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018; 6;13(1):170. DOI: 10.1186/s13018-018-0871-5
- 32.** Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010; 16;341:c4675. DOI: 10.1136/bmj.c4675
- 33.** Pelletier J-P, Raynauld J-P, 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; 03;18(1):256. DOI: 10.1186/s13075-016-1149-0
- 34.** Raynauld J-P, Pelletier J-P, Delorme P, Dodin P, Abram F, Martel-Pelletier J. Bone curvature changes can predict the impact of treatment on cartilage volume loss in knee osteoarthritis: data from a 2-year clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 01;56(6):989–98. DOI: 10.1093/rheumatology/kew504
- 35.** Reginster J-YL, CONCEPT Investigation Group. CONCEPT provides robust evidence that chondroitin sulfate is superior to placebo and similar to celecoxib in the symptomatic management of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):e11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212165
- 36.** European Medicines Agency. Guideline of clinical investigation of medical products used in the treatment of Osteoarthritis [Internet]. London: EMA; 2020 Jan [cited 2020 Nov 2]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-used-treatment-osteoarthritis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-used-treatment-osteoarthritis_en.pdf)
- 37.** Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002; 14;162(18):2113–23. DOI: 10.1136 / annrheumdis-2017-212165
- 38.** Monfort J, Pujol J, Contreras-Rodríguez O, Llorente-Onaindia J, López-Solà M, Blanco-Hinojo L, et al. Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Med Clin (Barc).* 2017; 21;148(12):539–47. DOI: 10.1016 / j.medcli.2016.12.036
- 39.** Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier J-P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015; 6;20(3):4277–89. DOI: 10.3390/molecules20034277
- 40.** Arden N, Blanco FJ, Bruyère O, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, et al. ESCO. Atlas of Osteoarthritis (2nd Edition) [Internet]. Springer Healthcare; 2018. Available from: <http://www.esceo.org/sites/esceo/files/pdf/Atlas%20of%20Osteoarthritis15032018.pdf>
- 41.** Bruyère O, Altman RD, Reginster J-Y. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4 Suppl):S12-17. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011
- 42.** Reginster J-Y, 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
- 43.** Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable [Internet]. Madrid; 2013 Nov p. 3. (MUH (FV), 20/2013). Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_30-2013-diacereina.pdf?x27133](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.pdf?x27133)
- 44.** Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. [An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study]. *Reumatol Clin.* 2010; 6(4):187–95. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.12.009

**45.** Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégau B, Pouyanne P, Maurice G, Depont F, et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. *Therapie*. 2006; 61(4):341–6. DOI: 10.2515/therapie:2006063

---

© BY-NC-SA 4.0