

Arthritis & Rheumatism

**AN OFFICIAL JOURNAL OF THE
AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY**

Reimpresión en español de
Arthritis & Rheumatism 2011; 63(11): 3383-3391

Efectos sintomáticos del condroitín sulfato 4
y el condroitín sulfato 6 en la artrosis de manos

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado
con placebo realizado en un solo centro

Cem Gabay, Carole Medinger-Sadowski, Danielle Gascon,
Frank Kolo y Axel Finckh

FOR APPROVAL ONLY
Wiley-Blackwell
wileymadrid @ wiley.com

Efectos sintomáticos del condroitín sulfato 4 y el condroitín sulfato 6 en la artrosis de manos

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
realizado en un solo centro

Cem Gabay, Carole Medinger-Sadowski, Danielle Gascon, Frank Kolo y Axel Finckh

Objetivo. Evaluar los efectos sintomáticos del tratamiento con condroitín sulfato 4 y condroitín sulfato 6 (CS) en pacientes con artrosis de manos.

Métodos. En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, promovido por investigadores y realizado en un único centro, participaron 162 pacientes que presentaban síntomas con evidencia radiográfica de artrosis de manos [criterios del American College of Rheumatology (ACR)]. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: valoración por parte del paciente del dolor general espontáneo en las manos de 40 mm como mínimo en una escala analógica visual (EAV) de 0 a 100 mm y un deterioro funcional de 6 como mínimo (escala de 0 a 30) en el índice de valoración funcional de la mano artrósica (FIHOA) en la mano más sintomática. Una parte de los pacientes recibió tratamiento con 800 mg de CS (n = 80 pacientes) y la otra placebo (n = 82 pacientes) una vez al día durante 6 meses, y se realizó un análisis por

intención de tratar (ITT). Los criterios principales de evaluación de los resultados fueron el cambio en la valoración del paciente del dolor general espontáneo de la mano y en la valoración de la funcionalidad de la mano (según el índice FIHOA) desde el inicio hasta el sexto mes. Los criterios secundarios fueron la mejora en la fuerza de prensión, la duración de la rigidez matinal, el consumo de acetaminofeno y la impresión general del investigador respecto a la eficacia del tratamiento.

Resultados. Se observó una reducción en la valoración global del paciente del dolor de mano significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (diferencia en puntuaciones EAV de -8,7 mm; $P = 0,016$). En cuanto al estado funcional de la mano, se observó una mejoría significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (diferencia de puntuaciones en FIHOA -2,14; $P = 0,008$). También se registró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo CS en cuanto a la duración de la rigidez matinal y a la impresión general del investigador respecto a la eficacia del tratamiento. No se observó una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a los cambios en la fuerza de prensión, en el consumo de acetaminofeno y en lo relativo a los criterios de valoración de la seguridad.

Conclusión. Este estudio demuestra que el CS mejora el dolor articular y la funcionalidad de la mano en pacientes con artrosis sintomática de manos y presenta un buen perfil de seguridad.

Núm. identificación del ensayo clínico: NCT00291499.

Patrocinado por el Institut Biochimique SA (IBSA), Pambio-Noranco, Suiza.

Cem Gabay, MD, Carole Medinger-Sadowski, MD, Danielle Gascon, RN, Frank Kolo, MD, Axel Finckh, MD: Hospitales Universitarios de la Facultad de Medicina de Ginebra, Suiza.

El Dr. Gabay ha recibido honorarios por consulta, honorarios por conferencias y/o retribuciones de IBSA, Roche, MSD, Pfizer y Bristol-Myers Squibb (inferiores a 10.000 dólares de cada uno de ellos).

Dirigir correspondencia a Cem Gabay, MD, Division of Rheumatology, University Hospitals of Geneva, 26 Avenue Beau-Séjour, 1211 Geneva 14, Switzerland. E-mail: cem.gabay@hcuge.ch.

Presentado para publicación el 25 de enero de 2011; aceptado en versión corregida el 26 de julio de 2011.

La artrosis es una enfermedad degenerativa que afecta principalmente al cartílago articular y que provoca episodios sintomáticos dolorosos y discapacidad para las actividades cotidianas. En los países desarrollados la artrosis es la forma más habitual de artritis y tiene, por tanto, un peso significativo sobre los gastos médicos, tanto directos como indirectos (1). La artrosis de manos afecta al 20-30 % de los adultos (2,3), porcentaje que va aumentando con la edad llegando a alcanzar una prevalencia del 50 % a partir de los 60 años (4,5). Las articulaciones que se ven afectadas con mayor frecuencia son las interfalángicas distales (IFD), las interfalángicas proximales (IFP) y la articulación interfalángica y trapeciometacarpiana del pulgar (6).

A pesar de su alta prevalencia y de su repercusión en la calidad de vida (7), las opciones terapéuticas para la artrosis de manos siguen siendo limitadas y los ensayos clínicos que estudian la eficacia de los diferentes tratamientos de este tipo específico de artrosis son escasos (8-10). Por estos motivos, generalmente el tratamiento de la artrosis de manos se ha extrapolado de los conocimientos sobre otras formas de la enfermedad (11). Los resultados obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado controlado (EAC) que incluía un número limitado de pacientes con artrosis de manos apoyaban los efectos sobre el estado funcional de la articulación de un programa educativo combinado con ejercicio (12). Asimismo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tanto por vía oral como tópica, han demostrado una eficacia significativa en comparación con el placebo en diversos ensayos clínicos aleatorizados controlados (13,14). Por otra parte, aunque los efectos del acetaminofeno no han sido formalmente evaluados para la artrosis de manos, también se ha recomendado su uso (11). También se observó que el resultado de la capsaicina tópica era superior al de una crema placebo para el tratamiento del dolor y la sensibilidad (15). Los fármacos antirreumáticos que modifican el curso de la enfermedad, como la hidroxicloroquina y los antagonistas del factor de necrosis tumoral, han sido estudiados en un número limitado de pacientes con artrosis erosiva de manos, con unos resultados positivos modestos (16,17).

En el único informe de un ensayo controlado aleatorizado en el que se comparó el condroitín sulfato con el placebo en el tratamiento de la artrosis de manos se

describían 2 ensayos independientes, uno con condroitín sulfato y uno con condroitín polisulfato (18). Después de un seguimiento de 3 años, se observó que el daño estructural producido por la artrosis fue menos pronunciado en ambos grupos con tratamiento activo. Además, en los grupos tratados con condroitín sulfato y condroitín polisulfato fueron menos los pacientes que desarrollaron artrosis «erosiva». No obstante, no se aportaron datos sobre los síntomas o el estado funcional por lo que la relevancia clínica de esos resultados radiográficos no está clara. A pesar del buen perfil de seguridad del condroitín sulfato, el nivel de evidencia de su eficacia en la artrosis de manos es reducido, tal como se señalaba en las recientes recomendaciones de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas para el manejo de la artrosis de manos (11). Así pues, decidimos llevar a cabo un ensayo clínico para estudiar los efectos del condroitín sulfato sobre los signos y síntomas de la artrosis de manos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de los pacientes. El estudio sobre el tratamiento de la artrosis de dedos con condroitín (FACTS) fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo promovido por investigadores y realizado en un solo centro. Los pacientes del estudio fueron reclutados en la clínica ambulatoria local de reumatología y también mediante anuncios en la prensa local. Se trataba de pacientes de ambos sexos, con edades a partir de 40 años y que reunían los criterios ACR para la clasificación de artrosis de manos (19). Asimismo se requería presentar características radiográficas de artrosis de manos que afectaran al menos a dos articulaciones de la mano estudiada mediante radiografías simples estándar realizadas dentro de los 6 meses anteriores, así como 2 episodios sintomáticos dolorosos de artrosis en las articulaciones de los dedos durante los 12 meses anteriores. La mano a estudiar fue la más sintomática o, en caso de que ambas manos presentaran el mismo grado de dolor, la mano dominante del paciente. Para ser candidato a entrar en el estudio, los pacientes tenían que presentar artrosis sintomática. El nivel mínimo de los síntomas era sufrir un dolor articular de 40 mm como mínimo en una EAV de 0 a 100 mm y una puntuación en el FIHOA de 6 puntos como mínimo para la mano estudiada (escala de 0 a 30) (20).

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes: existencia de cualquier enfermedad inflamatoria articular de otro origen, artritis séptica, fractura articular previa de las articulaciones afectadas, artrosis postraumática monoarticular

del dedo, la presencia o historia de cualquier otra enfermedad reumática que pudiera causar artrosis secundaria, comorbilidad severa, inyección o lavado intraarticular en una articulación de la mano en los 3 meses anteriores, tratamiento con corticoides por cualquier vía de administración durante el mes anterior, planificación de cirugía de la mano en los 6 meses siguientes, tratamiento con fármacos sintomáticos de acción lenta (como condroitín sulfato, glucosamina, diace-reína o ácido hialurónico) durante los 3 meses anteriores al inicio del estudio. Durante el periodo de duración del estudio no se permitió ningún tipo de terapia física.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de los Hospitales Universitarios de Ginebra, y antes de su inclusión, todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo. Este estudio fue registrado (ClinicalTrials.gov, número de identificación de ensayo clínico NCT00291499) con anterioridad a la inclusión de pacientes y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Tratamiento. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron repartidos al azar en dos grupos, uno que recibiría una única pastilla diaria de 800 mg de condroitín sulfato (CS) (Condrosulf; IBSA) y otro que recibiría una pastilla idéntica de placebo (tomadas con un vaso de agua) durante un periodo total de 6 meses consecutivos. Condrosulf está compuesto de condroitín 4 y 6 altamente purificado de origen íctico en una concentración no inferior al 95 %. Este producto ha sido aprobado en muchos países europeos como fármaco de prescripción para el tratamiento de la artrosis a una dosis diaria de 800 mg.

Como analgésico de rescate, los pacientes podían tomar acetaminofeno en pastillas de 500 mg hasta una dosis máxima de 4 gr al día y debían anotar el uso que hacían de este fármaco en un diario. Asimismo, a los pacientes se les pedía que no tomaran analgésicos 24 horas antes de cada evaluación de los síntomas, además de un periodo de lavado de toda una semana de cualquier tipo de analgésico y AINE antes de la distribución aleatoria de los sujetos. No se permitía tomar AINE ni glucocorticoides con la excepción de 100 mg de ácido acetilsalicílico al día para la prevención de eventos cardiovasculares. El cumplimiento del tratamiento del estudio se evaluó preguntando a los pacientes si se habían olvidado de tomar alguna dosis y contando las pastillas no utilizadas de los fármacos.

Asignación del tratamiento. Mediante un ordenador se generó una lista de aleatorización en bloques de 4 con 2 asignaciones de placebo y 2 de condroitín sulfato. A los pacientes se les adjudicó un número de aleatorización según el orden de inclusión. Los enfermeros, el equipo médico a cargo del paciente, el facultativo que realizaba las evaluaciones, el estándar que llevaba a cabo el análisis y los propios pacientes

desconocían la asignación de los tratamientos, que se guardó en sobres cerrados hasta el final del estudio.

Medición de los criterios de valoración. Se realizaron evaluaciones clínicas 7 días antes de la inclusión en el estudio (visita de selección), en el momento de la inclusión (inicio; visita 0), y luego 1, 3, y 6 meses después del inicio. Los pacientes que no habían tomado analgésicos durante la semana anterior a la selección pudieron ser aleatorizados en esa misma visita.

Los principales criterios de valoración de los resultados fueron los cambios en la evaluación por parte del paciente de su dolor general espontáneo según una EAV y del estado funcional de la mano según la puntuación en el índice FIHOA desde el inicio del estudio hasta el sexto mes (20). Estas medidas fueron tomadas al inicio del estudio y en cada visita de seguimiento. El dolor general espontáneo de la mano fue evaluado por la mañana como mínimo 2 horas después de aparecer. La puntuación en FIHOA se utilizó como medida cuantitativa de la discapacidad funcional en la mano a estudiar. Los pacientes informaban de la gravedad de sus síntomas respondiendo a una serie de 10 preguntas que se puntuaban en una escala numérica de 0 a 3, siendo: 0 = posibilidad de movimiento sin dificultad; 1 = posibilidad de movimiento con ligera dificultad; 2 = posibilidad de movimiento pero con gran dificultad; y 3 = imposibilidad de movimiento. Las puntuaciones a las preguntas sobre la gravedad iban desde 0 hasta 30 puntos, siendo 30 la peor puntuación posible.

Asimismo se evaluaron una serie de criterios secundarios. Los cambios en la fuerza de prensión de ambas manos se midieron con un dinamómetro Jamar (21). Los pacientes se sentaban en una silla con respaldo, en una posición que les permitía colocarse con la cadera y las rodillas en ángulo recto y con el codo flexionado a 90° entre pronación y supinación. Se les pidió que asieran el mango del dinamómetro y apretaran lo más fuerte que les permitieran sus propias limitaciones por el dolor. Primero se midió la prensión de la mano derecha y luego la de la izquierda. Este proceso se llevó a cabo 3 veces y se anotó el valor medio de las 3 mediciones. También se registró la duración de la rigidez matinal y el consumo semanal de acetaminofeno (pastillas de 500 mg). La impresión general del investigador se reflejó en una escala ordinal de 4 puntos (notable mejoría, ligera mejoría, mejoría dudosa y sin mejoría del estado clínico del paciente). La presencia de artrosis erosiva y de rizartrosis en las radiografías del inicio fue valorada por un radiólogo osteoarticular experimentado (FK) que desconocía la asignación de los pacientes a los dos tratamientos. La artrosis erosiva fue definida operativamente como la pérdida no uniforme de espacio articular relacionada con erosiones centrales (no marginales) junto con osteofitos, que producían un aspecto de «gaviota» a las articulaciones IFP y IFD.

Parámetros de seguridad. Para valorar el perfil de tolerabilidad del tratamiento del estudio se utilizó la comunicación de efectos adversos (EA) al investigador por parte del paciente de forma espontánea. La relación potencial de los EA con la medicación administrada durante el curso del estudio fue evaluada por el investigador. La valoración por parte del paciente de la tolerabilidad general se determinó en cada visita utilizando una escala verbal ordinal de 4 puntos (excelente, buena, normal o mala).

Análisis estadístico. Se estimó que se requeriría que un total de 152 pacientes (76 de cada grupo) mostraran una diferencia de 10 mm en la mejoría registrada en su evaluación del dolor general espontáneo (utilizando una EAV de 0-100 mm) entre los 2 grupos, con una desviación estándar (DE) de 20 mm, una potencia del 80 %, un valor de error alfa de 5 % y una tasa de abandono del 15 % (22).

El principal sistema para estudiar la eficacia y la seguridad fue un análisis por intención de tratar. Las evaluaciones de seguimiento faltantes se sustituyeron utilizando el método de la última observación considerada (UOC). Alternativamente se aplicaron otras técnicas de imputación de las evaluaciones de seguimiento que faltaban para probar la robustez de esta estimación y se realizó un análisis de la sensibilidad mediante una interpolación lineal (modelo mixto de regresión) para dichas evaluaciones. Asimismo se llevó a cabo un análisis por protocolo más completo en el que solo se incluyeron aquellos pacientes que habían realizado todo el tratamiento previsto. En conjunto, los análisis de sensibilidad aportaron resultados cualitativamente muy similares a los del análisis UOC, lo que indicaba que los resultados del estudio no se habían visto afectados por los abandonos ni por los datos faltantes.

Para describir los datos demográficos y las características de la enfermedad al inicio se utilizaron los datos de estadística descriptiva habituales. Se utilizaron pruebas *t* no apareadas para las variables de distribución normal, pruebas de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas de distribución no normal, y la prueba de Chi cuadrado para las variables dicotómicas para verificar la homogeneidad entre los grupos de tratamiento.

La significación de las diferencias entre grupos en los cambios en la puntuación a los 6 meses se analizó mediante la prueba *t* de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, si procedía. Asimismo se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel para comparar la impresión general del investigador sobre la eficacia y la tolerabilidad, y la prueba de Chi cuadrado para analizar la frecuencia de los efectos adversos. Además, para comprobar si la evolución longitudinal en los criterios de valoración primarios o secundarios fue diferente en los dos grupos de tratamiento a lo largo de los 6 meses de duración del ensayo se utilizó un

modelo de análisis de la covarianza que incluía los niveles de inicio como covariables. Asimismo se examinó si los resultados principales habían variado (modificación del efecto) mediante parámetros clínicos como la presencia de artrosis erosiva o la presencia de rizartrosis. Todas las pruebas estadísticas eran bilaterales, y los valores *P* inferiores o iguales a 0,05 se consideraron significativos. El análisis estadístico se realizó utilizando el software SAS (versión 8.2) en un sistema operativo Windows XP, así como un Stata/MP versión 11.1 para Windows (StataCorp).

RESULTADOS

Evaluación clínica. De los 562 pacientes examinados, 162 cumplían los criterios de inclusión y entraron a formar parte del ensayo clínico y del análisis por intención de tratar (80 pacientes en el grupo CS y 82 en el grupo placebo). Los 400 pacientes restantes no pudieron ser aleatorizados porque sus puntuaciones de dolor y FIHOA eran inferiores a las requeridas en los criterios de inclusión del estudio, porque tomaban CS u otros fármacos no permitidos o porque no cumplían los criterios ACR de clasificación de la artrosis de manos. Un total de 139 pacientes completaron el tratamiento por protocolo de 6 meses (Figura 1).

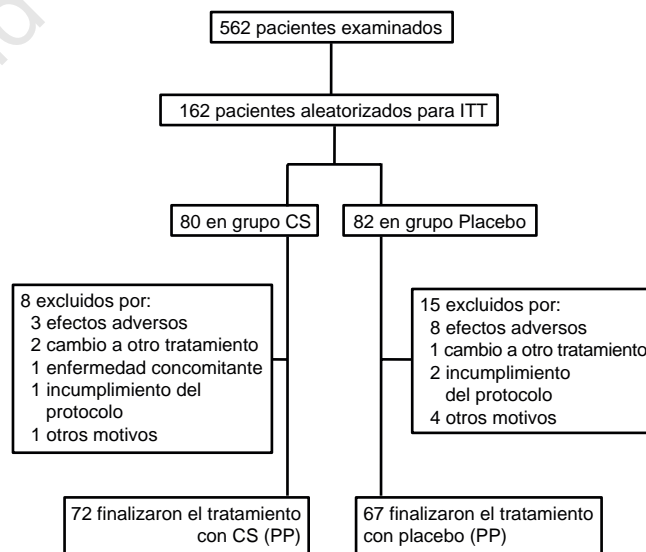


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la distribución de los pacientes del estudio. De los 562 pacientes con artrosis que fueron examinados, 162 cumplían los criterios de inclusión y fueron asignados aleatoriamente a 1 de los 2 grupos de tratamiento del estudio (intención de tratar [ITT]): condroitín sulfato (CS; 800 mg/día) o placebo (PBO). Se indica el número de abandonos del estudio y los principales motivos. El estudio fue completado por 72 y 67 pacientes de los grupos CS y placebo respectivamente (por protocolo [PP]).

Al inicio del estudio las características de los 162 pacientes, incluido el porcentaje de pacientes en tratamiento durante los 3 meses anteriores, la duración de los síntomas en ambas manos, la presentación de episodios sintomáticos de artrosis durante los 12 meses anteriores y el número promedio de dedos con articulaciones IFP o IFD nudosas o afectadas por osteofitos, estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Estos datos se resumen en la Tabla 1. Asimismo, la valoración por parte del paciente de la intensidad del dolor general de mano medido por la EAV y la funcionalidad de la mano medida por la puntuación en FIHOA también

estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento al inicio el estudio (Tabla 2). Un total de 61 pacientes presentaban signos de artrosis erosiva de manos al inicio del estudio: 33 % en el grupo CS y 43 % en el grupo placebo ($P = 0,18$). Un total de 80 pacientes presentaban rizartrrosis, 47 % entre los que tomaban CS y el 53 % entre los del grupo placebo ($P = 0,43$). La aparición de efectos adversos fue la principal causa de abandono del estudio: 3 pacientes en el grupo CS (3,8 %) y 8 pacientes en el grupo placebo (9,8 %).

La mejora en la valoración por parte del paciente del dolor general de mano fue significativamente más

Tabla 1. Características demográficas y clínicas al inicio de los pacientes con artrosis de manos, por grupo de tratamiento*

	CS (n = 80)	Placebo (n = 82)
Edad, media \pm DE en años	63,9 \pm 8,5	63,0 \pm 7,2
Sexo: n.º hombres/n.º mujeres	22/58	20/62
IMC en kg/m ² : media \pm DE	26,7 \pm 4,5	25,0 \pm 3,9
Lateralidad		
N.º con dominancia de la mano izquierda/mano derecha	25/55	26/56
% con dominancia de mano derecha	69	68
N.º con dominancia de la mano estudiada izquierda/derecha	23/57	27/55
Duración de los síntomas en años: media \pm DE		
Mano izquierda	6,9 \pm 6,3	6,2 \pm 5,3
Mano derecha	7,1 \pm 6,1	6,7 \pm 5,7
N.º de episodios dolorosos en 12 meses: media \pm DE	35,2 \pm 80,0	30,0 \pm 70,3
N.º de articulaciones IFP nudosas: media \pm DE		
Mano izquierda	1,0 \pm 1,5	0,9 \pm 1,2
Mano derecha	1,2 \pm 1,6	1,0 \pm 1,2
N.º de articulaciones IFD nudosas: media \pm DE		
Mano izquierda	2,1 \pm 1,4	2,0 \pm 1,4
Mano derecha	2,4 \pm 1,3	2,1 \pm 1,4
Evaluación del paciente del dolor de mano general en mm: media \pm DE		
Mano izquierda	43,8 \pm 21,0	42,4 \pm 21,4
Mano derecha	48,7 \pm 19,3	45,9 \pm 19,2
Mano estudiada	54,9 \pm 14,2	53,6 \pm 14,2
Puntuación FIHOA: media \pm DE	11,0 \pm 4,1	10,3 \pm 3,8
N.º de dedos con osteofitos en articulaciones IFP: media \pm DE		
Mano izquierda	1,9 \pm 1,6	1,9 \pm 1,5
Mano derecha	2,3 \pm 1,5	1,9 \pm 1,5
N.º de dedos con osteofitos en articulaciones IFD, media \pm DE		
Mano izquierda	2,9 \pm 1,3	3,0 \pm 1,2
Mano derecha	3,1 \pm 1,3	3,1 \pm 1,1
N.º (%) de pacientes con artrosis erosiva de manos	26 (33)	35 (43)
N.º (%) de pacientes con rizartrrosis	37 (47)	43 (53)

* Se determinó que la mano a estudiar fuera la más sintomática del paciente o bien, cuando ambas manos eran dolorosas en la misma medida, la mano dominante. La valoración del paciente sobre la intensidad del dolor de mano general espontáneo se determinó mediante una escala analógica visual de 0 a 100 mm. Solo el índice de masa corporal (IMC) fue significativamente diferente entre el grupo que tomó condroitín sulfato (CS; 800 mg/día) y el grupo que tomó placebo ($P = 0,01$). A = artrosis; IFP = interfalángica proximal; IFD = interfalángica distal; FIHOA = Índice de valoración funcional de la mano artrósica (rango = 0-30).

Tabla 2. Cambios en el dolor general y en las puntuaciones del índice FIHOA medidas al inicio del estudio y a los 6 meses, por grupo de tratamiento*

	CS (n = 80)			Placebo (n = 82)			Diferencia en las puntuaciones de cambio entre ambos grupos
	Visita (0) de inclusión	Últ. visita, mes 6	Cambio	Visita (0) de inclusión	Últ. visita, mes 6	Cambio	
Valoración del paciente del dolor de mano general							
Media ± DE	54,9 ± 14,2	34,9 ± 25,3	-20 ± 26	53,6 ± 14,2	42,3 ± 24,9	-11,3 ± 24,0	-8,7†
Rango	40-90	0-100	-50-83	40-100	0-90	-31-81	
Puntuación en FIHOA							
Media ± DE	11,0 ± 4,1	8,2 ± 5,9	-2,9 ± 5,3	10,3 ± 3,8	9,6 ± 5,6	-0,7 ± 4,8	-2,14‡
Rango	6-23	0-22	-10-16	6-26	0-23	-14-13	

* La valoración por parte del paciente de la intensidad del dolor general espontáneo se determinó utilizando una escala analógica visual de 0 a 100 mm. FIHOA = Índice funcional de la artrosis de manos (rango 0-30); CS = condroitín sulfato (800 mg/día).

† $P = 0,016$ mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

‡ $P = 0,008$ mediante prueba t de Student.

pronunciada en el grupo CS que en el grupo placebo (media ± DE 20 ± 26 frente a 11,3 ± 24,0 mm; diferencia entre los dos grupos en la magnitud del cambio -8,7 mm [$P = 0,016$]). La diferencia entre los grupos en los niveles absolutos de dolor general a los 6 meses fue de -7,4 mm a favor del CS (34,9 ± 25,3 frente a 42,3 ± 24,9 mm en el grupo placebo). La disminución en la puntuación del FIHOA presentó un patrón similar (media ± DE -2,9 ± 5,3 en el grupo CS y -0,7 ± 4,8 en el grupo placebo; diferencia entre los grupos en cuanto a la magnitud del cambio -2,14 [$P = 0,008$]). La diferencia en cuanto a los niveles absolutos del FIHOA a los 6 meses fue de -1,4 a favor del CS (8,2 ± 5,9 frente a 9,6 ± 5,6 en el grupo placebo). El beneficio relativo del CS reflejado en las puntuaciones de la valoración por parte del paciente del dolor general espontáneo y en las puntuaciones del FIHOA no empezó a ser evidente hasta después de 3 meses de tratamiento (Figura 2 y Tabla 2).

La presencia de artrosis erosiva estaba asociada significativamente con una puntuación superior en el FIHOA al inicio (11,79 frente a 9,98; $P = 0,005$), pero no con la intensidad de dolor general (54,5 frente a 53,8; $P = 0,75$). La rizartrrosis también estaba asociada con una puntuación superior en el FIHOA al inicio (11,3 frente a 10,1; $P = 0,059$), pero no con la intensidad del dolor general (53,0 frente a 55,1; $P = 0,35$). Sin embargo, ni la artrosis erosiva ni la rizartrrosis influyeron en los efectos del tratamiento (sin modificación del efecto) sobre el dolor general ni el estado funcional de las manos, y tampoco cambiaron sustancialmente los

resultados cuando se ajustaron por evidencia radiográfica de artrosis erosiva o rizartrrosis en un análisis multivariable.

La duración de la rigidez matinal se había reducido ligeramente pero de forma significativa en la última visita de los pacientes tratados con CS en comparación con los pacientes que recibieron placebo (media ± DE -4,8 ± 22,4 frente a 0,3 ± 12,0 minutos; diferencia de los cambios -5,1 minutos [$P = 0,031$]). En la visita final la media de la fuerza de prensión había mejorado en el grupo CS (media ± DE 2,5 ± 6,6 kg/cm² frente a 0,6 ± 5,8 kg/cm² en el grupo placebo; magnitud del efecto 1,9 kg/cm² [$P = 0,132$]) (Tabla 3).

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto al consumo de acetaminofeno como analgésico de rescate (media ± DE 1,9 ± 2,8 pastillas de 500 mg por semana en el grupo CS y 2,0 ± 4,2 pastillas de 500 mg por semana en el grupo placebo) y tampoco en el cumplimiento del tratamiento del estudio (bueno/excelente en el 88 % de pacientes del grupo CS y en el 97 % del grupo placebo). La impresión general del investigador respecto a la eficacia del tratamiento aumentó progresivamente con el tiempo en los pacientes que recibieron CS mientras que en los pacientes que tomaron placebo permaneció prácticamente invariable. En la visita realizada a los 6 meses, el número de pacientes con una mejoría ligera o marcada fue significativamente mayor en el grupo CS que en el grupo placebo (44 % frente a 33 %; $P = 0,043$).

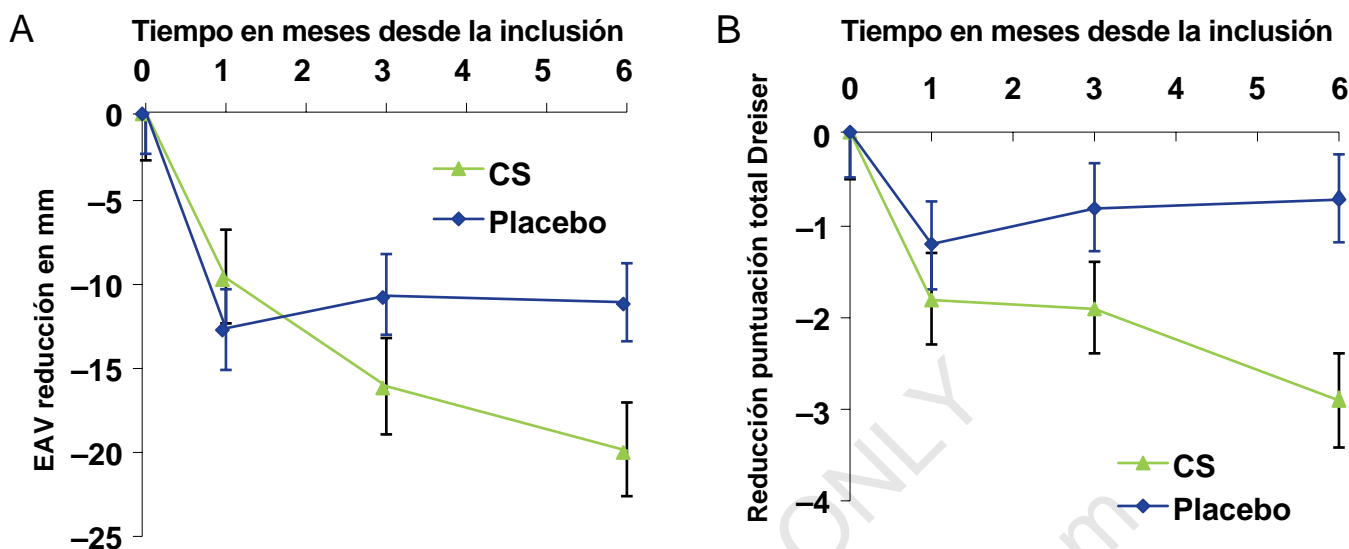


Figura 2. Evolución en las puntuaciones de la valoración por parte del paciente del dolor espontáneo general y en las puntuaciones del índice FIHOA de los pacientes tratados con condroitín sulfato o con placebo. Las puntuaciones de la valoración general del dolor por parte del paciente, que se obtuvieron con una escala analógica visual (EAV; 0-100 mm) (A) y con el índice FIHOA (escala de 0 a 30) (B) fueron establecidas al inicio del estudio y a los 1, 3 y 6 meses en 80 pacientes del grupo CS y 82 pacientes del grupo placebo. En la Tabla 2 se presenta la explicación de las comparaciones estadísticas.

Resultados del análisis de la seguridad. En conjunto, 68 pacientes informaron de 138 efectos adversos (EA) a lo largo de los 6 meses del ensayo (67 EA en 34 pacientes que recibían CS [42,5 %] y 71 EA en 34 pacientes que recibían placebo [41,5 %]). La mayoría de estos efectos adversos se catalogaron como leves o moderados en intensidad (80,6 % y 87,3 %, respectivamente). En total, 4 pacientes informaron de 10 EA graves (EAG) (2 EAG en 2 pacientes del grupo CS [2,5 %] y 8 EAG en 2 pacientes del grupo placebo [2,4 %]). Solamente 1 de los EAG (dolor abdominal) sufrido por un paciente tratado con placebo fue

considerado por el investigador como potencialmente relacionado con la medicación del estudio. En cuanto a los 9 EAG restantes, se consideró que no estaban relacionados con la medicación.

La Tabla 4 muestra la distribución de reacciones adversas (RA) al fármaco. Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio sufrió una RA grave. Los EA y RA más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, infecciones e infestaciones, trastornos del sistema nervioso y trastornos musculoesqueléticos. Estos se repartieron casi por igual entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 3. Cambios en los criterios de valoración secundarios medidos al inicio y a los 6 meses, por grupo de tratamiento*

	CS (n = 80)			Placebo (n = 82)		
	Visita (0) de inclusión	Últ. visita, mes 6	Cambio	Visita (0) de inclusión	Últ. visita, mes 6	Cambio
Fuerza de prensión, kg/cm ²						
Media ± DE	24,0 ± 9,1	26,5 ± 10,8	2,5 ± 6,6	25,0 ± 10,5	25,6 ± 9,9	0,6 ± 5,8
Rango	9-50	5-56	-8-32	4-58	3-55	-32-18
Duración de la rigidez matinal, minutos						
Media ± DE	16,2 ± 19,8	11,4 ± 16,6	-4,8 ± 22,4†	11,7 ± 12,9	12,0 ± 12,7	0,3 ± 12,0
Rango	0-120	0-60	-60-105	0-60	0-60	-30-35

* CS = condroitín sulfato (800 mg/día).

† $P = 0,031$ frente al placebo, mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Tabla 4. Reacciones adversas al fármaco por sistemas del organismo y por grupo de tratamiento*

	CS (n = 67)	Placebo (n = 71)
Núm. (%) de pacientes con reacciones adversas al fármaco	13 (19,4)	19 (26,8)
Sistema gastrointestinal, núm. de eventos		
Total trastornos gastrointestinales	12	14
Diarrea	4	4
Dispepsia	3	2
Náuseas	2	2
Dolor abdominal	2	1
Estreñimiento	1	1
Distensión abdominal	0	1
Dolor abdomen superior	0	1
Flatulencia	0	1
Hiperclorhidria	0	1
Sistema musculoesquelético		
Total trastornos musculoesqueléticos	0	1
Dolor en extremidad	0	1
Sistema nervioso		
Total trastornos sistema nervioso	1	3
Mareo	0	1
Dolor de cabeza	0	1
Neuralgia	0	1
Parestesia	1	0
Sistema dérmico y subcutáneo		
Total trastornos dérmicos y subcutáneos	0	1
Sarpullido	0	1

* CS = condroitín sulfato (800 mg/día); GI = gastrointestinal; SC = subcutáneo.

De los 3 pacientes del grupo CS que abandonaron el estudio debido a los EA y las RA, 1 sufrió un infarto de miocardio que se consideró que no estaba relacionado con el tratamiento, y los otros 2 se quejaron de problemas gastrointestinales benignos que se consideraron posiblemente/probablemente relacionados con el fármaco. De los 8 pacientes del grupo placebo que se retiraron del estudio debido a los EA/RA, 1 de ellos sufría anemia, 1 tuvo trastorno del sistema nervioso central que no revestía gravedad (en ambos casos se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento del estudio), y los 6 pacientes restantes sufrieron EA en el sistema gastrointestinal, incluidos 1 caso de apendicitis y 1 caso de cambios en la función hepática (ambos casos se consideraron no relacionados con el tratamiento del estudio). En la visita final, la impresión general del investigador sobre la tolerabilidad fue valorada como buena o excelente en la mayoría de

los casos (96,3 % en los pacientes tratados con CS y 90,8 % en los pacientes tratados con placebo).

DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo clínico demostraron que el tratamiento con CS durante 6 meses es significativamente más efectivo que el placebo para mejorar el dolor general y la funcionalidad de la mano en pacientes con artrosis sintomática de manos. Además, el CS también se asoció con una reducción significativa en la duración de la rigidez matinal, aunque no se apreció un efecto estadísticamente significativo sobre la fuerza de prensión ni sobre el consumo de acetaminofeno para el dolor. Los beneficios del CS no se vieron influenciados por la presencia de rizartrrosis o de artrosis erosiva. Por último, al igual que en anteriores estudios sobre el tratamiento con CS, no se observó ningún problema de seguridad con este fármaco.

A pesar de la frecuencia de la artrosis de mano, pocos estudios han evaluado el efecto de terapias farmacológicas para el manejo de esta enfermedad. En tres ensayos clínicos controlados con placebo de corta duración que estudiaron la eficacia de los AINE en pacientes con artrosis de mano (13, 23, 24) se demostró una eficacia significativa sobre el dolor de este tipo de fármacos. En el más grande de estos ensayos (23), la diferencia en el cambio en el dolor general de mano (evaluado con una EAV a las 4 semanas) estaba entre 8,7 mm y 10,7 mm, dependiendo de la dosis de AINE. El efecto de los AINE sobre la puntuación del índice FIHOA solo se valoró en un ensayo que evaluaba el ibuprofeno. En este estudio se observó una diferencia de -2,76 unidades en el cambio de las puntuaciones del FIHOA a las 2 semanas en comparación con el placebo.

Aunque las comparaciones de la eficacia del CS frente a los AINE no son posibles sin evaluaciones directas, la diferencia en el cambio de puntuaciones de dolor y de funcionalidad de la mano del tratamiento con AINE parece ser de similar magnitud que la observada con el CS en el presente estudio. Si bien la diferencia en las puntuaciones del cambio en el dolor general fue significativamente más pronunciada en los pacientes tratados con CS que en los que recibieron placebo, la magnitud de esta diferencia fue relativamente modesta. Así pues, aún está por demostrar

si esta diferencia estadísticamente significativa tiene un impacto clínico. Sin embargo, la presencia de un efecto positivo en la evolución de las puntuaciones del FIHOA a los 6 meses es indicativo de un efecto clínico positivo del CS en la población de este estudio.

Los resultados obtenidos en ensayos aleatorizados controlados (EAC) sugieren que los AINE están asociados con un aumento en la aparición de EA gastrointestinales, incluso en los estudios de corta duración (13,24). Además, el aumento en la aparición de efectos secundarios cardiovasculares relacionados con el uso prolongado de AINE podría afectar considerablemente a los pacientes con artrosis de manos. De hecho, en estudios epidemiológicos se ha demostrado que la artrosis de manos está relacionada con un aumento del índice de masa corporal (25), de la placa carótida y de las calcificaciones coronarias en las mujeres, lo que indicaría que la artrosis de manos podría ser un trastorno metabólico (26). La artrosis simétrica de las articulaciones IFD se asocia con un aumento de la tasa de mortalidad en las mujeres (riesgo relativo 1,23 [intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) 1,01-1,51]), y la artrosis de cualquier articulación de los dedos es predictiva de muerte por causas cardiovasculares en hombres (riesgo relativo 1,42 [IC 95 % IC 1,05-1,92]) (4). Así, el uso de AINE (inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tanto selectivos como no selectivos) durante un tiempo prolongado podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares en una población de alto riesgo relativo y deben ser utilizados con precaución.

El acetaminofeno se considera en general como una alternativa segura a los AINE para el manejo de la artrosis (11). No obstante, en un estudio aleatorizado controlado de corta duración se observó que el acetaminofeno era menos efectivo que los AINE orales sobre la duración de la rigidez matutina en los pacientes con artrosis de manos (27). Además, el uso regular de acetaminofeno podría aumentar la presión sanguínea, particularmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado (28), lo que despierta ciertas reticencias respecto al uso prolongado de acetaminofeno en los pacientes de edad avanzada que sufren artrosis. En general, la mayor ventaja del uso de analgésicos o AINE en la artrosis es el alivio rápido de los síntomas, mientras que el uso prolongado de estos fármacos conlleva un notable riesgo de provocar reacciones adversas. Por el contrario, los

efectos beneficiosos del CS tardan varios meses en percibirse pero este fármaco apenas tiene efectos secundarios por lo que podría ayudar a reducir la necesidad de tomar AINE por un tiempo prolongado en los pacientes con artrosis de manos.

Otras medidas alternativas para el tratamiento de la artrosis de manos son los fármacos de uso tópico, como los AINE tópicos, que en algunos EAC se observó que eran seguros aunque solo modestamente efectivos. De hecho, el efecto del gel de diclofenaco fue significativamente mayor que el gel placebo sobre la mejoría del dolor general de mano a las 4 y a las 6 semanas, aunque este efecto había desaparecido al final del estudio. La diferencia media en las puntuaciones de dolor general entre el gel de diclofenaco y el placebo fue de 5,9 mm ($P = 0,06$) (14). Asimismo se ha demostrado que las cremas con capsaicina tienen un efecto beneficioso sobre el dolor autoevaluado y sobre la sensibilidad en comparación con una crema placebo (15). En conjunto, los resultados de estos estudios sugieren que los tratamientos tópicos pueden ser una alternativa segura pero solo modestamente efectiva para el manejo de la artrosis de manos. Sin embargo, la necesidad de realizar aplicaciones frecuentes puede limitar su uso para el manejo de enfermedades crónicas.

En el presente ensayo, los efectos del CS sobre la funcionalidad de la mano (puntuación en FIHOA) parecían más pronunciados que los efectos sobre la valoración del dolor general. Este fue un resultado inesperado ya que previamente se había observado que la puntuación en FIHOA era menos sensible al cambio que la valoración del dolor general de la mano (29). Sin embargo, otros investigadores también habían observado un efecto más pronunciado del tratamiento sobre la funcionalidad de la mano que sobre el dolor (14), y es razonable que un tratamiento sintomático tenga un efecto mayor y más prolongado sobre la funcionalidad de la mano que sobre el control del dolor. Por otra parte, en otros 2 ensayos aleatorizados y controlados se demostró un potencial efecto condroprotector del CS en pacientes con artrosis de rodilla (30,31) aunque, debido a la corta duración del presente ensayo, no es probable que el efecto positivo del CS sobre la funcionalidad de la mano esté directamente relacionado con sus potenciales efectos condroprotectores sobre el daño estructural.

Los efectos estructurales del CS en la artrosis de manos fueron evaluados previamente en un estudio clínico que recogió datos sobre el tratamiento con CS y con condroitín polisulfato y que confirmó un modesto enlentecimiento de la progresión de la artrosis en las articulaciones afectadas (18). En otro pequeño estudio se sugería que la combinación de CS y naproxeno era superior al naproxeno solo para retardar la progresión de las erosiones articulares (32). El principal objetivo de este ensayo clínico era evaluar los efectos sintomáticos del CS en pacientes con artrosis de manos. Para ello medimos marcadores indirectos de la degradación del cartílago, como la proteína oligomérica de la matriz del cartílago en suero, la glicoproteína 39 del cartílago en suero y el telopéptido carboxiterminal entrecruzado del colágeno tipo II en orina, al inicio y al final del estudio. Después de 6 meses los niveles de todos estos marcadores biológicos no eran diferentes en los pacientes tratados con CS que en los que tomaron placebo (no se muestran los datos). Este resultado puede deberse al hecho de que estos marcadores biológicos no son sensibles para detectar efectos modestos sobre el cartílago articular, especialmente si la artrosis está limitada a las manos. No se recogieron datos con respecto a la presencia de artrosis en otras articulaciones, por lo que la interpretación de los resultados se ha visto limitada. Así pues, se requerirían estudios que utilizaran marcadores biológicos y técnicas de diagnóstico por imagen más sensibles para poder obtener resultados que aporten información sobre los potenciales efectos condroprotectores del CS en la artrosis de mano.

Algunas limitaciones de nuestro estudio merecen ser comentadas. En primer lugar, aunque este estudio tiene potencia suficiente para detectar cambios relevantes en los criterios de valoración primarios, el tamaño de la muestra puede no ser adecuado para demostrar el cambio en los criterios de valoración secundarios. Por otra parte, es posible que el estudio no tenga potencia suficiente para detectar la modificación del efecto en subgrupos específicos como los diferentes tipos de artrosis de mano.

Por último, al limitar la inclusión en el estudio a los pacientes que presentaban artrosis de manos sintomática grave, solo se pueden generalizar nuestros resultados a aquellos pacientes con importante sintomatología artrósica. El efecto del CS sobre el dolor de

la artrosis de manos puede considerarse moderado, sin embargo, fue suficiente para que en un número significativamente mayor de pacientes el médico valorara que había una mejoría. Además, las alternativas terapéuticas disponibles actualmente, como los AINE, presentan unos efectos de magnitud similar aunque con una toxicidad significativamente más prolongada.

En conclusión, este estudio demuestra que el condroitín sulfato es efectivo y seguro para el tratamiento de los pacientes con artrosis de manos. El condroitín sulfato es pues una interesante alternativa terapéutica para el manejo de esta frecuente enfermedad.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Todos los autores colaboraron en la elaboración del borrador o en su revisión crítica del contenido intelectual, y todos los autores aprobaron la versión final para su publicación. El Dr. Gabay tuvo pleno acceso a todos los datos del estudio y asume la responsabilidad en cuanto a la integridad y exactitud del análisis de los mismos.

Concepto y diseño del estudio: Gabay, Medinger-Sadowski.

Recogida de datos: Medinger-Sadowski, Gascon y Kolo.

Análisis e interpretación de los datos. Gabay y Finckh.

INTERVENCIÓN DEL PATROCINADOR DEL ESTUDIO

Este ensayo aleatorizado controlado fue iniciado por investigadores que diseñaron el estudio, realizaron el ensayo en su propio centro, transcribieron por separado los resultados del estudio que constaban en el Cuaderno de Recogida de Datos, analizaron los datos y redactaron el manuscrito. Institut Biochimique SA (IBSA) no participó en ninguna medida en el diseño del estudio, en la recogida, análisis o interpretación de los datos, en la redacción del manuscrito ni en la decisión de presentarlo para su publicación. La publicación de este artículo no estaba supeditada a su aprobación por IBSA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Pen C, Reygrobelle C, Gerentes I. Financial cost of osteoarthritis in France: the COART France study. *Joint Bone Spine* 2005;72:567-70.
2. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
3. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1021-7.
4. Haara MM, Manninen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P, et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;62:151-8.

5. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam Study). *Ann Rheum Dis* 2005;64:682-7.
6. Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:953-7.
7. Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Loge JH, Kvien TK. Health-related quality of life in women with symptomatic hand osteoarthritis: a comparison with rheumatoid arthritis patients, healthy controls, and normative data. *Arthritis Rheum* 2007;57: 1404-9.
8. Altman RD. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging* 2010;27:729-45.
9. Mejjad O, Maheu E. Therapeutic trials in hand osteoarthritis: a critical review. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8 Suppl A:S57-63.
10. Mahendira D, Towheed T. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1263-8.
11. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66: 377-88.
12. Stamm TA, Machold KP, Smolen JS, Fischer S, Redlich K, Graninger W, et al. Joint protection and home hand exercises improve hand function in patients with hand osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;47:44-9.
13. Dreiser RL, Gersberg M, Thomas F, Courcier S. Ibuprofen 800 mg in the treatment of arthrosis of the fingers or rhizarthrosis. *Rev Rhum Ed Fr* 1993;60:836-41. In French.
14. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:1991-9.
15. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 1992;19:604-7.
16. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, Chung L, Kelman A, Hillygus J, et al. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol* 2007;34:1323-7.
17. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, Michelotto M, Todesco S. Soluble interleukin 2 receptors and treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23: 1477-8.
18. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol* 2002;21:231-43.
19. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.
20. Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB, Caspard H, Grouin JM. Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:43-53S.
21. Agnew PJ, Maas F, Jamar F. Dynamometer and adapted sphygmomanometer for measuring grip strength in patients with rheumatoid arthritis. *Occup Ther J Res* 1991;11:259-70.
22. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1994;41:65-71.
23. Grifka JK, Zacher J, Brown JP, Seriola B, Lee A, Moore A, et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib versus placebo in patients with osteoarthritis of the hand. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22: 589-96.
24. Seiler V. Meclofenamate sodium in the treatment of degenerative joint disease of the hand (Heberden nodes). *Arzneimittelforschung* 1983;33:656-9.
25. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5.
26. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiríksdóttir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1696-700.
27. Rovetta G, Monteforte P. Dexketoprofen-trometamol in patients with osteoarthritis of the hands. *Minerva Orthop Traumatol* 2001;52:27-30.
28. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122: 1789-96.
29. Dreiser RL, Maheu E, Guillou GB. Sensitivity to change of the functional index for hand osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8 Suppl A:S25-8.
30. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 779-86.
31. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a twoyear, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
32. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. A two-year study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drugs Exp Clin Res* 2004;30:11-6.

FOR APPROVAL ONLY
Wiley-Blackwell
wileymadrid @ wiley.com

John Wiley & Sons, Ltd.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta publicación en cualquier forma y por cualquier medio sin previo permiso expreso de la editorial.

FOR APPROVAL ONLY
Wiley-Blackwell
wileymadrid @ wiley.com

FOR APPROVAL ONLY
Wiley-Blackwell
wileymadrid @ wiley.com