Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

INFORMACIÓN DE SOPORTE

Efectos del condroitín sulfato sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa en los pacientes con artrosis de rodilla.

Estudio de RMf aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.

Texto S1. Métodos

Elegibilidad y criterios de exclusión

Criterios de elegibilidad. Fueron elegibles los sujetos que cumplieron todos los criterios siguientes: (i) varón o mujer con edad comprendida entre 40 y 75 años; (ii) diagnóstico de artrosis primaria e idoneidad para el estudio, según la determinación del reumatólogo responsable, basada en una amplia valoración médica; (iii) artrosis radiológica y clínica basada en los criterios de ACR (American College of Rheumatology);[1] (iv) grado II o III de artrosis radiológica;[2] (v) síntomas de la rodilla estables al menos desde un mes antes del cribado; y (v) severidad mínima de dolor de rodilla de 5 puntos en la escala de calificación numérica de 11 puntos (NRS) en situación basal.

Criterios de exclusión: (i) evidencia clínica o historia de adicción a drogas/alcohol; (ii) efectos adversos previos al CS; (iii) enfermedad relevante, y no controlada, médica o psiquiátrica; (iv) contraindicación formal de RM; (v) dolor severo en otras articulaciones; (vi) enfermedades inflamatorias o sistémicas con repercusión potencial en las articulaciones; (vii) causas secundarias de artrosis de rodilla; (viii) uso de cualquier analgésico, inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) durante los siete días previos a la inclusión en el estudio, o durante el mismo; (ix) uso sistémico o inyección local de corticosteroides durante los tres meses previos al estudio, o durante el mismo; (x) uso de CS, diacereína, glucosamina u otros fármacos de acción lenta para la artrosis durante los tres meses previos al estudio; (xi) inyección de ácido hialurónico en la rodilla seleccionada dentro de los seis meses previos al estudio; (xii) sujetos fumadores de más de 20 cigarrillos al día; (xv) inicio o cambio de programa de fisioterapia dentro de las dos semanas previas al cribado, o durante el periodo de estudio; y (xvi) mujeres con potencial de embarazo.

Supuestos sobre el tamaño de la muestra

Al no existir consenso acerca de la estimación del tamaño de la muestra para los estudios de RM, en el presente estudio utilizamos información previa sobre la misma temática, recolectada

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

por nuestro equipo de investigación. Tras valorar mediante RMf la respuesta cerebral a la estimulación del dolor por presión en 22 pacientes de fibromialgia, en comparación a los 22 sujetos control equiparados (datos no publicados), encontramos una diferencia media entre grupos de la señal de MRf en la corteza del córtex cingulado anterior de 1,75 unidades (valores beta MRf), y una desviación estándar global de 2,10 unidades. Si la diferencia real entre las situaciones es de 1,75 unidades, precisamos valorar a 24 sujetos válidos en el grupo experimental y a 24 sujetos en el grupo placebo para poder rechazar la hipótesis nula con probabilidad (poder) de 0,8. La probabilidad de error tipo I asociada a esta prueba de hipótesis nula es de 0,05. Suponiendo un 20% de abandonos durante el periodo de estudio de cuatro meses, debíamos aleatorizar a un mínimo de 60 pacientes. Se obtuvieron estimaciones sobre tamaños de muestra similares utilizando los datos de un estudio con pacientes de artrosis.[3]

Procedimiento de aleatorización

Se asignó a los sujetos un número de aleatorización, siguiendo el orden cronológico por el que fueron examinados. No se sustituyeron los abandonos tras la aleatorización (no se reasignaron los números de aleatorización). El listado de aleatorización se generó utilizando el software procPlan de SAS System (versión 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, EEUU http://www.sas.com/) en bloques que constituían múltiplos de dos sujetos, y siguiendo un patrón 1:1. Farmacéuticos independientes dispensaron al investigador la medicación del estudio, con arreglo al listado aleatorizado, desconociendo los investigadores la asignación del tratamiento.

REFERENCIAS

1 Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1991; 27:10-2

2 Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16: 494–502

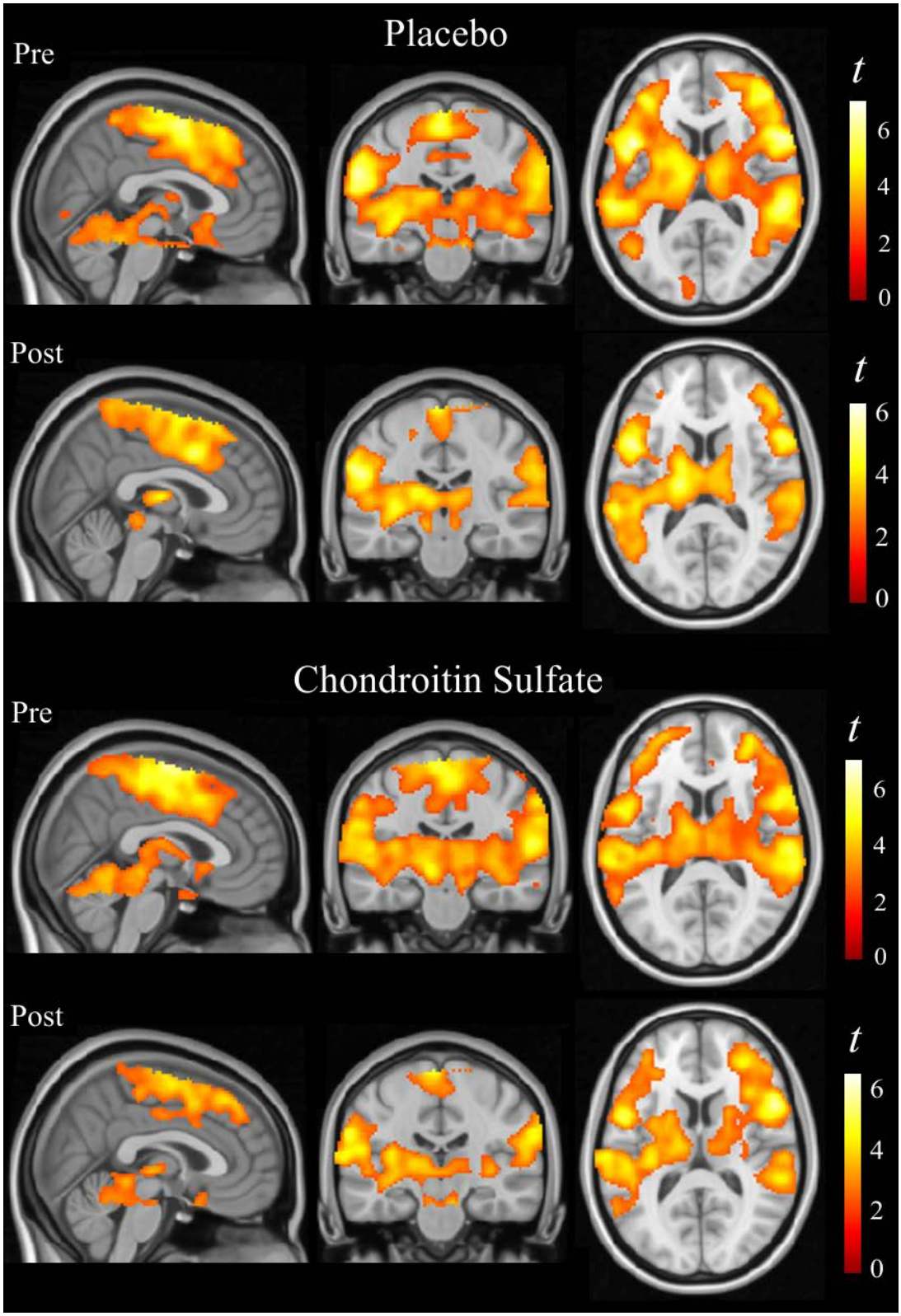
3 Giménez M, Pujol J, Ali Z, et al. Naproxen effects on brain response to painful pressure stimulation in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study. J Rheumatol. 2014 Nov;41(11):2240-8.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

FIGURAS SUPLEMENTARIAS

Figura S1. Figura Suplementaria 1

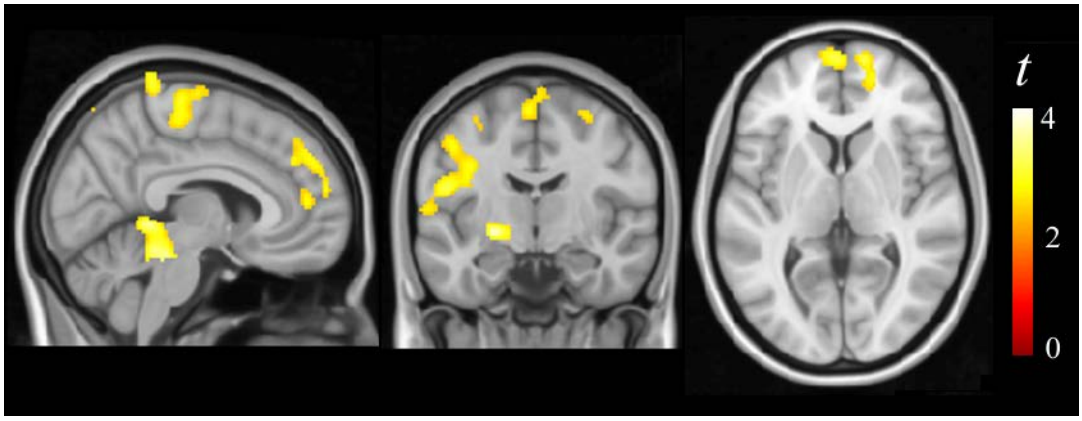
Activación cerebral (pruebas t de muestra única) obtenidas durante la prueba de presión de la rodilla para ambos grupos y situaciones. La prueba generó una activación sólida de todo el sistema cerebral relacionado con el dolor. Los datos se muestran a $P_{\text{False Discovery Rate-corrected}} < 0{,}05$. La derecha en las vistas axial y coronal corresponde al hemisferio derecho.



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura S2. Figura Suplementaria 2

Diferencias entre grupos en la activación cerebral basal durante la prueba de presión de la rótula. La derecha de las vistas axial y coronal corresponde al hemisferio derecho.



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla S1. Tabla Suplementaria 1

T1. Resultados MRf de la prueba de presión de la interlínea de la rodilla.

	Activación máxima							
	Placebo				Condroitín Sulfato			
Sesión MRf basal	**X**	**Y**	**Z**	**t**	**x**	**y**	**z**	**t**
Corteza Sensoriomotora- SMA	-2	-14	68	5,8	0	-12	68	6,3
SII- Ínsula posterior	62	-32	18	7,0	64	-36	26	7,1
Ínsula anterior-ganglios basales	40	20	-8	6,0	38	20	-14	6,1
Tálamo	-10	-12	12	5,1	-10	-10	12	4,4
Cingulado anterior-Medial frontal	8	10	40	5,4	10	16	40	5,3
Región PAG	-4	-26	-2	3,3	6	-28	-6	4,1
Corteza Prefrontal	42	42	16	6,1	46	34	-8	5,1
Sesión MRf final								
Corteza Sensoriomotora-SMA	-2	-14	68	4,3	-6	-10	68	5,2
SII- Ínsula Posterior	60	-34	22	6,3	64	-38	28	6,6
Ínsula anterior-ganglios basales	38	24	-4	3,5	38	20	-12	5,8
Tálamo	-16	-16	12	5,2	-14	-16	8	4,6
Cingulado anterior-Medial frontal	2	10	40	5,0	8	12	44	4,2
Región PAG	-6	-28	-6	3,6	-12	-34	-12	4,3
Corteza Prefrontal	40	46	10	3,8	32	44	12	4,5

Todas las activaciones son $P_{\text{False Discovery Rate- corrected}} < 0{,}05$. X, Y, Z: Coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). SMA: Área Motora Suplementaria; SII: Segunda Corteza Somatosensorial. PAG: sustancia gris periacueductal .

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla S2. Tabla Suplementaria 2

T2. Resultados MRf de la prueba de presión de la rótula

	Activación máxima							
	Placebo				Condroitín Sulfato			
Sesión MRf basal	**X**	**Y**	**z**	**t**	**x**	**y**	**z**	**T**
Corteza Sensoriomotora- SMA	0	-14	64	6,2	-2	-12	64	7,0
SII- Ínsula posterior	54	-32	20	9,5	52	-32	18	6,9
Ínsula anterior-ganglios basales	38	20	-4	5,4	40	22	-8	5,9
Tálamo	14	-14	6	3,3	-12	-18	4	5,0
Cingulado -Medial frontal	10	8	42	4,4	10	12	34	5,0
Región PAG	-4	-28	-5	2,5	4	-38	-16	4,4
Coteza Prefrontal	40	42	12	3,9	38	52	16	5,2
Sesión MRf final								
Corteza Sensoriomotora -SMA	-2	-10	64	5,1	-4	-12	68	4,8
SII- Ínsula posterior	54	-32	20	7,5	54	-32	20	5,7
Ínsula anterior-ganglios basales	42	24	-8	3,2	38	26	-8	5,1
Tálamo	14	-14	6	3,2	-10	-16	4	5,1
Cingulado anterior-Medial frontal	-6	-6	44	4,2	8	14	34	3,1
Región PAG	-	-	-	-	8	-28	-14	2,8
Corteza Prefrontal	42	38	20	4,2	40	50	8	4,4
Basal>Final intra-Grupo	**Diferencias máximas**							
	x	**Y**	**Z**	**t**	**x**	**y**	**z**	**t**
Corteza sensoriomotora (278 vóxels)	-	-	-	-	0	-6	70	2,8

Grupo por interacción de sesión	**Interacción máxima**				
(CS Basal>Post)>(Placebo Basal>Post)	X	Y	z	t	Tamaño del clúster
Región PAG	0	-40	-18	2,9	238

Todas las activaciones están corregidas a $P_{False\ Discovery\ Rate} < 0,05$. X, Y, Z: Coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). SMA: Área motora suplementaria; SII: Segunda corteza somatosensorial. PAG: sustancia gris periacueductal. CS: Condroitín sulfato.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla S3. Tabla Suplementaria 3

T3. Resultados MRf de la prueba de presión de la rótula. Diferencias basales entre los grupos.

	Diferencias máximas				
Condroitín sulfato > Placebo	X	Y	z	T	Tamaño del clúster
Corteza Prefrontal	-20	52	18	3,3	1021
Tronco encefálico/Cerebelo	-6	-36	-20	3,9	1753
Cortezas Sensoriomotoras- SMA	-50	-18	46	3,5	1272
Ganglios basales	-24	-14	-6	4,1	295

Todas las diferencias son $P_{\text{False Discovery Rate- corrected}} < 0{,}05$. X, Y, Z: Coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI). SMA: Área motora suplementaria