

## Enfoque terapéutico actual de la osteoartritis

R. Espinoza-Morales y M.E. Pérez-Bastidas

Departamento de Reumatología. Centro Nacional de Rehabilitación. México DF. México.

### Introducción

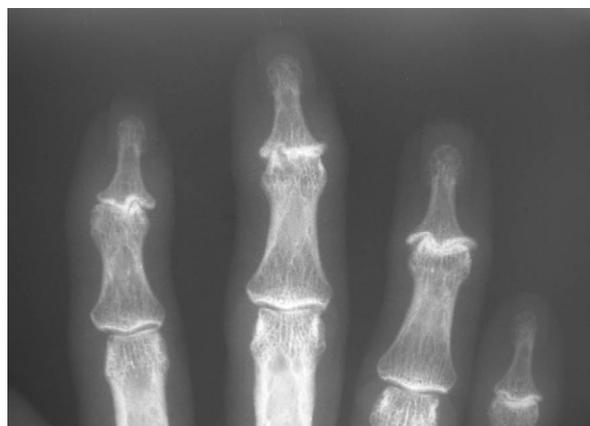
La osteoartritis (OA), definida como el resultado de cambios mecánicos y eventos biológicos que desestabilizan el equilibrio entre degradación y síntesis normal del cartílago articular, la matriz extracelular y el hueso subcondral<sup>1</sup> (fig. 1), es una enfermedad del aparato locomotor con alta prevalencia en la población adulta. Aunque algunos autores la consideran una enfermedad prototipo de entidad nosológica relacionada con la edad, estudios recientes demuestran que ésta no es el único factor precipitante en la génesis de la pérdida del cartílago articular<sup>2</sup>.

### Epidemiología

Estudios recientes han demostrado el impacto que tiene la OA en diferentes poblaciones. Mannoni et al<sup>3</sup> demostraron en un estudio realizado en Italia que un 29% de los pacientes de su población padecía OA de rodilla, a la que seguían la OA de mano (14%) y la de cadera (7%). Los pacientes con OA de cadera tenían una reducción significativa de la calidad de vida en comparación con los que tenían afección de rodilla y/o mano. Zangh et al<sup>4</sup> demostraron que las mujeres tenían hasta un 26% de OA en la mano, frente al 13% de los varones, en la cohorte de Framingham. Los síntomas bilaterales se observaron en un 16% de las mujeres y un 7% de los varones. Las articulaciones con mayor afección radiológica fueron las interfalángicas distales. La OA en manos causó discapacidad funcional en actividades de la vida diaria como cargar bultos, agarrar pequeños objetos y escribir (fig. 2). Actualmente hay estudios donde se demuestran diferencias en la prevalencia entre diversas poblaciones. Nevitt et al<sup>5</sup> demostraron una baja prevalencia de OA de cadera en una población china comparada con una población similar de Estados Unidos. Felson et al<sup>6</sup> comunicaron un



**Figura 1.** Paciente con osteoartritis de manos, donde se observan los cambios en las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden).



**Figura 2.** Radiografía de una paciente con osteoartritis de manos. Se pueden observar imágenes en "alas de gaviota" características de la osteoartritis erosiva de interfalángicas distales.

Correspondencia: Dr. R. Espinoza-Morales.  
Jefe del Departamento de Reumatología. Centro Nacional de Rehabilitación.  
Avda. México-Xochimilco, 289. Colonia Arenal de Guadalupe. 14389 Deleg.  
Tlalpan. México DF. México.  
Correo electrónico: rolespi@colmexreuma.org.mx

alto porcentaje de afección del espacio lateral de las rodillas en una población de Pekín comparada con esta afección en la población de Framingham de Estados Unidos.

En México, Espinosa et al<sup>7</sup>, en un estudio de ámbito nacional, calcularon la prevalencia de manifestaciones locomotoras, que fue del 26%, con predominio en las mujeres; la articulación de la extremidad inferior con mayores síntomas fue la rodilla, con un promedio del 16%, que se elevaba hasta el 35% en la octava década de la vida. Cardiel y Rojas-Serrano<sup>8</sup> realizaron un estudio en una población cercana a la Ciudad de México y describieron la prevalencia de manifestaciones locomotoras (17%); la de OA fue del 2,3%, y la de lumbalgia del 6,3% en la población estudiada. Actualmente existen criterios para la clasificación de la OA, basados en estudios epidemiológicos, para la rodilla, la cadera y la mano<sup>9-11</sup>. Básicamente se han establecido para homogeneizar estudios de tipo clinicoepidemiológico, ya que en la práctica clínica no siempre son aplicables en su totalidad.

### Coste de la enfermedad

Los costes directos e indirectos que genera la OA van en aumento en los sistemas de salud de todo el mundo. Un estudio de costes generados en pacientes con OA realizado en Hong Kong demostró que anualmente se gastan aproximadamente 15.000,00 dólares de Hong Kong en costes directos por paciente/año, cifra que aumenta proporcionalmente con la gravedad de la enfermedad, hasta llegar a los 46.000,00 dólares de Hong Kong por paciente/año<sup>12</sup>. Carmona et al<sup>13</sup>, en un estudio realizado en España sobre el impacto socioeconómico de los pacientes con OA, comunicaron que un 8% de su muestra recibía una compensación económica, un 45% gastaba en la compra de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y aproximadamente el 25% utilizaba al menos 2 servicios médicos por año, con el gasto que esto implica. En México aún no hay datos de costes en pacientes con OA, aunque Espinosa et al<sup>14</sup>, utilizando la encuesta nacional de salud realizada en el año 2000 (ENSA 2000), describieron que aproximadamente el 1,4% de la utilización de servicios sanitarios de la población mexicana fue por problemas osteoarticulares; hasta el 40% de las personas acudió a clínicas u hospitales privados para su atención. La institución de salud pública que prestó un mayor número de consultas en el año 2000 por problemas articulares fue el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

### Tratamiento

El tratamiento de la OA puede dividirse en: a) tratamiento médico; b) fisioterapia y rehabilitación, y c) tratamiento quirúrgico. En esta revisión nos centraremos esencialmente en el abordaje médico de la OA.

En la génesis y/o progresión de la OA se han implicado factores de riesgo como la obesidad, lesiones de liga-

mentos o meniscos, actividades laborales, actividades recreativas y enfermedades de la cadera en la edad pediátrica<sup>15-19</sup>. Debido a la importancia de estos factores, un primer paso del tratamiento consiste en su modificación en la medida de lo posible. La disminución del peso puede prevenir los síntomas y probablemente modifica la pérdida de cartílago<sup>20</sup>, y la realización de ejercicios para el fortalecimiento de músculos y ligamentos podría enlentecer la progresión de la OA<sup>21</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

Las primeras medidas terapéuticas en un paciente con OA deben ir encaminadas al tratamiento no farmacológico. Estas intervenciones han demostrado ser útiles y seguras probablemente a medio plazo.

#### Educación

La educación de los pacientes que padecen enfermedades crónicas es importante. A los enfermos de OA se les deben explicar la génesis y evolución de su padecimiento, haciendo hincapié en la lenta progresión de la enfermedad, ya que frecuentemente piensan que a corto plazo tendrán deformidades y discapacidad. Es necesario recalcar los cambios de estilo de vida recomendables, tales como adelgazar y hacer ejercicio. Hay estudios aleatorizados y controlados sobre la OA que demuestran beneficios con diferentes técnicas educativas (grupos, paquetes educativos, llamadas telefónicas, educación de la familia, etc.) para reducir el dolor, aunque sin mucho impacto en la función articular<sup>22-25</sup>. Un estudio a un año demostró que se reducen las visitas y los costes de atención primaria en salud al implementar una educación de autocuidado en la OA de rodilla<sup>23</sup>.

#### Pérdida de peso

La obesidad es un factor de riesgo conocido para la OA de rodilla y cadera<sup>26-28</sup>, y en la de manos también se ha encontrado alguna relación<sup>29</sup>. Al reducir el peso, incluso en un porcentaje modesto, se produce una disminución del dolor en las rodillas<sup>30</sup>, por lo que siempre debe recomendarse a los pacientes con sobrepeso u obesidad y OA de rodilla y cadera que disminuyan el índice de masa corporal modificando su dieta y aumentando la actividad física.

#### Ejercicio

El ejercicio ha demostrado ser benéfico en el control del dolor y en la funcionalidad de la rodilla y cadera con

OA. Todos los tipos de ejercicio que ayuden al fortalecimiento de los músculos periarticulares han demostrado ser útiles. Es importante insistir al paciente en que realice algún tipo de actividad física, ya que se conoce que la OA predispone, a causa del dolor, a hacer menos ejercicio, lo que tiene como consecuencia un aumento de la morbimortalidad cardiovascular<sup>31</sup>.

### Instrumentos de apoyo

Utilizar bastón en la mano contralateral a la articulación afectada, ya sea rodilla o cadera, es útil al disminuir la sobrecarga, hasta en un 60% en el caso de la cadera, con lo que se alivia significativamente el dolor<sup>32</sup>. El dolor medial de la rodilla puede mejorar al utilizar taloneras laterales o suelas con cuña<sup>33</sup>. El uso de rodilleras puede ayudar a los pacientes con afectación tibiofemoral o con inestabilidad. No es recomendable utilizar rodillera en caso de varo o valgo grave<sup>34</sup>. Fijar la rótula medialmente con una banda rotuliana es útil en aquéllos con condromalacia<sup>35</sup>. Es necesario que, al indicarse cualquier instrumento de apoyo, se verifique su buen uso y que se reemplacen al desgastarse.

## Tratamiento farmacológico

### Agentes tópicos

La capsaicina es un componente natural del chile rojo que reduce de forma reversible las reservas de la sustancia P (neurotransmisor) en las terminales nerviosas; por lo tanto, atenúa la transmisión del estímulo doloroso de los nervios periféricos al sistema nervioso central. Hay preparados comerciales con concentraciones del 0,25 al 0,75%. Un metaanálisis con 3 estudios controlados con placebo demuestra su eficacia, superior al placebo, para disminuir el dolor<sup>36</sup>. Una recomendación importante es que se aplique sin frotar.

Hay muchas presentaciones de AINE tópicos y la mayoría, aunque no todos, han demostrado ser superiores a placebo en las primeras 2 semanas de aplicación. Sin embargo, no son superiores a los AINE orales, por lo que su utilidad es limitada a corto plazo en aquellos que no pueden utilizar los AINE por vía oral<sup>37</sup>.

### Analgésicos no opioides

El paracetamol es el medicamento de primera elección en las guías publicadas para el tratamiento de OA de rodilla por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR)<sup>38,39</sup>. A pesar de sus casi 130 años de existencia, hasta la fecha persiste la controversia so-

bre su efectividad en la OA. En 2003 Zhang et al<sup>40</sup> realizaron un metaanálisis para estudiar la eficacia del paracetamol frente a placebo. Hasta ese momento sólo se habían realizado 2 estudios, uno en 1983<sup>41</sup> y otro en 1995<sup>42</sup>, que apoyaban la superioridad del primero. En 2004 se publicaron 2 grandes estudios controlados con placebo, con resultados discrepantes: el de Micelin-Richard et al<sup>43</sup> y el de de Pincus et al<sup>44</sup> (estudio PACES). En una revisión crítica realizada por Neame et al<sup>45</sup> de estos estudios se describen los factores por los cuales estos 2 grandes estudios, realizados con métodos diferentes y ambos con un muestra adecuada de pacientes, obtuvieron resultados opuestos. Neame et al concluyen que el estudio de Micelin-Richard et al, que no mostró diferencias entre el uso de placebo y de paracetamol, incluyó a pacientes con dolor más grave y con inflamación en mayor medida que los estudios convencionales; el estudio se llevó a cabo en muchos centros, por lo que la evaluación de los pacientes pudo no ser uniforme; además, hubo un alto porcentaje de abandonos en ambos grupos, a pesar de que el estudio sólo duró 6 semanas, y la mayoría de los pacientes fueron excluidos en la primera semana, lo que apoyaría aún más el hecho de que eran pacientes con dolor muy grave. El estudio PACES comparó paracetamol, celecoxib y placebo aleatorizando a cada paciente a 2 secuencias diferentes de tratamiento de 6 semanas. Los resultados se analizaron con 2 análisis estadísticos diferentes (estudios PACES-a<sup>46</sup> y PACES-b<sup>44</sup>). Tanto en el PACES-a como en el PACES-b el paracetamol se mostró superior al placebo. El PACES tuvo mejor diseño que el estudio de Micelin-Richard et al, ya que incluyó a una muestra de pacientes con dolor de moderado a grave y hubo menos porcentaje de abandonos; sin embargo, no se indicaba en qué tipo de centros se había realizado el estudio y tampoco separaban los resultados de la OA de rodilla y de cadera. A pesar de ser estudios nuevos, fueron de corta duración (6 semanas). En el estudio de Micelin-Richard et al se excluyó a los pacientes de mayor edad, y ambos estudios se abstuvieron de aportar datos sobre el diseño.

A pesar de que hay un estudio con resultados negativos del paracetamol frente a placebo, la mayoría apoya que la superioridad de este fármaco.

Los estudios que comparan el efecto analgésico del paracetamol frente a los AINE convencionales (ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco) han demostrado una eficacia analgésica comparable y una mayor seguridad del primero<sup>47-49</sup>. Los resultados cambian cuando se compara el paracetamol con inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), los cuales son superiores al placebo en todas las medidas (rigidez, dolor y función física)<sup>50</sup>. El coste del paracetamol es menor que el de los AINE.

## Analgésicos opiodes

Hay pocas publicaciones sobre el uso de analgésicos opiodes en la OA. Sin embargo, se puede pensar que éstos son útiles cuando otro tipo de analgesia ha fallado. Al indicar este tipo de fármacos hay que tener en cuenta sus efectos secundarios, que pueden ser frecuentes sobre todo en personas de la tercera edad. Los más frecuentes son: náuseas, estreñimiento, sedación, mareos y somnolencia.

Un estudio demuestra que el empleo de tramadol con naproxeno disminuye el uso de este último<sup>51</sup>. Otro estudio demuestra que la combinación de tramadol con paracetamol potencia el efecto analgésico<sup>50</sup>.

## Antiinflamatorios no esteroideos

Hay evidencia de que los AINE son más eficaces que el placebo y que el paracetamol en algunos pacientes<sup>49,53</sup>. La mayoría de los estudios con AINE son a corto plazo (menos de 6 meses) y casi todos están patrocinados por la industria farmacéutica<sup>54</sup>. Los efectos adversos no deseados de los AINE se conocen bien. Los más temidos son los gastrointestinales, que pueden presentarse en 1 de 50-100 pacientes/año<sup>55</sup>. También se sabe que pueden aumentar la presión arterial<sup>56</sup> e incrementar el riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>57</sup> e insuficiencia renal<sup>58</sup>. La incidencia de efectos secundarios aumenta con la edad de los pacientes.

Al hacer una revisión crítica de la bibliografía, nos encontramos con que no hay evidencia que apoye el uso de AINE a largo plazo, por lo que al indicarlos habrá que considerar la respuesta del paciente y los factores individuales de éste (edad y riesgo de comorbilidad)<sup>59-61</sup>. El uso de misoprostol o de inhibidores de la bomba de protones junto con los AINE reduce el riesgo de complicaciones gastrointestinales<sup>61-63</sup>.

## Inhibidores de la ciclooxigenasa 2

En el año 2000 se demostró la utilidad clínica de un nuevo grupo de AINE<sup>64,65</sup> que bloquean de forma preferente la COX-2, proteína implicada en la génesis del proceso inflamatorio<sup>66</sup>. Estos fármacos (inicialmente celecoxib y rofecoxib) demostraron ser útiles en el tratamiento del dolor y la inflamación en pacientes con enfermedades reumatológicas, con la ventaja de tener una menor incidencia de efectos secundarios de carácter gastrointestinal. Recientemente han salido al mercado otros inhibidores de la COX-2<sup>67,70</sup>. Aunque en general los COX-2 tienen una mayor seguridad gastrointestinal, estudios recientes han demostrado que a medio plazo tienen mayor incidencia de efectos secundarios de tipo cardiovascular, lo que originó la retirada del mercado del rofecoxib<sup>71-73</sup>. Recientemente el valdecoxib ha

corrido la misma suerte, debido a sus efectos dermatológicos y probablemente cardiovasculares<sup>74,75</sup>.

## Fármacos SYSADOA (*symptomatic show action drugs osteoarthritis*)

Actualmente los SYSADOA, medicamentos que se utilizan en la OA y no son AINE, se clasifican en 2 grupos: a) SMOAD (*symptom modifying osteoarthritis drugs*), medicamentos que han demostrado su eficacia y su seguridad en pacientes con OA al disminuir el dolor articular, mejorar la rigidez y aumentar la calidad de vida, y b) DMOAD (*diseases modifying osteoarthritis drugs*), grupo de medicamentos que se hallan aún en investigación<sup>76-78</sup>.

*Fármacos considerados SMOAD.* La glucosamina es una glucoproteína componente de la matriz del cartílago articular. Estudios con sulfato de glucosamina han demostrado su utilidad, ya que disminuye el dolor y mejora la función articular de las rodillas. Existen discrepancias en relación con la regeneración del cartílago articular, que se ha evaluado en radiografías anteroposteriores de rodilla. Reginster et al<sup>77</sup>, en un estudio prospectivo de 3 años, demostraron la utilidad clínica y radiológica de la glucosamina en pacientes con OA de rodillas, y concluyeron que mejora la función, el dolor y la evaluación global del paciente, además de conservarse el espacio articular, al compararla con placebo. Pavelka et al<sup>78</sup> publicaron en 2002 un estudio clínico controlado donde evaluaron el sulfato de glucosamina frente a placebo en pacientes con OA de rodilla. Los resultados mostraron que los pacientes tenían una mejoría en los síntomas articulares y, además, no hubo progresión en la pérdida del espacio articular, por lo que los autores concluyeron que el sulfato de glucosamina podría ser un medicamento modificador de la enfermedad. Richy et al<sup>79</sup> efectuaron un metaanálisis al respecto con las siguientes conclusiones: la glucosamina es un medicamento que mejora la función de la rodilla y disminuye el dolor; como sólo había 2 artículos que evaluaban la progresión radiológica, los resultados fueron favorables para la glucosamina como modificador de la OA. Tendremos que esperar a los resultados del estudio que dirige actualmente la Food and Drugs Administration, el cual, al no estar patrocinado por ninguna industria farmacéutica, proporcionará datos más fidedignos acerca de si este medicamento modifica el curso de la enfermedad o es sólo un fármaco SMOAD.

## Coindritín sulfato

Al igual que ocurre con la glucosamina, hay discrepancias en los resultados con este proteoglicano. Algunos

estudios demuestran un efecto SMOAD y otros han descrito un efecto modificador de la enfermedad. En 2 metaanálisis desarrollados recientemente<sup>79,80</sup> los autores obtienen resultados contradictorios. Richy et al<sup>79</sup> concluyen que el coindritín sulfato es útil para disminuir el dolor y aumentar la movilidad de la articulación afectada, mientras que McAlindon et al<sup>80</sup> concluyen que probablemente tenga un efecto marginal como SMOAD y comentan que en los resultados publicados puede que se sobrestime el efecto clínico de la glucosamina. En un estudio clínico controlado, recientemente publicado, para evaluar la eficacia clínica y radiológica del coindritín sulfato, Michel et al<sup>81</sup> encontraron que el medicamento no tuvo eficacia clínica en los pacientes, seguidos durante 2 años. Sin embargo los pacientes del grupo tratado con coindritín sulfato tuvieron una menor pérdida del espacio articular medido con radiografías simples de rodilla mediante un método previamente validado. Estos resultados indican que hay que ser cautos a la hora de afirmar que este medicamento no es útil como modificador de la enfermedad, aunque se necesitan más estudios para evaluar si efectivamente hay pérdida o no del volumen de cartílago.

### Diacereína

Es un medicamento al que se atribuyen efectos antiinflamatorios y anabólicos. Los primeros se deben al bloqueo de la interleucina 1, y los últimos al aumento de la producción de factor de crecimiento beta<sup>82,83</sup>. La experiencia clínica con el medicamento ha demostrado su utilidad para disminuir los síntomas y mejorar la función de las articulaciones<sup>84</sup>. Dougados et al<sup>85</sup>, en un estudio clínico controlado con 3 años de seguimiento en el que se comparó a pacientes con OA de cadera<sup>85</sup>, comunicaron que el grupo que tomó diacereína no sólo mejoró el índice de funcionalidad articular, sino que además, comparado con el grupo placebo, tuvo una menor pérdida del espacio articular. Estos hallazgos llevaron a los autores a proponer este medicamento como un fármaco modificador de la enfermedad. Esta aseveración aún debe validarse en otros estudios que demuestren estos hallazgos.

### Aceites no saponificados de soja/aguacate

En los últimos años estudios clínicos donde se ha incluido a pacientes con OA de cadera y rodilla han mostrado que el aceite no saponificado de soja/aguacate tiene un efecto sintomático. Se ha demostrado el efecto de este medicamento para disminuir el dolor y mejorar las escalas funcionales articulares<sup>86</sup>. Lequesne et al<sup>87</sup>, en un estudio piloto realizado en pacientes con OA de cadera, demostraron que el fármaco podría tener un efecto mo-

dificador de la enfermedad. Los mecanismos de acción propuestos son: aumento de la concentración de agreganos, disminución de las concentraciones de interleucina  $\beta$  y metaloproteinasas, y aumento de los inhibidores de las metaloproteinasas<sup>88,89</sup>. Hasta el momento este medicamento está aceptado como un SMOAD, sin que aún haya datos clínicos concluyentes para considerarlo DMOAD<sup>90-92</sup>.

### Esteroides intraarticulares

Los esteroides intraarticulares se consideran una alternativa en el tratamiento de la OA de rodilla según las recomendaciones del ACR<sup>39</sup>, aunque hay discrepancias debido a la potencial lesión articular que pueden producir<sup>94,95</sup>. Recientemente el grupo de Raynauld<sup>96</sup> ha publicado un estudio clínico controlado sobre el uso de esteroides intraarticulares frente a solución salina. El estudio demuestra que, a los 2 años de seguimiento, hay una mejoría importante del dolor, la funcionalidad y la inflamación de la rodilla en el grupo tratado con triamcinolona. Además, no se encontró pérdida del espacio articular, evaluado con radiografías simples, entre los grupos de estudio. Con este estudio pareciera que los esteroides tienen un papel como modificador de síntomas en la OA, al menos de rodilla, sin tener probablemente los efectos secundarios mencionados en la bibliografía.

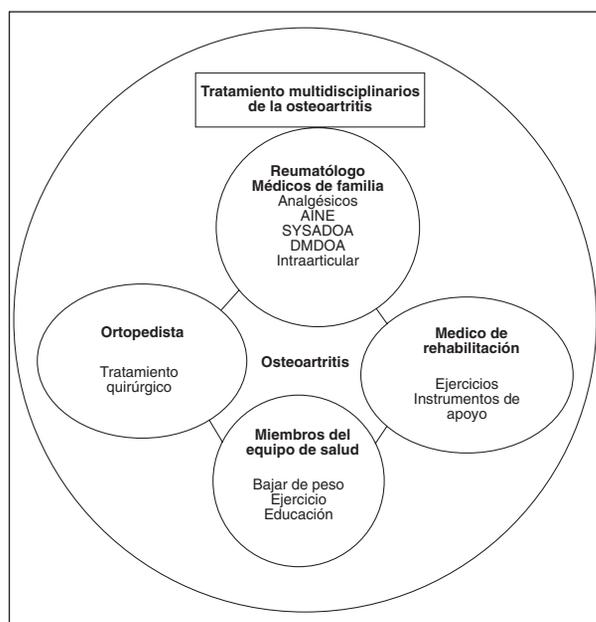
### Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un componente normal del líquido sinovial y una importante glucoproteína en la homeostasis articular<sup>97</sup>. En la OA el peso molecular y la concentración del AH se encuentran disminuidos<sup>98</sup>. Teóricamente la aplicación intraarticular del AH restaura la viscoelasticidad del líquido sinovial y promueve la síntesis endógena de AH de alto peso molecular; por lo tanto, debería de haber una mejoría tanto en la función como en la movilidad articular y reducción del dolor<sup>98</sup>. Existen presentaciones con bajo (0,5-2 MDa) y alto peso molecular (6-7 MDa). Otro mecanismo de acción del HA es un efecto antiinflamatorio<sup>99</sup>.

Los resultados de los metaanálisis sobre la superioridad del AH frente al placebo son discrepantes<sup>100,101</sup> en cuanto a su eficacia en relación con el dolor y la función de la rodilla.

Se ha postulado que el AH de alto peso molecular tiene un efecto superior<sup>102</sup>.

Es posible que el AH tenga efectos modificadores de la enfermedad en la OA. Listrat et al<sup>103</sup> realizaron un estudio piloto donde se evaluaron lesiones condrales por artroscopia. Incluyeron en el estudio a 36 pacientes que recibieron 3 series de 3 inyecciones de Hyalgan® y al año



**Figura 3.** Esquema que muestra la interrelación del equipo de salud en el tratamiento de la osteoartritis. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SYSADOA: symptomatic show action drugs osteoarthritis; DMOAD: diseases modifying osteoarthritis drugs.

de seguimiento se observó en ellos menor progresión de la lesión articular que en el grupo control. Jubb et al<sup>104</sup> publicaron un estudio con 408 pacientes a los que aplicaron 3 series de 3 inyecciones de Hyalgan®, con evaluación del espacio articular mediante radiografías a lo largo de un año de seguimiento. Los autores observaron menor pérdida del espacio articular en el subgrupo de pacientes que tenían enfermedad menos grave. Recientemente Arrich et al<sup>105</sup> han realizado un metaanálisis sobre el AH, cuyos resultados muestran que no es efectivo en cuanto al dolor y la función comparado con placebo. Recomiendan usar el medicamento sólo en estudios clínicos controlados.

Aunque en la bibliografía mundial existen discrepancias respecto al uso del AH, las guías de tratamiento de EULAR y ACR<sup>38,39</sup> recomiendan el AH intraarticular.

## Conclusiones

Debido a la transición epidemiológica que han experimentado las enfermedades crónicas del aparato locomotor y especialmente la OA, junto con el coste socioeconómico que tienen en los sistemas de salud, en los últimos años han aparecido nuevos fármacos, algunos inútiles y otros útiles a la hora de disminuir del dolor de los pacientes. Sin embargo, los reumatólogos y todos aquellos profesionales que atienden a pacientes con OA seguiremos estando a la espera de medicamentos que realmente modifiquen de forma anabólica al cartílago,

la matriz extracelular y el hueso subcondral. Nuevos hallazgos en la investigación básica que nos permitan entender el metabolismo fisiológico y fisiopatogénico del condrocito, su interrelación con otras células y con las distintas proteínas del cartílago y séricas, así como mejores técnicas de imagen y marcadores biológicos del cartílago, harán que en los próximos años surjan nuevos fármacos modificadores de la enfermedad, que por el momento se encuentran en investigación<sup>106</sup>.

Debemos recordar que el tratamiento de la OA es multidisciplinario, con la interacción de diversos profesionales de la salud para mejorar los síntomas, la función y la calidad de vida de los pacientes. Todos los profesionales involucrados en el tratamiento de la OA (reumatólogos, ortopedistas, medicina de rehabilitación, especialistas en nutrición) desempeñan un papel importante (fig. 3).

## Bibliografía

1. Moskowitz R. Osteoarthritis. Diagnosis and medical/surgical management. 3re ed. Philadelphia: Saunders; 2001.
2. Loeser R, Shaker N. Aging or osteoarthritis: which is the problem? *Rheum Dis Clin N Am.* 2003;29:653-73.
3. Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M, Ferrucci L, Costanzo S. Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:576-8.
4. 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.
5. Nevitt MC, Xu L, Zhang Y, Lui LY, Yu W, Lane NE, et al. Very low prevalence of hip osteoarthritis among Chinese elderly in Beijing, China, compared with whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1773-9.
6. Felson DT, Nevitt MC, Zhang Y, Aliabadi P, Baumer B, Gale D, et al. High prevalence of lateral knee osteoarthritis in Beijing Chinese compared with Framingham Caucasian subjects. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1217-22.
7. Espinosa R, Hernández L, Arroyo C. Prevalencia de manifestaciones musculoesqueléticas en México. *Rev Mex Reumatol.* 2005;20:5.
8. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:617-24.
9. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Boreinstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990;33:601-10.
10. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Boreinstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991;34:505-14.
11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Boreinstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-49.
12. Woo J, Lau E, Sing CH, Lee P, Zhang J, Kwok T, et al. Socioeconomic impact of osteoarthritis in Hong Kong: utilization of health and social services, and direct and indirect costs. *Arthritis Care Res.* 2003;49:526-34.
13. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
14. Espinosa R, Hernández L, Arroyo C. Patrón de utilización de servicios de salud en México en pacientes con artritis. *Rev Mex Reumatol.* 2005;20:20-1.
15. Bollen S. Epidemiology of knee injuries: diagnosis and triage. *Br J Sports Med.* 2000;34:227-8.

16. Manson JE, Bassuk SS. Obesity in the United States: a fresh look at its high toll. *JAMA*. 2003;289:229-30.
17. Hill CL, Suk SG, Gale D, Totterman S, Gale ME, Felson DT. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2005;52:794-9.
18. Reijnen M, Hazes JMW, Pols HAP, Koes BW, Bierma-Zeinstra SMA. Acetabular dysplasia predicts incident osteoarthritis of the hip: the Rotterdam study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:787-93.
19. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427 Suppl:16-21.
20. Felson DT. Preventing knee and hip osteoarthritis. *Bull Rheum Dis*. 1998;47:1-4.
21. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med*. 1997;127:97-104.
22. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Loring KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res*. 1996;9:292-301.
23. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Hanna MP, Mefi CA. Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self-care education for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1267-73.
24. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Chambers M, Byrd D, Hanna M. Effects of self-care education on the health status of inner-city patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1466-74.
25. Weinberger M, Tierney VW, Booher P, Katz BP. Can the provision of information to patients with osteoarthritis improve functional status? A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1577-83.
26. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Melnan RF. Obesity and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 1988;109:18-24.
27. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum*. 1997;40:728-33.
28. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Epidemiol*. 1993;137:1081-8.
29. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, Weissfeld LA. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am Med J Epidemiol*. 1994;139:119-29.
30. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk of symptomatic knee osteoarthritis in women. *Ann Intern Med*. 1992;116:535-9.
31. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:544-8.
32. Brand SA, Crowninshield RD. The effect of cane use on hip contact force. *Clin Orthop*. 1980;147:181-4.
33. Keating EM, Faris PM, Ritter MA, Kane J. Use of lateral heel and sole wedges in the treatment of medial osteoarthritis of the knee. *Orthop Rev*. 1993;22:921-4.
34. Marks R, Quinney AH, Wessel J. Reliability and validity of measurement of position sense in women with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1993;20:1919-24.
35. Cushman J, MacCarthy C, Dieppe PA. Taping the patella medially: a new treatment for osteoarthritis of the knee joint? *Br Med J*. 1988;308:753-5.
36. Zhang WY, Li-Wan-Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;46:517-22.
37. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*.
38. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145-55.
39. American College of Rheumatology. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
40. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:901-7.
41. Amadio P, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res*. 1983;34:59-66.
42. Zoppi M, Peretti G, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of an effervescent formulation of 500 mg paracetamol in arthritis of the knee or hip. *Eur J Pain*. 1995;16:42-8.
43. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:923-30.
44. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomized, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:931-9.
45. Neame R, Zhang W, Doherty M. Historic issue of the annals: three papers examines paracetamol in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:897-900.
46. Pincus T, Fort JF, Mangal B, Koch G, Wolfe F, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol), or Celebrex Effectiveness Study (PACES-1): a double-blinded, randomized, crossover clinical trial in patients with osteoarthritis of the hip or knee [resumen]. *Ann Rheum Dis*. 2003;62 Suppl 1:73.
47. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1196-206.
48. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drug or pure analgesic. *J Rheumatol*. 1992;19:1950-4.
49. Pincus T, Koch GG, Sokka T. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1587-98.
50. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Vioxx ACT (VACT) Group. Vioxx ACT (VACT) Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA*. 2002;287:64-71.
51. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1370-7.
52. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23:1429-45.
53. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med*. 2003;163:169-78.
54. Chard JA, Tallon DJ, Dieppe PA. Epidemiology of research into interventions for the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:414-8.
55. Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain*. 2000;85:169-82.
56. Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Saf*. 1997;17:277-89.
57. Bleumink GS, Feenstra J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure. *Drugs*. 2003;63:525-34.
58. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106 Suppl 5B:13-24.
59. Courtney P, Doherty M. Key questions concerning paracetamol and NSAIDs for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:767-73.
60. Brandt KD. Non-surgical treatment of osteoarthritis: a half century of "advances". *Ann Rheum Dis*. 2004;63:117-22.
61. Bjordal JM, Ljunggren AE, A Klovning, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329:1317.
62. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:241-9.
63. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
64. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
65. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.

66. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:7563-8.
67. Fenton C, Keating GM, Wagstaff AJ. Valdecoxib: a review of its use in the management of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhoea and acute pain. *Drugs*. 2004;64:1231-61.
68. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Efficacy and safety of valdecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2004;111:286-96.
69. Lyseng-Williamson KA, Curran MP. Lumiracoxib. *Drugs*. 2004;64:2237-46.
70. Hawkey CC, Svoboda P, Fiedorowicz-Fabrycy IF, Nasonov EL, Pikhak EG, Cousin M, et al. Gastrointestinal safety and tolerability of lumiracoxib compared with ibuprofen and celecoxib in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:1804-10.
71. Food and Drugs Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>
72. Bresalier RS, Sandler RS, Qian H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-102.
73. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-81.
74. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:1081-91.
75. Knowles SR, Phillips EJ, Wong G, Shear NH. Serious dermatologic reaction associated with valdecoxib: report of two cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:1028-9.
76. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-STT). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:11-4.
77. Reginster JY, Leroisy R, Rovati LC. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251-6.
78. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova 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;162:2113-23.
79. Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:1514-22.
80. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:1469-75.
81. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruhlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:779-86.
82. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:272-80.
83. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, Herrouin JF, Bogdanowicz P, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7:255-64.
84. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2339-48.
85. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. 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;44:2539-47.
86. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2001;30:242-7.
87. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, Dreiser RL. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 2002;47:50-8.
88. Henrotin YE, Sánchez C, Deberg MA, Piccardi N, Guillou GB, Msika P, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and pro-inflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol*. 2003;30:1825-34.
89. Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL, Gogly B, Dridi M, Piccardi N, et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase (TIMP-1 and TIMP-2) secretion by human fibroblasts in culture. *J Periodontol*. 2001;72:1685-94.
90. Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis— a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2003;22:285-8.
91. Little CV, Parsons T. Herbal therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002947.
92. Walker-Bone K. "Natural remedies" in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2003;20:517-26.
93. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1541-6.
94. Papachristou G, Anagnostou S, Katsoris T. The effect of intra-articular hydrocortisone injection on the articular cartilage of rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1997;132-4.
95. Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:417-21.
96. Raynaud JP, Buckland-Wright CH, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Peltier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:370-7.
97. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol*. 1993;20 Suppl 39:10-5.
98. Gossec, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:478-82.
99. Pasquali-Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, Boraldi F, Bergamini G, Mori G, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology Oxford*. 2001;40:158-69.
100. Lo GH, Lavalley M, MacAlindon T, Felson DT. Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA*. 2003;290:3115-21.
101. Whang CT, Lin J, Cang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutics effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg*. 2004;84:538-45.
102. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickut A, Runzheimer J, Schwieger G, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower molecular weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999;21:1549-62.
103. Listrat V, Ayrat X, Paternella F, Bonvarlet JP, Simonnet J, Amor B, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 1997;5:153-60.
104. Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P, on behalf of the UK Hyalgan Study Group. Structure modification in osteoarthritis with intra-articular sodium Hyaluronate of man. 500-730 KDa. *Ann Rheum Dis*. 2001;60 Suppl 1:46.
105. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2005;172:1039-43.
106. Blanco-García FJ. Manual SER de la artrosis. Sociedad Española de Reumatología. 1.ª ed. Madrid: IM&C; 2002.