

# Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla

Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER)\*

\*Al final del manuscrito se ofrece la relación de miembros del Panel de Expertos de la SER

## Introducción y justificación

En 1995, el American College of Rheumatology (ACR) publicó sus primeras recomendaciones para el tratamiento de la artrosis de rodilla<sup>1</sup>, que posteriormente fueron actualizadas conjuntamente con las recomendaciones terapéuticas para artrosis de cadera<sup>2</sup>. Tres años más tarde, en 1998, EULAR reunió a un comité de expertos europeos para llevar a cabo las primeras recomendaciones terapéuticas sobre la artrosis de rodilla, que serían publicadas en 2000<sup>3</sup> y que recientemente han sido actualizadas<sup>4</sup>.

Las recomendaciones elaboradas por EULAR fueron fruto de un enorme esfuerzo de investigación, ya que se buscó la evidencia científica en prácticamente todas las modalidades terapéuticas existentes –hasta 33– para la artrosis de rodilla. Además, fueron complementadas con 10 recomendaciones terapéuticas, basadas tanto en la opinión de los expertos como en la evidencia demostrada. Dado el nivel de representatividad de que goza EULAR, no sólo en el ámbito científico europeo, sino también mundial, es lógico suponer un gran interés hacia dichas recomendaciones por parte de la comunidad sanitaria interesada en esta patología.

En este mismo contexto, la Sociedad Española de Reumatología (SER) encargó recientemente a un grupo de expertos locales la realización de unas recomendaciones terapéuticas para la artrosis de rodilla. Es evidente que la primera cuestión que se planteó fue la necesidad real de tales recomendaciones, esto es, qué podía aportar la SER en esta área de conocimiento que no estuviera ya bien establecido en las publicaciones arriba mencionadas.

Por todo ello, la SER renunció a la idea de recoger en un *nuevo documento* unas premisas en las que ya se basaban las recomendaciones EULAR. Así pues, desde el principio quedó establecido que éstas serían el punto de partida de nuestro trabajo, encaminado a desarrollar aquellas cuestiones que en el documento EULAR no quedaban suficientemente claras –principalmente porque no era ese su objetivo– y a tratar de responder de forma precisa las preguntas que, al respecto, surgen en la práctica clínica diaria.

De este modo, el documento SER analiza una por una diferentes cuestiones con sus correspondientes respuestas a partir de preguntas tan elementales como: *a)* ¿cuál debe ser la primera elección farmacológica?, *b)* ¿qué evidencia hay sobre la eficacia del tratamiento tópico en sus diversas variantes?, y *c)* la utilidad de los analgésicos opiáceos. Asimismo, se examinan todos los fármacos conocidos como “sintomáticos de acción lenta” (SYSADOA): sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico. Pero este análisis no se limita a su función puramente analgésica, sino que considera también su acción como “ahorradores” de analgésicos o de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y su potencial efecto como verdaderos modificadores de enfermedad, esto es, su impacto en la modificación del daño estructural. Finalmente, el trabajo trata de evidenciar la mayor o menor eficacia de las distintas presentaciones comerciales de ácidos hialurónicos, así como la utilidad del uso de esteroides por vía intraarticular.

Por todo ello, aconsejamos que el lector no vea en estas recomendaciones ningún atisbo de competencia con las de EULAR, sino, bien al contrario, un complemento al excelente trabajo que EULAR llevó a cabo en su día. Asimismo, nos gustaría recordar que el tratamiento de la artrosis no se basa sólo en el adecuado empleo de las diferentes opciones farmacológicas. La corrección de los factores de riesgo, la información y educación del paciente, así como el tratamiento no farmacológico constituyen elementos muy importantes en el tratamiento integral del paciente artrósico.

Correspondencia: Dr. F.J. Blanco.  
Servicio de Reumatología. CH. Universitario Juan Canalejo.  
Xubias, P4. 15006 A Coruña. España.  
Correo electrónico: francisco\_blanco@canalejo.org

Manuscrito recibido el 28-2-2005 y aceptado el 11-3-2005.

## Metodología

Este documento fue elaborado en las siguientes etapas:

1. Reunión del grupo de expertos en artrosis de rodilla para definir los objetivos del trabajo, la metodología a seguir y el esquema del texto. Se decidió que el documento estaría estructurado en preguntas y respuestas que suscitasen el interés de aquellos profesionales que atienden pacientes con artrosis de rodilla. Cada uno de los expertos confeccionó 10 preguntas centradas en diferentes aspectos terapéuticos de la artrosis de rodilla. A continuación, las 150 preguntas resultantes fueron agrupadas por el coordinador del comité en 10 temas y remitidas a la Unidad de Investigación de la SER.
2. Respuesta por parte de los revisores de la SER a las preguntas planteadas, siguiendo la metodología descrita más adelante.
3. Reunión del grupo de expertos para elaborar el documento final utilizando la información aportada por los revisores en cuanto a la evidencia científica.
4. Presentación del primer borrador del documento en un foro abierto (Primer Simposium de la SER sobre la Artrosis en A Coruña, noviembre 2004).
5. Debate interno –mediante correo electrónico– hasta confeccionar el documento consensuado final.
6. Valoración externa del documento.
7. Publicación en REUMATOLOGÍA CLÍNICA.

## Metodología de las revisiones sistemáticas

### Búsqueda bibliográfica

Para poder contestar a las preguntas del Panel de expertos, éstas fueron previamente transformadas según el modelo de pregunta PICO (*patient, intervention, comparison, outcomes*), a partir del cual los evaluadores elaboraron las estrategias de búsqueda. Las búsquedas informatizadas se ejecutaron en PubMed/Medline, Embase y Cochrane Library. De la misma manera, se realizaron búsquedas secundarias de aquellos estudios que aparecían citados en los artículos seleccionados y se revisaron manualmente abstracts de congresos (los 2 últimos nacionales y el americano de reumatología).

### Selección de los estudios

Para cada pregunta se evaluaron aquellos estudios que más se ajustaban por diseño a la consecución de una respuesta. En los casos en que sobre una pregunta existía un metaanálisis, los evaluadores podían utilizar las conclusiones de éste como respuesta, ignorando los ensayos clínicos en él incluidos y revisando únicamente de manera individual aquellos aleatorizados

que, no estando incluidos en el metaanálisis, eran de calidad excelente.

### Clasificación de calidad de los estudios

Se utilizó la escala Jadad para evaluar la calidad de los ensayos clínicos (rango: 0-5; buena calidad a partir de 3). Para otro tipo de estudios, se creó una escala basada en las guías de evaluación de la literatura médica del JAMA<sup>5-10</sup>.

Dependiendo del grado de adecuación a estas guías, los estudios fueron clasificados en: *a)* excelente, respuesta afirmativa a las preguntas de eliminación y las de detalle; *b)* moderada, respuesta afirmativa a las preguntas de eliminación, pero respuesta dudosa o negativa a una o más de las de detalle, y *c)* mala, respuesta negativa en al menos una pregunta de eliminación.

### Elaboración de tablas de evidencia

Se elaboraron tablas de evidencia con las características, calidad y conclusiones de los estudios incluidos, así como de los excluidos y los motivos de su exclusión.

### Grado de recomendación y nivel de evidencia

Los grados de recomendación se dan con un nivel de evidencia basado en los niveles de evidencia del NHS, en su revisión de marzo de 2002 –disponible en <http://www.cebm.net/downloads.asp>. Ha de tenerse en cuenta que los niveles hablan de la validez de un estudio, no de su aplicabilidad, por lo que deben considerarse otros factores, como costes, facilidad de implementación, importancia de la enfermedad, etc., antes de determinar la aplicabilidad de la recomendación.

## Preguntas sobre el tratamiento farmacológico

### Preguntas sobre paracetamol

#### *¿Debe ser el paracetamol la primera elección para el control del dolor en la artrosis de rodilla?*

*Recomendaciones.* Las razones que conducen al paracetamol como fármaco de primera elección se fundamentan en decisiones individualizadas ante cada paciente, basadas principalmente en criterios de seguridad.

*Grado de recomendación A.*

Los estudios disponibles indican que los AINE son superiores al paracetamol para reducir el dolor en la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencias para la recomendación.* Las evidencias que determinan el paracetamol como fármaco de primera elección están basadas en las guías de práctica clínica y documentos de consenso de los expertos<sup>1,3,4</sup>.

En la artrosis de rodilla, según la evidencia disponible, los AINE son más eficaces para el control del dolor que el paracetamol<sup>11-13</sup>. No existe evidencia de que este efecto aumente en pacientes con mayor dolor basal, derrame sinovial o inflamación<sup>12,14</sup>.

En cualquier caso, la diferencia entre la efectividad de los AINE sobre el paracetamol es modesta. La cuestión es saber si justifica la prescripción de estos fármacos como primera elección a pesar de presentar efectos adversos más frecuentes y graves. Hay que decir que, aunque estos datos se basan en metaanálisis y ensayos clínicos, la muestra de pacientes analizados era excesivamente homogénea, muy selectiva y no claramente representativa de la población general con artrosis. Por otra parte, algunos de estos estudios presentan problemas metodológicos, como reducido número de enfermos para la muestra, escaso seguimiento –salvo en un trabajo, en el resto el seguimiento es inferior a 6 semanas–, numerosas retiradas, corto período de lavado, dosis variables de fármaco o diferencias entre los estudios en la forma de medir las medidas de desenlace.

Otros 2 estudios basan sus resultados en encuestas realizadas a pacientes para determinar sus preferencias con respecto a los fármacos que disminuyen el dolor en la artrosis. Éstas muestran una preferencia por los AINE frente al paracetamol en estudios a corto plazo, mientras que las diferencias disminuyen en pacientes de edad avanzada<sup>15,16</sup>.

La prescripción de paracetamol como fármaco de primera elección en artrosis de rodilla debe ser individualizada, ya que no depende de su mayor eficacia, sino de otros condicionantes que pueden ser relevantes en un determinado paciente (seguridad, intensidad del dolor, preferencia del paciente, coste, etc.).

*Nivel de evidencia 1a.*

### **¿Hay evidencias de que el paracetamol destruya el cartílago articular o acelere la progresión de la enfermedad?**

*Recomendación.* No hay datos que nos permitan identificar el paracetamol como posible agente lesivo o condroprotector del cartílago articular. Por lo tanto, no es posible realizar ningún tipo de recomendación.

*Evidencias para la recomendación.* Carecemos de datos consistentes sobre el efecto del paracetamol o de los AINE en la progresión radiológica de la artrosis de rodilla. El único estudio disponible sobre el tema indica que el paracetamol es similar al naproxeno en cuanto a su incidencia en la progresión radiológica de la artrosis<sup>17</sup>.

## **Preguntas sobre los AINE no selectivos**

### **¿Deben ser los AINE la primera elección para el control del dolor en la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* A pesar de que los AINE tienen un mayor efecto analgésico en la artrosis de rodilla, es recomendable probar primero la respuesta al paracetamol, dado que para un número considerable de enfermos la eficacia de éste será suficiente y ofrece ventajas en cuanto a seguridad y relación beneficio-coste.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Los AINE tienen mayor eficacia analgésica que el paracetamol en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Esta conclusión se avala por una evidencia satisfactoria, basada en una revisión sistemática (hasta diciembre de 2001) y un ensayo clínico de buena calidad según la escala Jadad<sup>12,18</sup>. La diferencia media estandarizada que se pudo apreciar en el alivio del dolor global entre los AINE y el paracetamol fue de 0,33 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,15-0,51), compatible con un efecto modesto<sup>12</sup>. Un metaanálisis posterior –hasta julio de 2003– y una revisión de los ensayos publicados hasta septiembre de 2004 mostró una diferencia en el efecto de ambos fármacos de un 0,23 (IC del 95%, 0,13-0,34)<sup>19-23</sup>, cifra, pues, similar a la anterior, pero con intervalos más precisos a partir de una muestra de mayor número de enfermos.

Hay que apuntar, sin embargo, que la calidad de estos 3 últimos ensayos fue considerada baja<sup>21-23</sup>. Los datos actuales nos permiten afirmar que existe la misma diferencia en el alivio del dolor entre paracetamol y placebo (0,21; IC del 95%, 0,02-0,41) que entre AINE y paracetamol (0,23; IC del 95%, 0,13-0,34)<sup>19,20</sup>.

Conviene tener presente, además, que la información analizada muestra algunas carencias que reducen la representatividad de sus conclusiones, como son la corta duración de los ensayos clínicos –la mayoría abarcan un período de tan sólo 6 semanas–, la exclusión de los enfermos con mayor morbilidad y la utilización de criterios de inclusión diferentes para los distintos trabajos, sobre todo en lo que respecta al dolor y a la presencia de “brotos”.

*Nivel de evidencia 1a.*

*Comentarios a las preguntas sobre paracetamol y AINE.* Hasta la fecha no se ha podido identificar ninguna manifestación clínica que permita conocer de antemano y de forma fiable qué enfermos responderán mejor al paracetamol o a los AINE, siendo el criterio más seguro la respuesta individual de cada paciente a ambos tipos de fármacos.

El médico debe realizar una cuidadosa valoración clínica de cada caso y comentar con el enfermo las ventajas e inconvenientes, tanto del paracetamol como de los AINE, para que el enfermo pueda participar de forma activa en la decisión.

**¿Destruyen los AINE el cartílago articular o favorecen y/o aceleran la progresión de la enfermedad?**

*Recomendación.* No existe evidencia para afirmar que los AINE, con excepción de la indometacina, favorecen la progresión de la artrosis.

*Grado de recomendación B.*

*Evidencia para la recomendación.* La indometacina favorece la progresión radiográfica de la artrosis. Esta afirmación se basa en los resultados de 2 estudios clínicos bien diseñados, aunque con limitaciones en su ejecución<sup>12,18</sup>.

*Nivel de evidencia 1b.*

No existen datos que permitan afirmar que otros AINE favorezcan la progresión radiográfica de la artrosis. Esta afirmación se basa en estudios clínicos –se han excluido estudios in vitro– de baja calidad<sup>19-23</sup>.

*Nivel de evidencia 2b.*

**Preguntas sobre los coxibs****¿Hay evidencias de que los coxibs sean más efectivos que el paracetamol o los AINE clásicos para el control del dolor en la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* En el control del dolor de los pacientes con artrosis de rodilla, los coxibs (celecoxib y rofecoxib) son más eficaces que el paracetamol y presentan, por el contrario, una eficacia similar a la de los AINE clásicos, no observándose diferencias significativas entre ellos.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Aunque parten de estudios de corta duración (6 semanas), los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de Geba et al<sup>18</sup> y Pincus et al<sup>22</sup> demuestran que tanto rofecoxib (12,5 y 25 mg/día) como celecoxib (200 mg/día) son superiores al paracetamol (4 g/día) en el tratamiento del dolor de la artrosis de rodilla. Un metaanálisis<sup>24</sup> realizado por la Cochrane –de excelente calidad– observa que en la artrosis de rodilla los AINE son más efectivos que el paracetamol para el control del dolor. Sin embargo, en otros 14 ensayos clínicos aleatorizados, no se ha detectado superioridad en el tratamiento del dolor de los AINE clásicos sobre los coxibs, o viceversa.

Por tanto, la evidencia con respecto a la eficacia apoya el uso preferente de coxibs sobre paracetamol, si bien otras consideraciones, como la relación coste-beneficio o la seguridad, pueden influir igualmente en la decisión.

*Nivel de evidencia 1a.*

**¿Hay evidencias de que los coxibs tengan algún efecto en la progresión de la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* No es posible emitir ninguna recomendación al respecto, pues se desconoce si, como ha sido demostrado en algunos estudios con indometacina, los coxibs favorecen la progresión de la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación D.*

*Evidencia para la recomendación.* No hay evidencias de que los coxibs tengan efecto sobre la progresión radiológica de la artrosis de rodilla. La única investigación en este sentido es un estudio abierto de baja calidad –con poco tiempo de seguimiento y sin grupo control– en el que no se demuestra que haya progresión de la enfermedad.

*Nivel de evidencia 3.*

**Preguntas sobre tratamientos tópicos****¿Es eficaz el tratamiento tópico con AINE o analgésicos en la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* Los AINE aplicados de forma tópica son eficaces para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Por lo general, la mayoría de los ensayos clínicos concluyen que los AINE tópicos son eficaces para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla, al tiempo que evitan los efectos adversos que con frecuencia presenta la vía oral<sup>25-42</sup>.

Todos los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el empleo de los AINE aplicados de forma tópica, bajo diferentes presentaciones (cremas, geles o parches), sobre la rodilla más afectada por la artrosis. La calidad de los estudios es excelente o moderada. No se ha hallado ningún metaanálisis centrado exclusivamente en el tratamiento de la artrosis de rodilla con estos productos.

No obstante, 3 de los estudios revisados muestran que no existe acción alguna de los AINE tópicos frente a placebo<sup>43-45</sup>, si bien todos ellos ofrecen problemas de diseño. Un ensayo clínico aleatorizado halló que el piroxicam tópico, no sólo no es más eficaz que el ibuprofeno oral, sino que además resulta más tóxico, desde el momento en que puede ocasionar reacciones locales<sup>27</sup>.

En cualquier caso, ninguno de los ensayos clínicos parte de un período superior a las 4 semanas de tratamiento, por lo que no hay evidencia de que el uso prolongado de AINE tópico –durante más de un mes– sea eficaz.

Tampoco existen evidencias de que se puedan establecer diferencias entre los distintos preparados de AINE



tópicos. El único ensayo que compara la eficacia terapéutica de 2 preparados (ketoprofeno gel y diclofenaco emulgel) no revela diferencias entre ellos<sup>42</sup>.

*Nivel de evidencia 1b.*

### **¿Es eficaz el tratamiento tópico con capsaicina en la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* La capsaicina aplicada de forma tópica es eficaz para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Todos los ensayos clínicos realizados hasta el momento muestran la eficacia de la capsaicina en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

En un metaanálisis del año 2001, realizado a partir de 3 ensayos clínicos aleatorizados, se constata una mejoría del dolor y sensibilidad con tratamiento local con capsaicina<sup>46</sup>. En un estudio de 1994, realizado con 113 pacientes con artrosis de rodilla, tobillo, codo, carpo y hombro, se observó una mejoría del dolor, sensibilidad y funcionalidad articular a los 3 meses del tratamiento<sup>47</sup>. En otra revisión de 2001, se describe un ensayo de 1991 en el que los pacientes del subgrupo con artrosis mostraron una considerable mejoría mientras estaban usando capsaicina, comparada con el placebo<sup>48</sup>.

*Nivel de evidencia 1a.*

No existen estudios que comparen la eficacia terapéutica de la capsaicina frente a los AINE tópicos.

### **Preguntas sobre analgésicos opiáceos**

#### **¿Son eficaces los opiáceos en el tratamiento de la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* El tramadol, así como su combinación con paracetamol y/o AINE, ha demostrado su eficacia en el tratamiento del brote doloroso de pacientes con artrosis de rodilla cuando no responden al tratamiento de base.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Los ensayos clínicos realizados con opiáceos en pacientes con artrosis se han enfocado principalmente hacia el tratamiento del dolor en grupos heterogéneos de pacientes y, en muchas ocasiones, como complemento de los AINE, con dosis distintas y diseños no siempre rigurosos; todo ello dificulta la interpretación de los resultados y la comparación entre unos y otros<sup>49-56</sup>. La mayor parte de los estudios disponibles parten de breves períodos de tratamiento –de

menos de 1 a 13 semanas–, si bien alguno de ellos incluye fases abiertas de hasta 12 meses. Aunque existen algunos estudios con oxicodona o codeína de liberación retardada, la mala calidad de éstos impide cualquier conclusión rigurosa. Entre los opiáceos mayores sólo existen ensayos clínicos con morfina.

La combinación tramadol/paracetamol (37,5/325 mg, entre 4 y 8 tabletas/día) o tramadol 50 mg (1-2 cápsulas/6 h) añadido a los AINE resulta eficaz para el alivio del dolor en aquellos pacientes con artrosis que presentan dolor importante o brote de dolor a pesar del tratamiento con los AINE<sup>49-54</sup>. El tramadol 200 mg/día permite una reducción significativa de la dosis de naproxeno en pacientes con artrosis de rodilla que responden a este último<sup>48</sup>. La morfina de liberación lenta o controlada, a dosis de 30 mg/día, es eficaz para el alivio del dolor en pacientes con artrosis de cadera o de rodilla<sup>56</sup>.

*Nivel de evidencia 1b.*

### **Preguntas sobre los fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA)**

#### **Sulfato de glucosamina (SG)**

#### **¿Es eficaz el SG en el control de los síntomas?**

*Recomendación.* El SG es un fármaco eficaz para el control del dolor y en la mejoría funcional de los pacientes con artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* En prácticamente todos los estudios, el SG se revela eficaz para el control de los síntomas de artrosis de rodilla. Los parámetros utilizados para medir esta eficacia son el dolor mediante la escala analógica visual (EVA), la movilidad de la rodilla, el índice de Lequesne y el WOMAC.

Destacan 2 ensayos bien diseñados, de 3 años de duración<sup>57,58</sup>, que demuestran su eficacia. Sin embargo, otros 2 ensayos no aprecian ninguna diferencia en el efecto del SG con respecto al control<sup>59-61</sup>. Por otro lado, la existencia de 2 metaanálisis<sup>54,55</sup>, cuya conclusión determina la incidencia del SG en el control de los síntomas de la artrosis, parece establecer definitivamente su eficacia.

*Nivel de evidencia 1a.*

#### **¿Reduce el SG las necesidades de analgésicos o AINE?**

*Recomendación.* El SG no disminuye la necesidad de analgesia de rescate.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* La disminución de la necesidad de analgesia de rescate se estudia en 2 ensayos<sup>57,59</sup>, sin que ninguno de ellos demuestre la capacidad del SG para reducirla.

*Nivel de evidencia 1b.*

¿Es eficaz el SG en el control de la progresión radiológica?

*Recomendación.* El SG puede retardar la pérdida del espacio articular femorotibial en la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* En 2 ensayos controlados<sup>57,58</sup>, de 3 años de duración, se demuestra que los pacientes que siguen un tratamiento con SG presentan una reducción del espacio articular femorotibial inferior a la observada en los pacientes del grupo placebo. Un metaanálisis<sup>62</sup> confirma esta capacidad del SG. Hay que tener en cuenta que esta afirmación se basa en la medición de un parámetro (anchura del espacio articular) de difícil estandarización. Se trata, además, de un objetivo intermedio, pues el final sería la capacidad para reducir el número de artroplastias. Por el momento, estos datos no permiten incluir el SG en el grupo de los fármacos modificadores de estructura o de la enfermedad.

*Nivel de evidencia 1a.*

¿Es eficaz el SG en el control de la evolución hacia la prótesis de rodilla?

*Recomendación.* No hay evidencia de que el SG sea capaz de reducir el número de artroplastias en pacientes con artrosis de rodilla. No es posible, pues, aportar ningún tipo de recomendación.

*Evidencia para la recomendación.* Este parámetro sólo se valora en un estudio en forma de abstract<sup>63</sup>, en el que no queda demostrada la disminución del número de artroplastias en pacientes que han seguido un tratamiento con SG durante 5 años. La evidencia es demasiado débil para tenerla en cuenta.

### Condroitín sulfato (CS)

A. ¿Es eficaz el CS en el control de los síntomas?

*Recomendación.* El CS es un fármaco eficaz para el control del dolor y en la mejoría funcional de pacientes afectados por artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* A partir de la revisión de 3 metaanálisis<sup>64-66</sup>, se puede considerar que el CS es un fármaco eficaz para el control del dolor y en la mejoría funcional de pacientes afectados por artrosis<sup>66</sup> con un excelente perfil de seguridad. Por lo tanto, podemos afirmar que el empleo de CS es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla.

*Nivel de evidencia 1a.*

B. ¿Reduce el CS las necesidades de analgésicos o de AINE?

*Recomendación.* El CS ha demostrado reducir las necesidades de analgésicos o AINE.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Este aspecto se valora específicamente en el metaanálisis de Leeb et al<sup>66</sup>. Si bien hace referencia a la imposibilidad de generalizar los resultados de este informe, lo cierto es que en los 7 estudios que valora se aprecia una disminución estadísticamente significativa en el consumo de AINE y analgésicos.

*Nivel de evidencia 1a.*

C. ¿Es eficaz el CS en el control de la progresión radiológica?

*Recomendación.* El CS puede retardar la pérdida del espacio articular femorotibial en la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Este aspecto se analiza en 2 publicaciones –estudios de calidad excelente y Jadad<sup>467,68</sup>– y un abstract<sup>69</sup> para la artrosis de rodilla.

Por otra parte, en un ensayo se analizan las posibles desviaciones por la técnica empleada a la hora de hacer las radiografías. Por lo tanto, estos grados de recomendación y nivel de evidencia serían aplicables sólo en los casos de pacientes con características similares a los de dicho ensayo clínico.

*Nivel de evidencia 1b.*

D. ¿Es eficaz el CS en el control de la evolución hacia la prótesis de rodilla?

*Recomendación.* No hay evidencia de que el CS sea capaz de reducir el número de pacientes que precisan una artroplastia. No es posible aportar ningún tipo de recomendación.

## Diacereína

¿Es eficaz la diacereína en el control de los síntomas?

*Recomendaciones.* Con la información recopilada de la que disponemos, actualmente la diacereína no es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

No obstante, su frecuente utilización en aquellos países en los que está aprobada, así como el respaldo explícito de los expertos, hace que este comité se incline por recomendar su tratamiento.

*Grado de recomendación D.*

*Evidencia para la recomendación.* No se han hallado pruebas suficientes en la bibliografía que respalden la eficacia de este fármaco en el control de la enfermedad. Los 2 estudios analizados en artrosis de rodilla muestran resultados contradictorios, por lo que no se puede emitir una conclusión al respecto<sup>70,71</sup>. Sería necesaria la realización de un metaanálisis que incluyera los resultados de ambos estudios para poder extraer conclusiones. La EULAR, en sus recomendaciones de 2003, refería para su utilización un grado de recomendación A, tipo b. Tomando como referencia el Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, el nivel de evidencia de esta recomendación sería 4.

*Nivel de evidencia 4.*

¿Es eficaz la diacereína en la disminución de las necesidades de analgésicos o de AINE?

*Recomendación.* Actualmente se ignora si la diacereína es eficaz para la disminución de las necesidades de analgésicos o de AINE en pacientes con artrosis de rodilla. No es posible aportar ningún tipo de recomendación.

*Evidencia para la recomendación.* En los 2 estudios seleccionados<sup>63</sup>, se hace alusión –en el apartado de “Material y métodos”– a la recopilación de información acerca de la cantidad de analgésicos consumidos, pero luego este dato no se incluye ni en el análisis ni en la discusión de los estudios. Por lo tanto, no es posible extraer conclusiones definitivas al respecto.

¿Es eficaz la diacereína en el control de la progresión radiológica?

*Recomendación.* Aunque existen datos que indican la eficacia de este fármaco a la hora de prevenir la progresión del deterioro articular de cadera, no es posible emitir ninguna recomendación para la artrosis de rodilla.

*Evidencia para la recomendación.* De los 2 estudios seleccionados, sólo en el segundo<sup>71</sup> se analiza este aspecto. En dicho trabajo se observa un deterioro radiológico similar en los 3 grupos estudiados (un grupo en tratamiento con placebo, otro con ácido hialurónico y un tercero con diacereína). Sin embargo, hay que reseñar que la proyección utilizada para la obtención de la placa radiológica no fue la considerada comúnmente como idónea para este tipo de mediciones. Por lo tanto, este defecto metodológico nos impide concluir una respuesta definitiva a la pregunta formulada.

¿Es eficaz la diacereína en el control de la evolución hacia la prótesis de rodilla?

*Recomendación.* Ninguno de los estudios analizados investiga esta posibilidad. No podemos, pues, aportar ningún tipo de recomendación.

**Preguntas sobre tratamientos combinados en la artrosis de rodilla**

***¿Existen evidencias acerca de la eficacia de la combinación de paracetamol y/o AINE con SYSADOA orales o intraarticulares para el control de los síntomas?***

*Recomendación.* La combinación de ácido hialurónico con AINE (diclofenaco y misoprostol) resulta más eficaz que el tratamiento únicamente con AINE y, en determinados casos (cuando cursa con dolor, especialmente nocturno y en reposo), surte más efecto que el ácido hialurónico solo.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* La evidencia sobre la eficacia de esta combinación (paracetamol y/o AINE con SYSADOA orales o intraarticulares) en el control de los síntomas y de la evolución de la articulación artrotróica es muy escasa. De 400 referencias disponibles en relación con la pregunta, tan sólo en 3 ensayos trata de darse una respuesta a esta cuestión. Uno de ellos, además, debe ser descartado, pues ha sido imposible su análisis al estar publicado únicamente en japonés. Los otros 2 estudian la combinación con ácido hialurónico y se clasifican como ECA doble o simple ciego de calidad según la escala de Jadad 1 y 0<sup>72,73</sup>.

No se han hallado evidencias con respecto a otros SYSADOA ni relacionadas con la combinación de éstos y paracetamol.

Dado que la mayor ventaja de los SYSADOA con los que contamos actualmente estriba en su incidencia en el ahorro de analgésicos y AINE, se hace indispensable aclarar, mediante ensayos bien diseñados, si la combinación de estos 3 tipos de fármacos (SYSADOA +

AINE y/o paracetamol u otros analgésicos) ofrece mayores beneficios para el tratamiento del paciente con artrosis de rodilla.

*Nivel de evidencia 1a.*

### **¿Existen evidencias sobre la eficacia de la combinación de paracetamol y/o AINE con SYSADOA orales o intraarticulares para el control de la progresión de la artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* No se han encontrado evidencias al respecto con SYSADOA ni con la combinación de éstos con paracetamol y/o AINE. No es posible aportar ninguna recomendación.

## **Preguntas sobre el ácido hialurónico (AH)**

### **¿Es eficaz el AH en el control del dolor de la rodilla artrósica?**

*Recomendación.* Los estudios revisados demuestran que el tratamiento con AH es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencias para la recomendación.* La eficacia del AH en el control de los síntomas de la artrosis de rodilla es objeto de estudio en 43 de los ensayos clínicos analizados. Todos, excepto 4, fueron incluidos en alguno de los 5 metaanálisis publicados. En 3 de dichos ensayos y en otros tantos metaanálisis se concluye que el AH es un fármaco eficaz para el tratamiento del dolor<sup>74-81</sup>.

*Nivel de evidencia 1a.*

### **¿Influye el peso molecular del AH en su eficacia?**

*Recomendación.* No hay evidencias que nos permitan determinar la incidencia del peso molecular del ácido hialurónico en la respuesta terapéutica. Por tanto, no es posible emitir una recomendación.

*Evidencias para la recomendación.* En 2 de los metaanálisis<sup>77,78</sup> se compara el AH de hasta 5 pesos moleculares distintos sin poder establecer diferencias entre ellos. El metaanálisis de Espallergues y Pons<sup>80</sup>, en cambio, observa una mayor eficacia relacionada con el peso molecular más alto; sin embargo, esta conclusión no puede ser aceptada como evidencia, dado que parte de una muestra muy reducida y, además, se trata de un estudio financiado por la industria farmacéutica.

### **¿Son todos los AH igual de seguros?**

*Recomendación.* Los diferentes preparados de AH intraarticular son bien tolerados y ofrecen el mismo grado de seguridad.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* En prácticamente todos los trabajos revisados, se recoge el parámetro de tolerancia y seguridad, si bien no existen estudios de comparación entre los distintos tipos de AH.

*Nivel de evidencia 1a.*

*Comentarios a la pregunta sobre el AH.* La evidencia en cuanto al número de ciclos y al esquema de administración del AH es escasa, por lo que resulta difícil verificar el beneficio de la administración de más de un ciclo. Tan sólo un estudio determina que los ciclos de 3 inyecciones intraarticulares semanales surten el mismo efecto que 5 inyecciones semanales.

Actualmente, la heterogeneidad manifiesta entre los diferentes estudios impide manejar datos concluyentes capaces de determinar la utilización de AH como tratamiento de primera línea en la artrosis de rodilla.

Así, el lugar que ocupa en la artrosis el tratamiento intraarticular con AH está aún por definir. Existen pocos estudios con resultados concluyentes. Otras causas de indeterminación son: la utilización de compuestos con diferentes pesos moleculares, las diversas fuentes de obtención y las distintas pautas de aplicación. Por otra parte, la información de la que disponemos no prueba la existencia de una equivalencia terapéutica entre los diferentes preparados, al no disponer de datos comparativos.

## **Preguntas sobre los corticoides intraarticulares**

### **¿Son los corticoides intraarticulares efectivos en el control de los síntomas de artrosis de rodilla?**

*Recomendación.* La inyección intraarticular de un corticoide en suspensión es efectiva a corto plazo para el control del dolor en artrosis de rodilla, especialmente cuando se manifiestan los brotes de la enfermedad.

*Grado de recomendación A.*

*Evidencia para la recomendación.* Tanto la revisión sistemática de la bibliografía como los datos extraídos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado prueban la reducción significativa del dolor a corto plazo en artrosis de rodilla (de una semana a un mes) tras la administración intaraarticular del AH<sup>82</sup>. Otro estudio doble ciego y aleatorizado muestra cómo los pacientes tratados con acetónido de triamcinolona intraarticular tienden a una



mejoría significativa de los síntomas, en comparación con aquellos que recibían suero fisiológico<sup>83</sup>. También en un estudio a 6 meses, la inyección intraarticular de una mezcla de acetato y fosfato de betametasona produce una mejoría significativa de la puntuación WOMAC con respecto a los valores basales comparable a la obtenida con AH<sup>84</sup>.

*Nivel de evidencia 1b.*

### **¿Son los corticoides perjudiciales para el cartílago articular, entendiendo como tal la progresión radiológica o la necesidad de prótesis de rodilla?**

**Recomendación.** Los corticoides intraarticulares no son perjudiciales para el cartílago.

*Grado de recomendación A.*

**Evidencia para la recomendación.** En modelos animales, tanto los estudios in vitro como in vivo sugieren un efecto protector de los corticoides intraarticulares sobre el cartílago<sup>85,86</sup>. Estos resultados, que no han sido confirmados en todos los modelos animales, deben ser interpretados con cautela y no son por el momento extrapolables al ser humano. En un ensayo clínico bien diseñado, con 4 inyecciones intraarticulares de acetónido de triamcinolona, no se observó efecto perjudicial alguno sobre el cartílago, de tal manera que la tasa de progresión radiográfica era similar en los pacientes tratados con el corticoide citado y en aquellos que recibían suero salino<sup>83</sup>.

*Nivel de evidencia 1b.*

### **¿Existe un perfil de pacientes que puedan obtener un mayor beneficio con el uso de corticoides?**

**Recomendación.** No existen evidencias suficientes sobre los factores predictivos de respuesta. No es posible, por tanto, aportar ningún tipo de recomendación.

**Evidencia para la recomendación.** La presencia de derrame o sinovitis podría ser un factor susceptible de predecir una buena respuesta; sin embargo, los resultados de los estudios son contradictorios. El número de células o la presencia de cristales en el líquido articular, así como el estadio radiológico, son útiles para predecir la respuesta<sup>87</sup>.

### **\*Relación de miembros del Panel de Expertos**

Alberto Alonso (Hospital de Cruces, Bilbao); Francisco Javier Ballina (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Enrique Batlle (Hospital General Alicante, Alicante); Pere Benito (Hospital del Mar y de la Esperanza, Barcelona); Francisco J. Blanco (CHU Juan Canalejo, A Coruña); Miguel A. Caracuel (Hospital Reina Sofía,

Córdoba); Jordi Carbonell (Hospital del Mar y de la Esperanza, Barcelona); Manuel Figueroa (Hospital de Donosti, San Sebastián); Gabriel Herrero-Beaumont (Fundación Jiménez-Díaz, Madrid); Emilio Martín-Mola (Hospital La Paz, Madrid); Eugenio de Miguel Mendieta (Hospital La Paz, Madrid); Ingrid Möller (Instituto Poal, Barcelona); Federico Navarro (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); Jesús Tornero (Hospital Universitario Guadalajara, Guadalajara), y Elisa Trujillo (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife).

### **Revisores de la evidencia**

Ana Ortiz García (Hospital de la Princesa, Madrid); Antonio Fernández Nebro (Hospital Virgen de la Victoria, Málaga); Betina Nishishinya (Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona); Blanca Hernández (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); Claudia Alejandra Pereda (Clínica Mediterráneo, Almería); María Rosa González Crespo (Hospital 12 de Octubre, Madrid); Miguel Ángel Abad Hernández (Hospital Virgen del Puerto, Cáceres); José de la Mata Llord (Hospital de la Zarzuela, Madrid); Rafael Ariza-Ariza (Hospital Virgen Macarena, Sevilla), y Santiago Muñoz Fernández (Hospital La Paz, Madrid).

### **Revisores externos del documento**

Luis Arbolea (Hospital de Cabueñas, Gijón), y Pedro Javier Vidal Fuentes (Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara).

### **Bibliografía**

- Hochberg MC, Altman RD, Brandt K, Clark B, Dieppe P, Griffin M, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995;38:1541-6.
- Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RV, Schnitzer TJ. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines. *Arthritis Rheumatism*. 2000;43:1905-15.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2000;59:936-44.
- Jordan KM, Arden KM, 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145-55.
- Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:235-43.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
- Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272:234-7.
- Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:1615-9.

9. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:59-63.
10. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1993;270:2598-601.
11. Towheed, TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews. Vol 2 2004.
12. Wegman A, Van der Windt D, Van Tulder M, Stalman W, De Vries T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol*. 2004;31:344-54.
13. Eccles E. Non-steroidal anti-inflammatory drug guideline development Group. *BMJ*. 1998;317:526-30.
14. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an anti-inflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1073-6.
15. Pincus T, Swearingen C, Cummings P, Callahan LF. Preference for no steroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27:1020-7.
16. Wolfe F, Zhao D, Lane N. Preference for no steroidal anti-inflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2000;43:378-85.
17. 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.
18. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA*. 2002;287:64-71.
19. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:901-7.
20. Neame R, Zhang W, Doherty M. A historic issue of the Annals: three papers examine paracetamol in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:897-900.
21. 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.
22. 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 randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:931-9.
23. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPISO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1028-34.
24. Towheed, TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews. Vol 2; 2004.
25. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2004;171:333-8.
26. Bruhlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:193-8.
27. Dickson DJ. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res*. 1991;49:199-207.
28. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis—a double-blind placebo-controlled study. *Drugs Exp Clin Res*. 1993;19:117-23.
29. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1999;26:2659-63.
30. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*. 2000;60:555-74.
31. Kilminster SG, Mould GP. Comparison of diclofenac spray and gel on knee joints of patients with osteoarthritic pain. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18:345-54.
32. Koenen NJ, Haag RF, Bias P, Rose, P. Percutaneous therapy of activated osteoarthritis of the knee - comparison between DMSO and diclofenac. *Munchener Medizinische Wochenschrift*. 1996;138:534-8.
33. Kozanoglu E, Basaran S, Guzel R, Guler-Uysal F. Short term efficacy of ibuprofen phonophoresis versus continuous ultrasound therapy in knee osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2003;133:333-8.
34. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:324.
35. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 1998;316:333-8.
36. Rosenstein ED. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25:899-918.
37. Roth SH. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. *Int J Tissue React*. 1995;17:129-32.
38. Rovensky J, Micekova D, Gubzova Z, Fimmers R, Lenhard G, Vogtle-Junkert U, et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal anti-inflammatory drug. Results of a randomized, double blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of a 5% ibuprofen cream. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27:209-21.
39. Shimajo H, Kaneko M, Saito H, Onuma Y, Yamashita K. Clinical evaluation of felbinac patch (SELSPOT) on osteoarthritis of the knee: clinical comparative study versus commercially available patch. *Japanese Pharmacology & Therapeutics*. 1999;27:63-74.
40. Trnavsky K, Fischer M, Vogtle-Junkert U, Schreyger F. Efficacy and safety of 5% ibuprofen cream treatment in knee osteoarthritis. Results of a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2004;31:565-72.
41. Van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:714-9.
42. Waikukul S, Penkitti P, Soparat K, Boonsanong W. Topical analgesics for knee arthrosis: a parallel study of ketoprofen gel and diclofenac emulgel. *J Med Assoc Thai*. 1997;80:593-7.
43. Algozzine GJ, Stein GH, Doering PL, Araujo OE, Akin KC. Trolamine salicylate cream in osteoarthritis of the knee. *JAMA*. 1982;247:1311-3.
44. Ottillinger B, Gomor B, Michel BA, Pavelka K, Beck W, Elsasser U. Efficacy and safety of eltenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9:273-80.
45. Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskahl B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scand J Rheumatol*. 1997;26:287-92.
46. Long L, Soeken K, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:779-93.
47. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2531-8.
48. Little CV, Parsons T, Logan S. Tratamiento a base de hierbas para la osteoarthritis. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software. 2005. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
49. Emkey R, Rosenthal N, Shu-Chen W, Jordan D, Kamin M, for the CAPP5-114 Study Group. Efficacy and safety of Tramadol/Acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:150-6.
50. 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.
51. Silverfield JC, Kamin M, Shu-Chen W, Rosenthal N, for the CAPP5-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, add-on study. *Clin Ther*. 2002;24:282-97.
52. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:2196-9.
53. Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousens L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25:142-9.
54. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HC1 in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:1358-63.
55. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1370-7.
56. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Moober HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in

- chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:278-91.
57. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001;357:251-6.
  58. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacomelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2113-23.
  59. Hughes R, Carr A. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:279-84.
  60. Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med.* 2000;172:91-4.
  61. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002946.
  62. 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.
  63. Bruyere O, Compere S, Rovati LC, Giacomelli G, Deroisy R, Reginster JY. Five-year follow-up of patients from a previous 3-year randomised, controlled trial of glucosamine sulfate in knee osteoarthritis. *ACR.* 2003;48:89 S80.
  64. Towheed TE. Published meta-analyses of pharmacological therapies for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;11:836-7.
  65. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a quality systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000;283:1469-75.
  66. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:205-11.
  67. Uebelhart D, Mabise M, Marcolongo R, De Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year randomised, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:269-76.
  68. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6 Suppl A:39-46.
  69. Michel BA, Stucki G, Haenselmann H, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, et al. Retardation of knee joint space narrowing through chondroitin 48x6 sulphate. N.º abstract: 82 (ACR 2003).
  70. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir M, Choquette D, et al. Efficacy and safety of diacerein in the osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2339-48.
  71. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid (HA) compound, (NRD101), compared to diacerein and placebo in a one-year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;26:1611-7.
  72. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Archives of Internal Medicine.* 2002;162:292-8.
  73. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz J, Siminovitch KA, Wade JP et al. The role of viscosupplementation with hylan g-f 20 (synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan g-f 20 alone, hylan g-f 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) and nsaids alone. *Osteoarthritis Cartilage.* 1995;3:213-25.
  74. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004;31:775-82.
  75. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C; Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004;31:333-43.
  76. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:506-17.
  77. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86-A:538-45.
  78. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;290:3115-21.
  79. Maheu E, Ayril X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. *Int J Clin Pract.* 2002;56:804-13.
  80. Espallergues M, Pons JM. Efficacy and Safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19:41-56.
  81. Bellamy N, Campbell J, Wells G, Bourne R. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee (Protocol for a Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
  82. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1997;11:769-94.
  83. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2003;48:370-7.
  84. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg.* 2000;82-A:1197-203.
  85. Williams JM, Brandt KD. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum.* 1985;11:1267-74.
  86. Pelletier JP, Mineau F, Raynaud JP, Woessner JF, Gunja-Smith R, Martel-Pelletier J. Intra-articular injection with methylprednisolone acetate reduced osteoarthritis lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:414-23.
  87. Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:417-21.