

# Tratamiento Médico de la Artrosis (Osteoartritis) de Rodilla en el Anciano

Francisco Radrigán  
Médico Jefe Unidad de Reumatología  
Hospital Sótero del Río  
Instructor Asociado de Reumatología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## DEFINICION DE ARTROSIS U OSTEOARTRITIS (OA)

Proceso de daño articular con diferentes etiologías, pero con igual patrón de presentación biológico, morfológico y clínico. Involucra especialmente al cartílago articular, pero compromete a toda la articulación, incluyendo el hueso subcondral, ligamentos, cápsula, membrana sinovial y músculos periarticulares. Finalmente, el cartílago articular degenera con fibrilación, fisuras, ulceraciones en toda la superficie articular.

## EPIDEMIOLOGIA

Prevalencia: en mayores de 65, años sobre un 30 % tiene artrosis sintomática de rodilla (1).

No existen datos nacionales, pero si proyectamos estas cifras al censo de población del año 2002 obtenemos:

Censo 2002 (2) => ≥ 65 años  
=> 1.170.000 hab  
=> 351.000 personas con OA

≥ 80 años  
=> 215.000 hab  
=> 64.500 personas con OA

Si el 30% de ellos requiriera tratamiento médico, con un promedio de dos consultas médicas al año, serían necesarias sobre 700.000 consultas médicas al año sólo para este cuadro.

## Factores de riesgo para la artrosis de rodilla (3):

Edad  
Traumatismo mayor\*  
Sobrecarga articular\*  
Obesidad\*  
Raza  
Factores genéticos

Sexo femenino

Trastornos congénitos y del desarrollo\*  
Debilidad cuadriceps\*  
Enfermedad inflamatoria articular\*  
Trastorno metabólico-endocrino  
Trastorno propioceptivo (?)\*

\* Potencialmente modificable.

## Factores de riesgo para la progresión de la artrosis

Estudios de seguimiento muestran que sólo 30 % de afectados por OA de la rodilla progresan en un período de 10 a 12 años (4). Los factores que afectan la progresión de la artrosis no son necesariamente los mismos que afectan su aparición.

Factores conocidos son:

Obesidad (5)  
Mayor inflamación demostrada por cintigrafía ósea (6)  
Disminución del espacio articular en R(x) de pie (7)  
Edema de médula ósea visible en RNM (8)  
Mal alineamiento de rodillas (9)  
Bajo consumo de vitamina C y D (10) (faltan estudios adecuados).

## Factores de riesgo para la presencia de dolor y discapacidad

En todos los grupos de edad el dolor excede la prevalencia de OA radiológica (11). La ansiedad, depresión y debilidad muscular son determinantes en la discapacidad de los pacientes (12).

## CLINICA DE LA ARTROSIS

**Síntomas:** Dolor  
Rigidez articular  
Crépitos

Deformación articular  
Trastorno funcional

**Signos:**

Crépitos  
Disminución de la movilidad  
Sensibilidad  
Interlínea articular  
Periarticular  
Derrame articular  
Tumefacción de tejidos blandos  
Deformidad  
Atrofia muscular y debilidad muscular  
Calor local  
Inestabilidad articular.

## TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS EN EL ANCIANO

En el tratamiento de la OA se debe definir muy bien cuáles son los problemas del paciente que deben ser resueltos. Debe ser un tratamiento personalizado.

Los objetivos del tratamiento son:

1. Corregir factores asociados
2. Disminuir el dolor
3. Preservar y recuperar la capacidad funcional
4. Evitar la progresión de la enfermedad.

### Corrección de factores asociados

Se debe tomar en cuenta para el tratamiento que en los ancianos frecuentemente coexisten algunos problemas en las extremidades, los que se deben enfrentar en forma integral, para evitar los fracasos en los tratamientos indicados. Ellos presentan alteraciones de la marcha, propias de la edad, que deben ser evaluadas en conjunto con la artrosis. Bennet *et al.* encontraron 13% de prevalencia de alteraciones de la marcha en ancianos entre 65 y 74 años, lo que aumentaba a casi 50% en mayores de 85 años (13). Incluso en sujetos ancianos sanos la marcha se altera, disminuye la extensión de la pelvis y de la rodilla, así como la fuerza impulsora de la planta del pie (14). Esto hace que la marcha sea más ineficiente e inestable; se traslada el liderazgo de la marcha desde la pelvis al tronco (15). Todos estos factores deben ser considerados al tratar a un paciente anciano con artrosis de rodilla. Se pueden confundir con los trastornos generados por la artrosis o, lo más frecuente, sumarse.

Por otro lado, es habitual la presencia de secuelas por diabetes, trastornos vasculares periféricos, secuelas de infartos cerebrales, etc.

## MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS

Son parte primordial del tratamiento. Habitualmente, los médicos tendemos a no darles la importancia que merecen y eso contribuye a un tratamiento menos eficaz o a su fracaso.

Estas medidas podemos resumirlas en:

- Educación.
- Corrección del peso
- Fisioterapia
- Ejercicios
- Medidas de protección articular

### 1. Educación

Es la medida fundamental en toda enfermedad crónica. Un metaanálisis mostró que la educación logra una mejoría de 20%-30% en la sintomatología, similar a lo obtenido con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (16). Se debe reafirmar al paciente, hacerlo participe de las decisiones terapéuticas a largo plazo y enseñarle las técnicas para protección articular. En el caso de los ancianos, se debe comprometer a toda la familia del paciente. Esta labor debe ser llevada a cabo en forma constante por el equipo multidisciplinario que participa en el tratamiento del paciente.

### 2. Baja de peso

La baja de peso en pacientes obesos mejora la funcionalidad y reduce el dolor en las articulaciones de carga (17, 18). En ancianos con artrosis de rodilla sometidos a dieta se produce una disminución en los marcadores inflamatorios sistémicos, como proteína C reactiva, interleuquina 6 y receptor soluble de TNF- $\alpha$  (19).

### 3. Fisioterapia

Existen estudios controlados de aplicación de frío o calor sobre la articulación comprometida. La aplicación de frío sobre la articulación inflamada permite cierta mejoría en el rango de movimiento, pero no tiene efecto sobre el dolor. La aplicación de calor superficial no ha mostrado beneficios (20). El calor profundo (ultratermia o ultrasonido) reduce significativamente el dolor articular (21). No agrega beneficio el usar un gel con AINE comparado al gel normal en la terapia con ultrasonido (22).

### 4. Ejercicios

El ejercicio físico ayuda en numerosos aspectos de la vida de los ancianos. Los objetivos del ejercicio son (23):

- Mejorar la funcionalidad de la marcha y rango articular
- Mejoría en las actividades de la vida diaria
- Disminución del dolor

- Mejorar la biomecánica articular y proteger la articulación
- Mejorar la discapacidad y el estado global de salud, aumentando la actividad y la capacidad físicas.

Los diversos estudios muestran un beneficio muy importante sobre el dolor y la funcionalidad de la rodilla con artrosis. Sin embargo, hasta ahora no se conoce cuál es el mejor programa de ejercicios, tanto en tipo como intensidad (24). En general, se prefieren esquemas que incluyan combinaciones de:

- aumento de rango articular
- ejercicios isométricos de aumento de fuerza muscular
- ejercicios aeróbicos de bajo impacto.

Trascendental es que el ejercicio se mantenga en forma continua, porque si no se pierde rápidamente el beneficio obtenido (25). Para este tipo de paciente no sirve el clásico esquema de indicar las 10 sesiones agudas de kinesiterapia, sino que deben programarse en forma parcelada y permanente en el tiempo. Además, con ejercicios isométricos de cuádriceps se obtienen beneficios en la composición del líquido articular, aumenta la viscosidad y peso molecular del ácido hialurónico y disminuye la cantidad de condroitin 4-6 sulfato en el líquido (26).

Se deben tomar las siguientes precauciones previas a realizar ejercicios:

1. No debe ejercitarse una articulación inflamada
2. Considerar siempre la posibilidad que exista patología cardiovascular clínica o subclínica en un anciano.

**Ejercicios aeróbicos aconsejados:** caminar, andar en bicicleta, nadar, ejercicios aeróbicos en agua. Si aparece dolor, se debe reducir la intensidad de los ejercicios o cambiarlos por otros, pero siempre mantenerlos.

**Ejercicios de fuerza:** en pacientes con OA de rodilla, la fuerza muscular está reducida a un 50%, lo que mejora un 35% con los ejercicios y el dolor disminuye en 40 % (27).

## 5. Protección articular

La sobrecarga articular aumenta el daño articular, por lo que se debe evitar. El reposo en cama, sin carga articular, produce también adelgazamiento del cartilago articular y atrofia del hueso subcondral, por lo que debe ser evitado. Los músculos absorben un importante porcentaje de la carga, por lo que son uno de los mejores métodos de protección articular, y su fortalecimiento podría incluso retardar la necesidad de prótesis de rodilla (28). Algunas sugerencias prácticas para protección

articular se presentan en la tabla (adaptado de las sugerencias de la División de Reumatología de la Universidad de Indiana, EE.UU. [29]):

1. Uso de apoyo con bastón en la mano contralateral
2. Usar calzado adecuado, con suela gruesa y blanda
3. Trabajar sentado, no de pie, si va a durar más de 10 minutos. En caso de tener que estar de pie usar un sillín alto.
4. Mantener los objetos de uso frecuente a alturas que no requieran encucillarse
5. Ayudarse con pinzas largas para recoger objetos del suelo sin agacharse
6. Evitar escaleras, preferir ascensores y rampas inclinadas
7. Evitar sentarse en sillas bajas; no acostarse en camas bajas. Usar elevadores de la taza del baño.

## TERAPIA FARMACOLOGICA

Las terapias farmacológicas para la artrosis las podemos clasificar en:

- Drogas de acción local
- Analgésicos y antiinflamatorios
- Corticoides intraarticulares
- Viscosuplementación
- Drogas de acción lenta:
  - Sintomáticas o SYSADOA (systemic slow acting drugs in osteoarthritis)
  - Modificadoras de la enfermedad o DMOAD (disease modifying drugs in osteoarthritis).

### 1. Drogas de acción local

En ancianos, frecuentemente polimedicados y con patologías crónicas, el uso de medicamentos sistémicos tiene mayor posibilidad de efectos secundarios, especialmente válido para el uso de AINE sistémicos. Por ello adquieren mayor importancia las medidas locales.

Los *antiinflamatorios no esteroideos tópicos* son muy usados, aunque sólo recientemente han aparecido estudios que muestran alguna efectividad sobre el dolor y la funcionalidad en la OA de la rodilla (30, 31). En un metaanálisis, el uso de AINE en gel mostró un beneficio relativo (BR) de 2,0 (1,5 a 2,7), con un número necesario a tratar (NNT) de 3,1 (2,7 a 3,8), con muy pocos efectos secundarios (32).

La *capsaicina* es un alcaloide derivado de la pimienta, que disminuye la sustancia P, un neurotransmisor que participa en la transmisión del dolor en terminales nerviosos centrales y periféricos (33). En estudios controlados llevados a cabo, la crema con capsaicina es superior al placebo y permite disminuir el consumo de

analgésicos sistémicos (34, 35). Sólo se debe tener cuidado los primeros días, ya que puede producir irritación de la piel; se deben lavar muy bien las manos luego de su aplicación.

## 2. Analgésicos y Antiinflamatorios no esteroideos

**i) Acetaminofeno:** El analgésico más utilizado es el acetaminofeno o paracetamol. Presenta pocos efectos secundarios. Utilizado en dosis plena, en forma regular, hasta 4 g/día, tiene un excelente efecto analgésico, comparable al obtenido con los AINE (36). Los efectos secundarios son relativamente pocos. Por ello, todas las guías terapéuticas de las diversas instituciones la recomiendan como droga de primera línea para el manejo de la OA (37-40). Si bien algunos estudios comparativos actuales muestran cierta superioridad del efecto de los AINE sobre el dolor en la OA (41), también los efectos adversos son mayores.

**ii) Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** Son drogas analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias cuyo principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Diversos estudios muestran que su efecto sobre el dolor es superior al placebo (42), pero éste no supera el 20% a 30%. Incluso en estudios a largo plazo, el efecto sólo es modesto y con un alto número de pacientes que abandonan (43).

Las indicaciones para el uso de AINE en la OA son:

- Falla en la respuesta al uso de acetaminofeno en altas dosis
- Fenómeno inflamatorio articular agudo
- Intolerancia y/o toxicidad por acetaminofeno

El principal problema con los AINE lo constituye su toxicidad, especialmente gastrointestinal, pero también renal y cardiovascular. Estos efectos son especialmente graves en pacientes ancianos, con una mayor tasa de morbimortalidad que los no usuarios de AINE. En mayores de 65 años, alrededor de 30 % de las hospitalizaciones y muertes por enfermedad ulcerosa péptica son atribuibles a los AINE (44, 45).

Para paliar este problema se han desarrollado los AINE inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), forma inducible de la enzima. Su uso permite disminuir en forma importante la toxicidad gastrointestinal (46). Sin embargo, no disminuye la toxicidad en los otros parénquimas. Su principal problema para su uso en la población anciana es su alto costo. Se debe tomar en consideración que los pacientes ancianos frecuentemente están polimedicados, que sus ingresos están disminuidos y sus gastos en salud van en continuo ascenso. La situación descrita impide su uso más masivo; por lo tanto, la recomendación es que sean indicados en la población de alto riesgo:

- Historia de hemorragia digestiva previa o de enfermedad péptica
- Uso concomitante de corticoesteroides
- Uso de anticoagulantes
- Presencia de comorbilidades
- Usuarios de alcohol y/o tabaco

**iii) Analgésicos opioides:** Como terapia crónica, no tienen mucha indicación en el manejo de la OA en pacientes ancianos, debido a sus efectos secundarios indeseables: náuseas, vómitos, constipación, retención urinaria, confusión, depresión respiratoria. El tramadol en forma aguda presenta buena respuesta al dolor, igual o superior a los AINE (47), pero con una alta tasa de abandono por efectos secundarios (48). Su uso es especialmente útil en pacientes con dolor agudo asociado y con mala respuesta a paracetamol, AINE y/o intolerancia a ellos.

## 3. Corticoides intraarticulares

Los corticoides de depósito han sido usados desde antaño para el manejo de la OA, pero existe poca información acerca de sus mecanismos de acción y su efecto a largo plazo. Aparentemente, por su rapidez de acción, el principal efecto sería antiinflamatorio (49). Existen todavía dudas acerca del posible daño sobre el cartilago articular que podrían causar, aunque en un reciente estudio a dos años con inyecciones repetidas esto no se demostró (50).

Los estudios controlados han mostrado efecto superior al placebo, aunque de corta duración, no más allá de cuatro semanas y especialmente útil cuando existe líquido articular y éste es extraído previo a la infiltración (51).

## 4. Viscosuplementación

La propiedad viscoelástica del líquido articular en la OA está alterada debido a una disminución de la concentración y peso molecular del ácido hialurónico (52). La inyección de ácido hialurónico intraarticular permite recuperar esta propiedad. La inyección repetida lleva a una disminución del dolor y a una mejoría funcional por un período de varios meses (53), superior a lo obtenido con triamcinolona (54). El beneficio de la viscosuplementación es mayor en aquellos pacientes de menor edad (55), que presentan escaso derrame articular, poco deterioro radiológico y presencia de calcinosis radiológica (56). No se ha demostrado si además tiene efecto condroprotector.

## 5. Drogas de acción lenta

Son medicamentos que actúan produciendo modificaciones en el metabolismo del cartilago articular; sus efectos aparecen lentamente en el tiempo. Aún se dis-

cute su real potencial condroprotector o modificador de la evolución de la enfermedad. En la actualidad, los medicamentos más utilizados son:

- Glucosamina sulfato
- Condrotín 4 y 6 sulfato
- Diacereína.

La **glucosamina sulfato** y el **condroitin sulfato** han demostrado que su uso en forma prolongada produce un efecto analgésico a largo plazo superior al placebo y con mejoría funcional significativa (57). La mejoría sintomática es al menos similar a la obtenida con los antiinflamatorios, pero sus efectos se mantienen por un tiempo mucho más prolongado luego de la suspensión de la terapia. Prácticamente no muestran efectos secundarios.

Estudios a tres años plazo han mostrado que el tratamiento con glucosamina puede retardar la progresión de la OA de rodilla (58, 59) aunque estos estudios han sido cuestionados por una inadecuada técnica radiológica, que produce alguna incertidumbre en los resultados.

Estudios a uno y dos años plazo con el uso de condroitin sulfato, con una adecuada técnica radiológica digital, muestran que se puede retardar la progresión de la OA de rodilla (60, 61). Incluso consumido en forma intermitente podría mantener este efecto benéfico (62).

Sin embargo, no se ha determinado cuáles son los pacientes que mayormente se benefician con estos tratamientos; tampoco existiría una relación directa entre el beneficio sintomático y el beneficio radiológico.

No existen adecuados estudios de las ventajas o desventajas de las combinaciones de condroitin sulfato con glucosamina, con respecto al uso por separado de cada uno.

La *diacereína* es una antraquinona inhibidora de la interleuquina-1, que reduce la producción de colágena en el cartílago articular (63). La diacereína ha mostrado ser efectiva en el tratamiento sintomático de la OA de rodilla (64). Un estudio controlado sobre la OA de cadera a tres años plazo mostró un posible efecto condroprotector, si bien la pérdida fue cercana al 50 % de los pacientes, restándole poder estadístico (65).

En el uso de estos medicamentos siempre se deben tomar en consideración varios factores antes de su indicación:

1. Grado de dolor del paciente.
2. ¿Qué estructuras son las causantes del dolor?
3. ¿Se han corregido otros factores de la OA?
4. ¿Será para uso sintomático o para uso condroprotector?
5. ¿Por cuánto tiempo será indicado?
6. ¿Qué efecto espero obtener?
7. ¿Después de cuánto tiempo será evaluado su efecto?
8. Relación costo-beneficio del tratamiento.

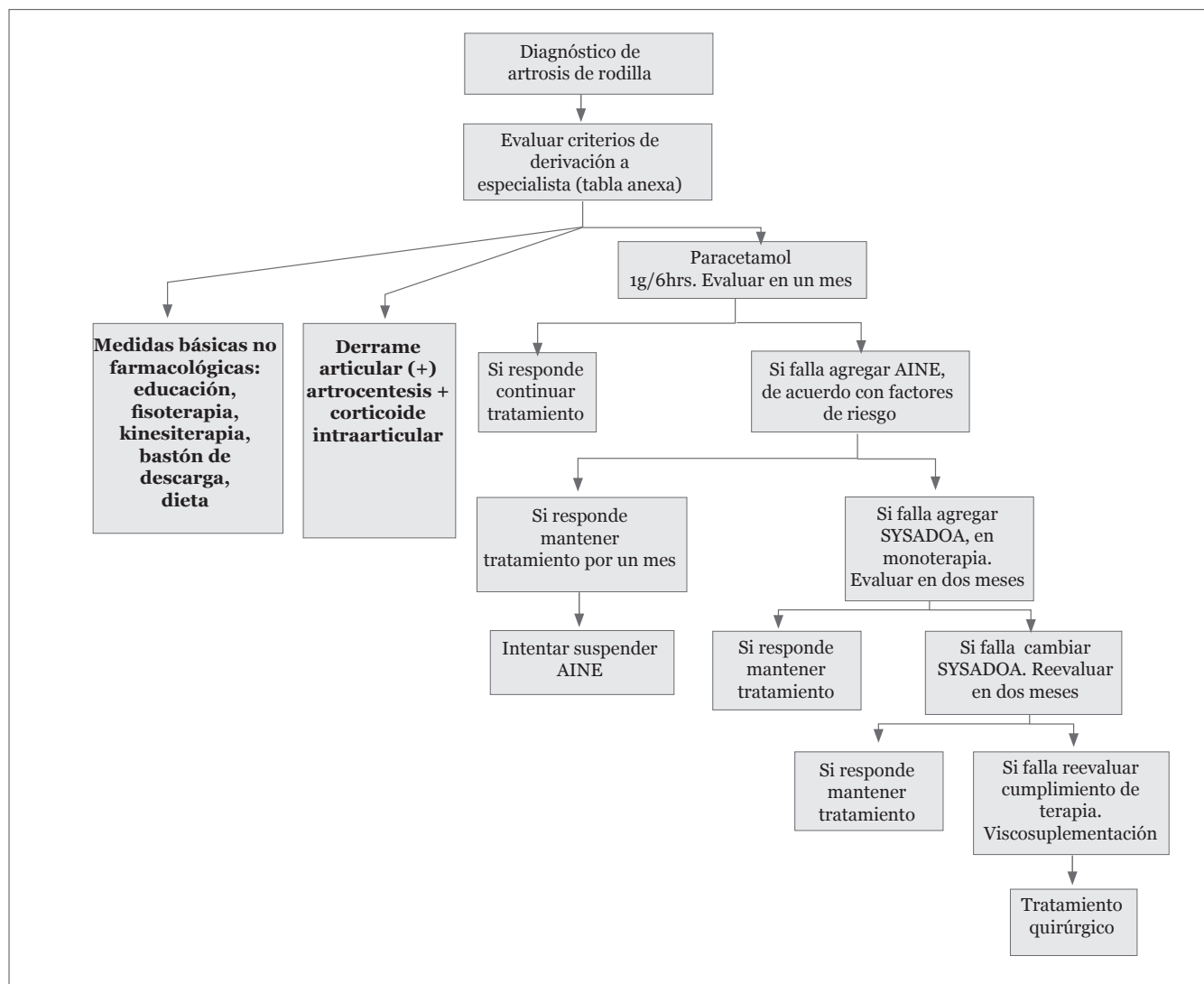
### Esquema de tratamiento sugerido

Para finalizar, se presenta un esquema sugerido para el tratamiento de la artrosis de rodilla y quiénes y cuándo deben ser derivados al especialista. El tratamiento de la OA de rodilla en el anciano debe incluir en todas sus etapas la educación del paciente y la familia, la práctica de ejercicios kinésicos en forma constante y guiada y el uso juicioso de los medicamentos a nuestra disposición. El esquema de tratamiento se puede observar en el Gráfico 1. Los criterios de derivación a especialista se detallan en la Tabla 1.

**TABLA 1. CRITERIOS DE DERIVACION A ESPECIALISTAS EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS DE RODILLA**

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>	<b>Especialidad</b>
1. Articulación inflamada	Caliente, roja, dolorosa, con derrame sinovial	Reumatología
2. Bloqueo articular agudo		Traumatología
3. Dolor intenso en reposo y nocturno	No permite apoyar pierna No permite dormir	Reumatología
4. Cambio de ritmo del dolor	Paso de dolor mecánico a inflamatorio	Reumatología
5. Radiología atípica	Ausencia de elementos típicos de OA Calcificaciones intraarticulares	Reumatología
6. Destrucción articular	Disminución severa del espacio articular y deformidad radiológica	Reumatología
7. Deformidad severa	Genu valgo o varo o recurvatum	Traumatología
8. Compromiso general	Síntomas generales asociados	Reumatología

**GRAFICO 1. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE LA RODILLA**



**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Menean RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30:591-8.
2. Censo de población y vivienda 2002. INE.
3. Hochberg MC. Epidemiologic considerations in the primary prevention of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1438-40.
4. Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:932-937.
5. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 565-568.
6. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 557-563.
7. Wolfe F y Lane NE. The long-term outcome of osteoarthritis: rates and predictors of joint space narrowing in symptomatic patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:139-146.
8. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003; 139:330-336.
9. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001 (Jul 11); 286(2):188-95.
10. Felson DT y Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1343-1355.
11. Hadler N. Why does the patient with osteoarthritis hurt? En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander SL (Eds.). *Textbook of Osteoarthritis*. Oxford, UK: Oxford University Press; 1998; 255-61.

12. Summers MN, Haley WE, Reveille JD, Alarcon GS. Radiographic assessment and psychologic variables as predictors of pain and functional impairment in osteoarthritis of the knee or hip. *Arthritis Rheum* 1988;31:204-9.
13. Bennet DA, Beckett LA, Nurrey AM, Sanan KM, Gotees CG et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71-6.
14. Ostrosky KM, Van Swearingen JM, Burdett RG, Gec Z. A comparison of gait characteristics in young and old subjects. *Phys Ther* 1994; 74:34-41.
15. McGibbon CA y Krebs DE. Age related changes in lower trunk coordination and energy transfer during gait. *J Neurophysiol* 2001; 85:1923-31.
16. Superio-Casbulay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res*. 1996; 9:292-301.
17. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Menean RF. Obesity end knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988; 109:18-24.
18. Huang MH, Chen CH, Chen TW, Weng MC, Wang WT, Wang YL. The effects of weight reduction on the rehabilitation of patients with knee osteoarthritis and obesity. *Arthritis Care Res* 2000 (Dec);13(6):398-405.
19. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, Palla S, Bleecker E, Pahor M. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2004 (Apr); 79(4):544-51.
20. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, Marchand S, Judd M, Wells G, Tugwell P. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD004522.
21. Svarcova J, Trnavský K, Zvarova J. The influence of ultrasound, galvanic currents and shortwave diathermy on pain intensity in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1987; 67:83-5.
22. 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 (Jun 14); 133(23-24):333-8.
23. Minor MA. Exercise in the management of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Care Res* 1994; 7:198-204.
24. Fransen M, McConnell S, Bell M. Exercise for osteoarthritis of the hip or knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD004286.
25. Quilty B, Tucker M, Campbell R, Dieppe P. Physiotherapy, including quadriceps exercises and patellar taping, for knee osteoarthritis with predominant patello-femoral joint involvement: randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2003 (Jun); 30(6):1311-7.
26. Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Ohashi H, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2003 (Apr); 11(4):252-9.
27. Fisher NM, Pendergast DR, Gresham GE, Calkins E. Muscle rehabilitation: its effect on muscular and functional performance of patients with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991 (May); 72(6):367-74.
28. Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 (Feb 1); 132(3):173-81.
29. Brandt KD. Nonmedicinal Therapy for Osteoarthritis Pain. En: Brandt KD. *Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis*. 2nd ed. Caddo, OK. Professional Communications, Inc; 2000:130-1.
30. Bruhlmann P y Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Exp Rheumatol* 2003 (Mar-Apr); 21(2):193-8.
31. Rovinsky J, Micekova D, Gubzova Z, Fimmers R, Lenhard G, Vogtle-Junkert U, Schreyger F. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory 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(5-6):209-21.
32. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal antiinflammatory drugs. *BMJ* 1998 (Jan 31); 316(7128):333-8.
33. Rains C y Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging*. 1995 (Oct); 7(4):317-28.
34. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, Seibold JR, Stevens RM, Levy MD, Albert D, Renold F. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991 (May-Jun); 13(3):383-95.
35. McCleane G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2000; 4(4):355-60.
36. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991 (Jul 11); 325(2):87-91.
37. Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *J Rheumatol* 2004 (Feb); 31(2):344-54.
38. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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 (Dec); 62(12):1145-55.
39. Schnitzer TJ; American College of Rheumatology. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2002 (Apr); 23(4 Suppl):S24-30.
40. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1995 (Nov); 38(11):1541-6.
41. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, Luta G, Callahan LF, Wang X, Schwartz T, Abramson SB, Caldwell JR, Harrell RA, Kremer JM, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Schnitzer TJ, Weaver A, Cummins P, Wilson A, Morant S, Fort J. 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 (Jul); 44(7):1587-98.
42. Levinson DJ, Rubinstein HM. Double-blind comparison of fenoprofen calcium and ibuprofen in osteoarthritis of large joints. *Curr Ther Res* 1983; 34:280-4.
43. Dieppe P, Cushnaghan J, Jasani MK, McCrae F, Watt I. A two year placebo controlled trial of nonsteroidal anti-inflammatory therapy in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1993; 32:595-600.
44. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995 (Mar 15); 141(6):539-45.
45. Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988 (Sep 1); 109(5):359-63.
46. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. 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 (Sep 13); 284(10):1247-55.
47. Dalgin P and the TPS-OA Study Group. Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(suppl):S86.

48. Rauck RL, Rufo GE, McMillen JL. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long-term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res* 1994; 55:1417-31.
49. Steer JH, Ma DT, Dusci L, Garas G, Pedersen KE, Joyce DA. Altered leucocyte trafficking and suppressed tumour necrosis factor alpha release from peripheral blood monocytes after intraarticular glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis* 1998 (Dec); 57(12):732-7.
50. Raynaud JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, Uthman I, Khy V, Tremblay JL, Bertrand C, Pelletier JP. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 (Feb); 48(2):370-7.
51. Radrián F. Uso de corticoides intraarticulares en Artrosis. *Reumatología* 2003; 19:201-5.
52. Dahl LB, Dahl IM, Engstrom-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis* 1985;44:817-22.
53. Aggarwal A y Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004 (Feb); 50:249-56.
54. 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 (Feb); 31(2):333-43.
55. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004 (Mar); 86-A(3):538-45.
56. Conrozier T, Mathieu P, Schott AM, Laurent I, Hajri T, Crozes P, Grand P, Laurent H, Marchand F, Meignan F, Noel E, Rozand Y, Savoye JF, Vignon E. Factors predicting long-term efficacy of Hylan GF-20 viscosupplementation in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003 (Mar); 70(2):128-33.
57. 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 (Jul 14); 163(13):1514-22.
58. 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 (Oct 14); 162(18):2113-23.
59. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001 (Jan 27); 357(9252):251-6.
60. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998 (May); 6 Suppl A:39-46.
61. Michel BA, Brühlmann P, Stucki G, Uebelhart D. Chondroprotection Through Chondroitin 4&6 Sulphate (Condrosulf®): The Zurich Study. Datos no publicados, presentado en Congreso EULAR 2003.
62. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, Fioravanti A, Matoso L, Vignon E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004 (Apr); 12(4):269-76.
63. Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP, Lopes MC. Diacerhein and rhein prevent interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappaB activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappaB-alpha. *Pharmacol Toxicol* 2002 (Jul); 91(1):22-8.
64. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000 (Oct); 43(10):2339-48.
65. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M; ECHODIAH Investigators Study Group. 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 (Nov); 44(11):2539-47.