



Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica

Multidisciplinary consensus on diagnosis, pharmacological and non-pharmacological management of osteoarthritis and the role of crystalline glucosamine sulfate of prescription as a new therapeutic option.

Alejandro Díaz-Borjón,¹ Carlos d'Hyver-de las Deses,² Rolando Espinosa-Morales,³ Luca Galleli,⁴ Blanca García-Cué,⁵ Joan Erick Gómez-Miranda,⁶ Jaime José Gutiérrez-Gómez,⁷ Baltazar Maldonado-García,⁸ Carlos Alberto Méndez-Medina,⁹ Manuel Robles-San Román,¹⁰ Ernesto Santillán-Barrera,¹¹ Hamlet Tito-Hernández,¹² Jorge Aldrete-Velasco,¹³ Amal Naime Yee-Ben¹⁴

¹ Internista y Reumatólogo. Hospital Ángeles Lomas, Estado de México.

² Médico Geriatra. Centro Médico ABC, Ciudad de México.

³ Internista y Reumatólogo. Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.

⁴ Farmacólogo clínico. Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Magna Graecia, Catanzaro, Italia.

⁵ Cirujano traumatólogo ortopedista especialista en Biomecánica. Ultra-Med, Ciudad de México.

⁶ Maestro en Ciencias. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Ciudad de México.

⁷ Cirujano traumatólogo ortopedista. Hospital Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

⁸ Médico cirujano. Puebla, México.

⁹ Internista. Hospital Español, Ciudad de México.

¹⁰ Internista y Reumatólogo. Centro Médico de Toluca, Metepec, Estado de México.

¹¹ Cirujano traumatólogo ortopedista. Hospital Español, Ciudad de México.

¹² Cirujano traumatólogo ortopedista. Hospital de Traumatología Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Puebla, México.

¹³ Internista. Compilador de la Guía. Paracelsus SA de CV, Ciudad de México.

¹⁴ Médico cirujano. Paracelsus SA de CV, Ciudad de México.

Resumen

Este documento reúne recomendaciones de diagnóstico, tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis de acuerdo con el consenso de un grupo multidisciplinario de médicos mexicanos expertos en el tema. La evidencia analizada que se utilizó para generar las recomendaciones en este documento proviene de una búsqueda sistemática de la bibliografía.

PALABRAS CLAVE: Osteoartritis; consenso; glucosamina.

Abstract

This document gathers recommendations on diagnosis, pharmacological and non-pharmacological treatment of osteoarthritis according to the consensus of a multidisciplinary group of Mexican doctors who are experts in the field. The analyzed evidence that was used to generate the recommendations in this document comes from a systematic search of the literature.

KEYWORDS: Osteoarthritis; Consensus; Glucosamine.

Recibido: 16 de noviembre 2019

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Jorge Antonio Aldrete Velasco
doctoralldrete@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Díaz-Borjón A, d'Hyver-de las Deses C, Espinosa-Morales R, Galleli L y col. Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):365-389. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.3692>

Objetivo

- Hacer una revisión de la evidencia disponible sobre diagnóstico, tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis de rodilla, mano y cadera para ser un marco de referencia en la toma de decisiones del paciente con esta enfermedad.
- Unificar la mayor parte de la información que se encuentra dispersa y difiere entre las diferentes guías existentes.
- Evaluar la evidencia científica de los fármacos modificadores de los síntomas (SMOAD –*symptom modifying osteoarthritis drugs*), con especial insistencia en la glucosamina.
- Realizar recomendaciones que sean válidas para la población mexicana, tomando en cuenta la realidad del sistema mexicano de salud.
- Proporcionar herramientas claras que sirvan como facilitadores al médico de primer contacto en el diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Desarrollar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para la rehabilitación física.

Justificación

Actualmente existe gran cantidad de guías internacionales sobre osteoartritis, que muchas veces discrepan en sus recomendaciones. Debido a esto y al particular sistema de salud de México, se decidió realizar esta guía que pretende ser de ayuda en la toma de decisiones para el correcto y oportuno diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis en México.

Metodología

La metodología seguida para la elaboración del documento fue la siguiente:

1. Definir la temática y contenido a los que se referiría el documento.
2. Se contactó a expertos especialistas en las áreas de ortopedia, reumatología, medicina interna, rehabilitación, medicina general y metodología de la investigación, quienes estuvieran dispuestos a participar en el proyecto.
3. Con base en los alcances y objetivos propuestos por el grupo de trabajo, se desarrollaron preguntas clínicas estructuradas, sobre las cuales se desarrolló un algoritmo de búsqueda para identificar la evidencia más relevante y actual acerca del diagnóstico y tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis. En primera instancia se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) relacionadas con el tema, que se seleccionaron tras evaluar su rigor metodológico y mediante un proceso de adopción/adaptación se incorporó la evidencia que diera respuesta a las preguntas propuestas. En los casos en que no existiera información relevante en las GPC, se realizó una búsqueda para localizar revisiones sistemáticas con y sin metanálisis, metanálisis en red, evaluaciones de tecnologías para la salud y, en última instancia, se buscaron estudios primarios relacionados con el diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos mayores de 18 años de edad, publicados en idioma inglés y español entre 2016 y 2019 y que se enviaron a todos los participantes para su revisión y análisis.



4. Posteriormente se realizó una reunión con todos los expertos y, de acuerdo con las recomendaciones propuestas, se elaboró el documento definitivo para ser publicado, que fue revisado y aprobado por todos los autores.

Definición

La Sociedad Internacional de Investigación en Osteoartritis (OARSI por las siglas en inglés de *Osteoarthritis Research Society International*) define a la osteoartritis como un trastorno que afecta las articulaciones móviles caracterizado por el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular iniciada por micro y macrolesiones que activan respuestas de mala adaptación para la reparación, incluyendo vías proinflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se manifiesta por primera vez como una alteración molecular (alteración del metabolismo del tejido articular), seguida por alteraciones anatómicas, fisiológicas o ambas (caracterizadas por la degradación del cartílago, la remodelación ósea, la formación de osteofitos, inflamación de las articulaciones y pérdida de la función normal de las mismas), que puede culminar en la enfermedad.¹

Afecta a todas las estructuras articulares, en particular al cartílago de las articulaciones sinoviales. Estos cambios producen dolor crónico y limitación funcional de las articulaciones afectadas, además de las secuelas físicas y psicológicas que a menudo se manifiestan en individuos con osteoartritis, afectando su calidad de vida.² Puede pensarse en la osteoartritis como la manifestación de una serie de vías diferentes que conducen a una afección común. Como tal, la enfermedad tiene una causa multifactorial, con diferentes factores de riesgo que actúan en conjunto, causando el inicio de la osteoartritis en cualquier individuo.³

Epidemiología en México y en el mundo

La osteoartritis es la afección articular observada con más frecuencia en la población adulta, se ubica entre las primeras 10 causas de atención hospitalaria y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo.

Se ha estimado que la prevalencia de osteoartritis en México es de 10.5% (IC95% 10.1 a 10.9), es más frecuente en las mujeres (11.7 vs 8.7%), aunque varía enormemente en las diferentes regiones del país; en Chihuahua la prevalencia es de 20.5%, en Nuevo León de 16.3%, en la Ciudad de México de 12.8%, en Yucatán de 6.7% y en Sinaloa de 2.5% ($p < 0.01$).⁴ En el mundo actual, la osteoartritis de rodilla representa 80% de los casos de osteoartritis.⁵

La osteoartritis constituye un problema de salud debido a que causa gran alteración de la función que, sumada al dolor, puede ocasionar importante reducción de la calidad de vida de quienes padecen la enfermedad.⁶

Factores de riesgo generales

No modificables

- **Edad:** la edad es uno de los factores de riesgo más importantes de osteoartritis. El mecanismo exacto no se conoce, pero probablemente esté relacionado con la combinación de cambios en la capacidad de los tejidos articulares para adaptarse al daño biomecánico.⁵ México ocupa el séptimo lugar en crecimiento acelerado de la población de adultos mayores. En el año 2000 residían 6.9 millones de personas mayores de 60 años; se espera que en 2030 sean 22.2 millones y que hacia la mitad de este siglo alcancen 36.2 millones. Cabe destacar

que 72% de este incremento ocurrirá a partir de 2020 y que será una población susceptible para padecer esta enfermedad.⁷

- **Sexo:** el sexo femenino se asocia con mayor prevalencia y severidad de la osteoartritis.³ Se ha reportado que esta enfermedad es tres veces más prevalente en ancianos que en jóvenes y que principalmente en las mujeres existe una relación lineal entre el envejecimiento y el incremento en su prevalencia.
- **Genética:** se ha estimado que el componente hereditario de la osteoartritis tiene participación en 40 a 65% de los pacientes y es más fuerte para la osteoartritis de la mano y la de cadera que para la de rodilla.⁵

Modificables

- **Obesidad:** se ha identificado desde hace mucho tiempo como factor de riesgo de osteoartritis de rodilla. La obesidad duplica el riesgo de osteoartritis (60.5% entre personas obesas y 45% en sujetos con peso normal).⁵
- Las personas con obesidad tienden a generar un mayor ángulo en el varo, por lo que las fuerzas que actúan en el compartimento femorotibial aumentan, acelerando el proceso degenerativo. Durante la marcha, específicamente en la fase monopodálica, la fuerza que se transmite a la rodilla es de tres a seis veces el peso del cuerpo, estas fuerzas se incrementan si la persona realiza actividades de alto impacto, como correr o saltar.⁸
- **Enfermedades sistémicas:** la osteoartritis se relaciona con múltiples enfermedades y su forma de manifestación puede variar en cada una de ellas (**Cuadro 1**).⁹

Cuadro 1. Enfermedades sistémicas asociadas con osteoartritis

Enfermedades metabólicas

- Enfermedad de Wilson
- Enfermedad de Gaucher
- Hemocromatosis
- Ocronosis

Enfermedades endocrinas

- Acromegalia
- Diabetes mellitus tipo 2
- Hipotiroidismo
- Hiperparatiroidismo

Enfermedades por depósito de cristales

- Artropatía por depósito de hidroxipatita
- Artropatía por depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis)
- Gota

Enfermedades óseas

- Enfermedad de Paget
- Osteonecrosis

Enfermedades congénitas, displasias y trastornos del desarrollo

Enfermedades articulares inflamatorias

- Artritis reumatoide
- Espondiloartropatías
- Artritis séptica

Artropatía neuropática

Fuente: referencia 9.

- **Factores hormonales:** el déficit estrogénico en la mujer se relaciona con la aparición de osteoartritis, hecho que explicaría el aumento de su incidencia y prevalencia a partir de la menopausia. Sin embargo, la evidencia de que los estrógenos sean protectores frente a la progresión de la artrosis no es concluyente.⁹
- **Debilidad muscular:** se ha propuesto que la debilidad muscular es previa a la osteoartritis y no una manifestación de ésta y que puede considerarse indicador de riesgo de osteoartritis de rodilla.⁹



Factores de riesgo locales

- *Defectos de alineación articular:* la mala alineación es uno de los factores predictivos más fuertes de la gonartritis progresiva. Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha documentado disminución de la progresión de la enfermedad si la mala alineación es corregida.³
- *Morfología ósea/articular:* la anatomía de una articulación puede contribuir al riesgo de osteoartritis debido a que la distribución biomecánica de la carga a través de la articulación depende, en parte, de la forma geométrica sobre la que se distribuye esa carga. Por ejemplo, se ha determinado que existe asociación entre la displasia acetabular, aunque ésta sea leve, con riesgo de padecer osteoartritis de cadera.³
- *Traumatismos y actividad física:* el uso repetitivo de las articulaciones puede predisponer a la osteoartritis. La actividad física puede tener beneficios para la articulación al fortalecer los músculos periarticulares y ayudar a estabilizar la articulación, pero puede ser perjudicial si se coloca una carga indebida sobre la articulación, particularmente una que ya es vulnerable debido a otros riesgos.³

Fisiopatología

El cartílago articular está compuesto principalmente de colágeno tipo II, proteoglicanos y agua.¹⁰ Es avascular y tiene bajas concentraciones de nutrientes y oxígeno, que difunden principalmente del líquido sinovial y el hueso subcondral.¹¹

Los signos característicos de la osteoartritis (dolor y limitación funcional) son producto de alteraciones fisiopatológicas diversas: degrada-

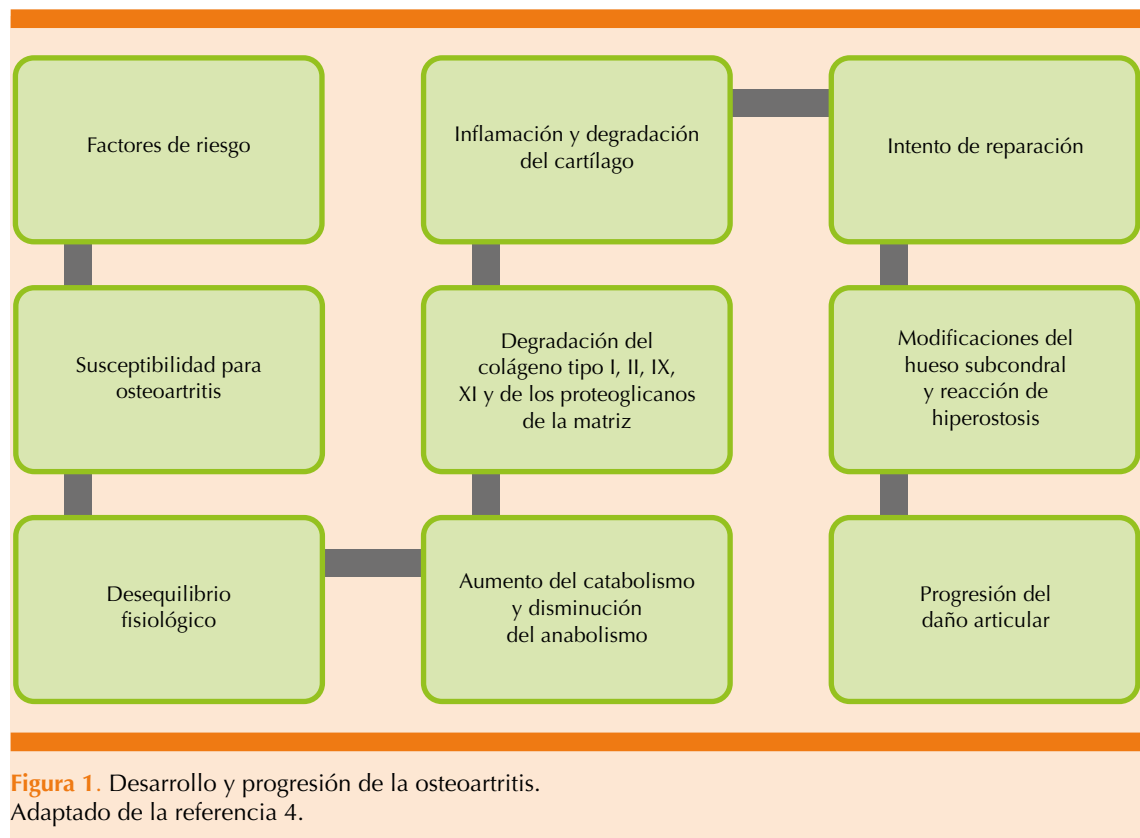
ción del cartílago, degeneración de ligamentos y meniscos, hipertrofia de la cápsula articular, remodelación ósea subcondral y sinovitis.⁵ Inicia por el desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular debido a señales inflamatorias y catabólicas excesivas (**Figura 1**).¹²

Los condrocitos, único tipo celular presente en el cartílago articular, tienen poca capacidad de regeneración y baja actividad metabólica, pero en un intento de compensar el deterioro, exhiben una respuesta proliferativa transitoria.¹⁰ Esta respuesta se caracteriza por la formación de grupos de condrocitos con un fenotipo hipertrófico caracterizados por la producción de colágeno tipo X, fosfatasa alcalina, metaloproteinasas de matriz (MMP), en especial la MMP-13, principal enzima degradante del colágeno tipo II y de especies reactivas de oxígeno (ROS), en especial óxido nítrico (ON).^{10,11}

La producción de ON es estimulada por los cambios en la concentración de oxígeno del líquido sinovial, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) y es inhibida por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).^{11,12}

La inhibición de la vía de señalización de TGF- β se asocia con daño al cartílago, lo que sugiere la pérdida de su efecto protector inhibitor de la hipertrofia de condrocitos y su maduración.¹⁰

En el cartílago sano, los condrocitos tienen un mecanismo de defensa contra el ataque de ON, radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS), pero en la osteoartritis su capacidad antioxidante es insuficiente y ocurre degradación, no solo de las membranas celulares, sino de los ácidos nucleicos y de los componentes extracelulares como los proteoglicanos (degradados por las agreganasas) y colágenos (degradados por las



colagenasas), llevando a la pérdida de matriz del cartílago articular.¹¹

Las agrecanasas pertenecen a una familia de proteasas extracelulares conocidas como ADAMTS (*a desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs*), las enzimas más importantes en la destrucción articular son ADAMTS-4 y ADAMTS-5.

Una vez que la red de colágeno se degrada, se alcanza un estado que no se puede revertir.¹³

Clasificación

Los criterios que se usan son los publicados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). Estos criterios son de clasificación, no de diag-

nóstico, y permiten diferenciar al paciente con osteoartritis de pacientes con otros padecimientos que cursan con síntomas similares y ayudan a establecer de manera uniforme el diagnóstico clínico o radiológico en la mayoría de los casos (**Cuadro 2**).⁴

Clasificación por fenotipos

Nuevos descubrimientos acerca de la fisiopatología de la osteoartritis han hecho que sea necesaria la división de la enfermedad en fenotipos distinguibles.¹⁷ Cada uno de estos fenotipos clínicos (**Cuadro 3**) puede caracterizarse por la edad en la que se manifiesta la enfermedad y sus principales agentes causales, permitiendo hacer una intervención clínica más específica en cada caso.¹⁸

Cuadro 2A. Criterios para la clasificación de la osteoartritis de rodilla¹⁴

| Clínico | Clínico y radiológico | Clínico y de laboratorio |
|--|--|---|
| <p>Dolor en la rodilla y al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 50 años • Rigidez matinal de menos de 30 minutos • Crepitaciones óseas • Sensibilidad ósea (dolor a la palpación de los márgenes articulares) • Engrosamiento óseo de la rodilla • Sin aumento de temperatura local al palpar | <p>Dolor en la rodilla, más radiografía con osteofitos y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 50 años • Rigidez menor de 30 minutos • Crepitación | <p>Dolor en la rodilla y al menos cinco de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad > 50 años • Rigidez < 30 min • Crepitación • Ensanchamiento óseo • Sin aumento de la temperatura local • VSG < 40 mm/h, • FR < 1:40 • Signos de osteoartritis en líquido sinovial. |
| Tienen sensibilidad de 95% y especificidad de 69% | Tienen sensibilidad de 91% y especificidad de 86% | Tienen sensibilidad de 92% y especificidad de 75% |

VSG: velocidad de sedimentación glomerular; FR: factor reumatoide.

Cuadro 2B. Criterios para la clasificación de osteoartritis de cadera¹⁵

| Clínico | Clínico, radiológico y de laboratorio |
|--|--|
| <p>Dolor en la cadera y</p> <p>2. a) Rotación interna < 15° b) VSG < 45 mm/h</p> <p>3. a) Rotación interna < 15° b) Rigidez matutina < 60 min c) Edad > 50 años d) Dolor a rotación interna</p> | <p>Dolor en la cadera y al menos dos de los siguientes: VSG < 20 mm/h</p> <p>Osteofitos en la radiografía</p> <p>Estrechamiento del espacio articular en la radiografía</p> |
| Tienen sensibilidad de 86% y especificidad de 75%. | Tienen sensibilidad de 89% y especificidad de 91%. |

VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

Cuadro 2C. Criterios para la clasificación de osteoartritis de la mano¹⁶

| Clínico |
|--|
| <p>Dolor en la mano o rigidez y al menos 3 o 4 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción hipertrófica secundaria del tejido óseo articular de 2 o más de las 10 articulaciones interfalángicas indicadas. • Reacción hipertrófica secundaria del tejido óseo articular de 2 o más interfalángicas distales. • Menos de tres articulaciones metacarpofalángicas con datos de inflamación • Deformidad en al menos una de las 10 articulaciones seleccionadas indicadas <p>Las 10 articulaciones indicadas son: 2ª a 5ª interfalángicas distales 2ª a 5ª interfalángicas proximales Interfalángica única del pulgar y trapecio-metacarpiana de ambas manos.</p> |
| Tienen sensibilidad de 94% y especificidad de 87%. |

Diagnóstico

El diagnóstico de la osteoartritis es clínico, por lo que la exploración física es fundamental.⁴

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

- **Dolor:** es el síntoma predominante de la osteoartritis y es el que hace que los pa-

cientes acudan al médico. Es intermitente, generalmente empeora durante y después de realizar actividades.

- **Rigidez articular:** los pacientes experimentan rigidez por la mañana o después de un periodo de inactividad, dura menos de 30 minutos.

Cuadro 3. Propuesta para la diferenciación de diversos fenotipos clínicos en la osteoartritis

| | Postraumático (agudo o repetitivo) | Metabólico | Envejecimiento | Genético | Dolor |
|-----------------|---|---|---|---|---|
| Edad | Jóvenes < 45 años | Mediana de edad (45 a 65 años) | Edad avanzada (> 65 años) | Variable | Variable |
| Causa principal | Estrés mecánico | Estrés mecánico, adipocinas, hiperglucemia, desequilibrio hormonal estrógeno/progesterona | Condrocitos senescentes y acúmulo de productos finales de glucosilación avanzada (PGA) | Relacionado con los genes | Inflamación, cambios en el hueso, alteración en la percepción del dolor |
| Sitio principal | Rodilla, pulgar, tobillo, hombro | Rodilla, mano, generalizado | Cadera, rodilla, mano | Mano, cadera, columna | Cadera, rodilla, mano |
| Intervención | Protección de la articulación, estabilización, prevención de caídas, intervenciones quirúrgicas | Pérdida de peso, control de las concentraciones de glucosa y lípidos, terapia de reemplazo hormonal | Terapia diseñada para inhibir los PGA y las citocinas liberadas por condrocitos senescentes | Ninguna intervención específica, terapia génica | Analgésicos/antiinflamatorios |

Adaptado de la referencia 17.

- Crepitación: sensación de crujido percibido en la articulación al realizar movimientos, ya sean pasivos o activos.
- *Limitación de la función*: los pacientes reportan síntomas que limitan sus actividades diarias. El movimiento pasivo restringido puede ser el primer y único signo físico de la enfermedad sintomática.¹⁷

Exploración física

En la osteoartritis de mano deben evaluarse, además de la rigidez, la existencia de nódulos en las articulaciones interfalángicas distales (de Heberden) y proximales (de Bouchard) y la existencia de limitación funcional. Por lo general no están afectados la articulación metacarpofalángica ni el carpo.

En la osteoartritis de rodilla debe evaluarse la existencia de sinovitis, edema o ambos, crepitación al movimiento, rigidez, limitación funcional, roce doloroso, hipersensibilidad ósea e inestabilidad articular.

En la osteoartritis de cadera deben evaluarse la limitación a la abducción y rotación interna, flexión menor de 115° y rigidez.⁴

Existen escalas que son de utilidad en la evaluación de los pacientes con osteoartritis, como la escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*), específica para osteoartritis de rodilla y cadera, que evalúa dolor, rigidez y capacidad funcional.¹⁹ Permite evaluar cambios clínicos percibidos por el paciente en su estado de salud como resultado de una intervención.²⁰ La escala KOOS (*Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*) fue desarrollada como una extensión de WOMAC y fue diseñada para evaluar síntomas y funcionalidad en sujetos jóvenes y de mediana edad con una variedad de lesiones de rodilla que posiblemente podrían producir osteoartritis.^{21,22}

Estudios de imagen

La radiografía simple es el patrón de referencia en la obtención de imágenes de las articulaciones osteoartíticas, ya que la técnica es



económica, rápida y está disponible en la mayor parte de los centros. En general, los cambios clínicamente significativos toman al menos uno o incluso dos años en aparecer.¹⁷ Los principales hallazgos radiográficos son: disminución asimétrica del espacio articular, formación de osteofitos, esclerosis subcondral, existencia de quistes subcondrales (geodas).⁴

La clasificación de Kellgren y Lawrence es una clasificación radiológica que permite la valoración del daño estructural de la osteoartritis en varias articulaciones, como las rodillas, la cadera y las manos.¹⁷

Además de la radiografía simple, existen otras técnicas de imagen útiles en osteoartritis: tomografía computada, ultrasonido y resonancia magnética.

La tomografía computada regular requiere una exposición a radiación mayor que la radiografía, pero su ventaja es una imagen tridimensional y la opción de utilizar contraste para visualizar el cartílago además del hueso. El ultrasonido tiene la ventaja de que permite la visualización de estructuras de tejidos blandos (como el tejido sinovial) en varios planos y permite la visualización del movimiento. Su principal desventaja es ser usuario-dependiente.

La resonancia magnética proporciona una evaluación objetiva de la morfología (volumen, área y grosor) y la integridad (calidad) del cartílago articular. La amplia gama de secuencias y los sistemas de puntuación permiten análisis sensibles de los tejidos blandos periarticulares, además de cartílago y del hueso.¹⁷ Técnicas como el mapa T2 con escala de colores (CartiGram) permiten el análisis cuantitativo de la estructura interna del cartílago mediante el análisis de la disposición de las fibras de colágeno, que es diferente en cada una de las capas condrales, logrando la detección de alteraciones desde etapas tempranas.²³

Tratamiento

El ACR (*American College of Rheumatology*), la AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) y la EULAR (*European League Against Rheumatism*) consideran que el tratamiento óptimo de la osteoartritis consiste en la combinación de estrategias no farmacológicas y farmacológicas, puesto que las primeras ofrecen beneficios adicionales a las segundas.⁵

Las estrategias no farmacológicas que cuentan con mayor nivel de recomendación son:^{5,24-26}

- Logro y mantenimiento de un peso corporal ideal ($IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Fisioterapia
- Ejercicios aeróbicos de bajo impacto
- Ejercicios acuáticos, de resistencia o ambos
- Educación relativa al automanejo de la enfermedad
- Educación neuromuscular
- Uso de dispositivos ortopédicos y de soporte

Las recomendaciones de ejercicio en pacientes con osteoartritis tienen como objetivo reducir el dolor en las articulaciones y mejorar la función física. La mayor parte de los estudios apoyan un programa de ejercicios como parte integral del manejo óptimo y multidisciplinario de la osteoartritis. Varios factores deben considerarse en la creación de un programa de ejercicio individualizado para un paciente con osteoartritis. Éstos incluyen la severidad y las manifestaciones específicas de la enfermedad en el paciente y la inactividad impuesta por la enfermedad.⁴

La educación de los pacientes debe incluir información sobre la enfermedad, las limitaciones físicas, las opciones terapéuticas y los riesgos y beneficios de los diferentes enfoques terapéuticos.⁴

Tratamiento farmacológico

Paracetamol

Es considerado el fármaco de primera línea por varias guías. El ACR y la EULAR recomiendan su administración para el tratamiento inicial de dolor de leve a moderado asociado con osteoartritis, incluso la EULAR lo recomienda como tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Por otro lado, la AAOS considera que la evidencia no es lo suficientemente concluyente para recomendar su administración.^{5,24,26-28}

Los pocos estudios disponibles en poblaciones con osteoartritis sugieren que el paracetamol tiene poca eficacia con dudosa relevancia clínica.²⁹

De acuerdo con los resultados obtenidos en un metanálisis sobre su eficacia en el tratamiento del dolor de la osteoartritis de rodilla y cadera llevado a cabo en 2017, los autores concluyeron que el paracetamol no tiene un papel como monoterapia en el tratamiento de pacientes con osteoartritis, independientemente de la dosis.³⁰

En un estudio multicéntrico, doble ciego, con distribución al azar, controlado con placebo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos formulaciones de paracetamol de liberación prolongada tomadas dos veces al día durante doce semanas para el dolor de rodilla o cadera, concluyeron que la mejoría en los índices WOMAC en cuanto al dolor, funcionalidad y rigidez en los pacientes tratados con paracetamol *versus* placebo no fue significativa. Ambos regímenes de paracetamol fueron bien tolerados y los efectos adversos mayormente observados

fueron elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas.³¹

Una revisión sistemática de estudios observacionales cuyo objetivo fue sintetizar la evidencia de los efectos secundarios del paracetamol sugiere un grado considerable de toxicidad entre más cerca se encuentre de la dosis diaria máxima y una relación dosis-respuesta entre la dosis estándar de paracetamol (500 mg a 1 g cada 4-6 horas) y la existencia de efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales en la población adulta.³²

La dosis diaria máxima segura recomendada es de 4 g/día,³³ pero la ESCEO (*The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases*) recomienda no sobrepasar 3 g/día.³⁴

Aún falta consenso en la prescripción de las dosis de paracetamol en pacientes con daño hepático. La guía de la Sociedad Americana de Geriatría respecto al manejo farmacológico del dolor persistente en adultos mayores sugiere disminuir empíricamente la dosis máxima diaria de paracetamol entre 50 y 70% en pacientes con enfermedad hepática o antecedentes de abuso de alcohol.³⁵ Chandok y Watt recomiendan que el tratamiento con paracetamol por más de 14 días en pacientes con cirrosis no debe exceder 2 a 3 g/día, pero pueden prescribirse dosis de 4 g/día si se prevé su administración por menos de dos semanas.³⁶

Una revisión sistemática de estudios farmacocinéticos concluyó que la poca evidencia existente sugiere que el paracetamol es una opción terapéutica aceptable en pacientes con cirrosis compensada y no hay evidencia suficiente para reducir arbitrariamente las dosis o evitar su administración.³⁷

Recomendación. El grupo de expertos considera que el paracetamol sigue siendo una opción



terapéutica útil en pacientes con dolor leve a moderado o en los pacientes con contraindicaciones para AINE u opioides, porque su perfil de seguridad es aceptable en comparación con otros analgésicos de administración prologada. Recomiendan no exceder 3 g/día y tener cuidado al prescribir en pacientes con enfermedad hepática, evaluando periódicamente la función hepática para valorar si se continúa o se cambia el tratamiento.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Se ha demostrado que estos fármacos influyen en el metabolismo de las citocinas en el líquido sinovial de los pacientes con osteoartritis con alivio satisfactorio del dolor.

Diclofenaco e ibuprofeno disminuyen la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el líquido sinovial de la articulación osteoartítica, con alivio del dolor articular y mejoría de la funcionalidad de los pacientes, demostrada por la mejoría en la puntuación de la escala WOMAC.³⁸

La AAOS los recomienda como primera línea de tratamiento, mientras que la ACR los recomienda cuando el paracetamol no logra el alivio de los síntomas.

Las contraindicaciones para su administración son: enfermedad ácido péptica, sangrado gastrointestinal, administración concomitante de anticoagulantes o pacientes que se hayan sometido de manera reciente a cirugía de revascularización o *bypass* coronario.⁴

Recomendación. El grupo de expertos recomienda prescribir la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Evitarlos en pacientes con riesgo de sangrado gastrointestinal y considerar la administración de inhibidores de la

COX-2. Consideran necesario limitar su tiempo de administración en caso de riesgo cardiovascular elevado.

Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

En México están disponibles etoricoxib y celecoxib para el tratamiento del dolor asociado con osteoartritis.⁴ Celecoxib fue el primer fármaco aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) como inhibidor selectivo de la COX-2 y actualmente es un fármaco prescrito ampliamente en el tratamiento de la osteoartritis.

Una revisión sistemática y metanálisis que comparó 33 diferentes intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla con la intención de analizar su efecto en el dolor, la funcionalidad y la estructura articular, concluyó que celecoxib fue el único tratamiento dentro del grupo de los AINE asociado con alivio del dolor y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo.³⁹

Un estudio retrospectivo de cohorte que comparó el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes adultos mayores con osteoartritis o artritis reumatoide tratados con celecoxib o AINE tradicionales por más de 120 días concluyó que celecoxib se asoció con disminución del riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con los AINE tradicionales (OR = 0.084, $p = 0.03$), pero no se encontró esta relación entre los pacientes que no recibieron profilaxis gastroprotectora. Los usuarios de celecoxib tenían más probabilidades de experimentar eventos cardiovasculares y renales que los usuarios de AINE tradicionales y se observó una relación de riesgo-dependiente de la dosis con celecoxib.⁴⁰

Ante la incertidumbre de su seguridad cardiovascular, en 2009 se inició el ensayo clínico

PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen*), que recientemente se publicó. En él participaron 24,081 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide con enfermedad cardiovascular documentada, que requirieron alguno de los tres AINE estudiados durante un mínimo de seis meses. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir celecoxib, ibuprofeno o naproxeno, junto con esomeprazol para protección gástrica y tuvieron seguimiento promedio de 34.1 meses.⁴¹ El estudio proporcionó evidencia estadísticamente significativa de que el riesgo cardiovascular asociado con dosis moderadas de celecoxib no es mayor que el asociado con la administración de ibuprofeno o naproxeno. El riesgo de sangrado de tubo digestivo fue menor con celecoxib que con los otros dos AINE, así como también el riesgo de eventos renales.⁴¹

Además de sus propiedades antiinflamatorias, ha surgido evidencia de que celecoxib podría tener efectos adicionales que modifican la enfermedad reduciendo la concentración de IL-6 en el líquido sinovial en pacientes con osteoartritis moderada-severa después de dos semanas de tratamiento y con efectos inhibitorios en la expresión de IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).⁴²

En relación con el etoricoxib, en un metanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar de seguridad gastrointestinal que comparó a etoricoxib con placebo, diclofenaco y naproxeno en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide, se concluyó que etoricoxib redujo el riesgo de efectos adversos gastrointestinales comparado con diclofenaco y naproxeno, y no aumentó el riesgo de los mismos cuando se le comparó con placebo.⁴³

Un estudio prospectivo y de un solo brazo llevado a cabo en una Institución de Veteranos incluyó a 19 hombres mayores de 75 años con

diagnóstico de osteoartritis que no respondieron bien al tratamiento previo con AINE u otros analgésicos. El estudio mostró que después de cambiar a etoricoxib, el dolor disminuyó significativamente y la función articular, la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento mejoraron también significativamente en los pacientes. En promedio, las puntuaciones de dolor y discapacidad disminuyeron según lo determinado usando el índice WOMAC y el cuestionario breve del dolor (BPI-SF: *Brief Pain Inventory Short Form*). Los resultados del cuestionario sobre la satisfacción del medicamento (TSQM: *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) mostraron mayor percepción de satisfacción general con el tratamiento entre los pacientes. La calidad de vida, medida por los cuestionarios SF36 y EQ-5D EVA, mostró mejoría significativa después de cambiar a etoricoxib.⁴⁴

Recomendación. El grupo de expertos recomienda utilizar los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes que no respondieron al paracetamol y que tienen riesgo significativo de hemorragia digestiva. En los casos en los que se requieran administrar por más de 120 días, se recomienda prescribirlos junto con profilaxis gastroprotectora.⁴⁰ Se recomienda tener precaución al prescribir estos medicamentos en pacientes con enfermedad cardiovascular.

AINE tópicos

Están recomendados para tratamiento de la osteoartritis de mano y rodilla.^{26,28}

La ACR los recomienda como alternativa en personas mayores de 75 años con osteoartritis de rodilla que tengan comorbilidades o riesgo cardiovascular, gastrointestinal o renal.²⁶ Los AINE tópicos tienen un efecto moderado en el alivio del dolor, con eficacia similar a la de los AINE orales, pero con perfil de seguridad mucho mayor debido a su menor absorción sistémica.⁴⁵



En estudios de la vida real, los AINE tópicos y orales demuestran un efecto equivalente en el dolor de rodilla durante un año de tratamiento. Los AINE tópicos registraron menos efectos adversos y, por tanto, menos pacientes cambiaron de medicamento en comparación con los tratamientos orales.⁴⁵

Una revisión reciente de Cochrane no encontró diferencia en la eficacia entre los AINE tópicos y orales, pero sí eficacia superior con los AINE tópicos en comparación con el placebo en la reducción del dolor debido a enfermedades musculoesqueléticas crónicas.⁴⁵

El etofenamato tópico tiene biodisponibilidad de más de 20% y existe evidencia de su acumulación en los tejidos sinoviales, al igual que el diclofenaco, con alivio del dolor y mejoría de la función.⁴⁵

Recomendación. El grupo de expertos recomienda prescribir AINE tópicos como opción terapéutica en pacientes con enfermedad renal o cardiovascular en los que se debe limitar la administración de AINE orales.

Capsaicina tópica

La capsaicina es un alcaloide natural derivado de los pimientos picantes que se administra por vía tópica para tratar el dolor. Existe en una variedad de formulaciones tópicas (como cremas, geles, líquidos, lociones y parches transdérmicos) y concentraciones que van desde 0.025 a 0.15%.⁴⁶

Es un agonista muy selectivo del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), que se ha identificado como un receptor importante implicado en la transmisión y modulación de las señales dolorosas. Está ampliamente expresado en neuronas sensoriales de pequeño diámetro que dan lugar a la población de nervios sensoriales nociceptivos (fibras C y Aδ) del sistema

nervioso periférico y en varias regiones del cerebro.⁴⁶

En una revisión sistemática que incluyó 56 estudios que evaluaron diversos tratamientos alternativos contra la osteoartritis, cinco ECA (n = 427) probaron la eficacia de un gel de capsaicina a diversas concentraciones (0.015, 0.025 o 0.075%) aplicado una o hasta cuatro veces al día, en comparación con placebo.⁴⁷ En todos los ensayos, el gel de capsaicina fue significativamente más efectivo para aliviar el dolor que el placebo. También reportaron alivio significativo (en comparación con placebo) en el dolor al movimiento y mejoría significativa en la evaluación global del paciente. Los efectos adversos reportados fueron enrojecimiento y sensación de ardor.⁴⁷

La OARSI y la EULAR la recomiendan en el tratamiento en la osteoartritis de rodilla,^{25,28} mientras que la ACR la recomienda también para tratar la osteoartritis de mano.²⁶

Recomendación. El grupo de expertos recomienda la capsaicina tópica como opción terapéutica en los pacientes en los que los AINE tópicos no han logrado alivio del dolor o en los que no son aptos para su administración vía oral. Recomiendan tener en cuenta las características especiales para su aplicación, con el fin de disminuir los efectos secundarios de ardor y enrojecimiento.

Opioides

EULAR recomienda su administración en pacientes en quienes los AINE/inhibidores COX-2 están contraindicados, han sido inefectivos o no son bien tolerados; debe recordarse que su administración generalmente tiene efectos secundarios y el riesgo de una potencial dependencia.²⁸ La AAOS y la ACR recomiendan únicamente la administración de tramadol.^{24,26}

Recomendación. El grupo de expertos recomienda prescribir los analgésicos opioides solo en exacerbaciones con cuadros dolorosos severos que no responden al tratamiento con AINE/COX-2, porque la administración no se recomienda por periodos prolongados (prescribir máximo durante cuatro a seis semanas y suspender).

Duloxetina

Es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y norepinefrina con actividad en el sistema nervioso central.⁴⁸ Ha demostrado ser eficaz en el alivio del dolor cuando se compara con placebo, pero la mayoría de los pacientes abandona el tratamiento debido a sus efectos secundarios (náusea, xerostomía, somnolencia, fatiga, estreñimiento, disminución del apetito e hiperhidrosis).⁴⁸

La OARSI señala que es útil en pacientes con comorbilidades y múltiples articulaciones afectadas,²⁵ mientras que la ESCEO la considera una alternativa a los opioides en su algoritmo de tratamiento.³⁴

Recomendación. El grupo de expertos lo recomienda como una alternativa terapéutica a los opioides en pacientes con osteoartritis que persisten con dolor a pesar del tratamiento inicial, pero es necesario considerar la posible falta de apego al tratamiento debido a los efectos secundarios. Consideran que podría ser útil en pacientes con comorbilidades, como depresión o incontinencia urinaria.

Esteroides intraarticulares

La inyección intraarticular de esteroides es un tratamiento efectivo, ampliamente prescrito y recomendado, para personas con osteoartritis sintomática de la rodilla con alivio del dolor a corto plazo que dura de 3 a 4 semanas en comparación con placebo.⁴⁹

Son eficaces en brotes inflamatorios agudos, sobre todo en afección monoarticular.⁴ La OARSI los considera una opción apropiada para el control del dolor a corto plazo.²⁵ La ESCEO los recomienda sobre el ácido hialurónico en los pacientes que no respondieron al tratamiento con antiinflamatorios (AINE o inhibidores de la COX-2).³⁴

Los más prescritos son dipropionato de betametasona y acetato de metilprednisolona.⁴

Recomendación. El grupo de expertos los recomienda en los pacientes muy sintomáticos en los que la terapia con AINE/COX-2 no ha sido eficaz. Recomiendan no realizar más de tres infiltraciones en una articulación por año, y evitar su administración en pacientes que van a ser sometidos a cirugía protésica en menos de 6 meses, porque aumenta el riesgo de infección.

Viscosuplementación

El ácido hialurónico (AH) es un polímero lineal con elevado peso molecular que se encuentra en abundancia en el líquido sinovial y le proporciona sus propiedades viscoelásticas. La viscosuplementación consiste en administrar inyecciones intraarticulares de soluciones viscoelásticas de hialuronato con el objetivo de restaurar las propiedades elásticas y viscosas del líquido sinovial.⁵⁰

Existen dos tipos de viscosuplementos: los hialuronatos y el hilano G-F 20. Las características diferenciales entre viscosuplementos radican fundamentalmente en sus respectivos pesos y estructura moleculares. Su estructura molecular puede ser lineal (hialuronato sódico), reticulada (hilano G-F 20) o combinada (por ejemplo, con manitol o con condroitina); en función de su peso molecular, pueden ser de bajo (0.5 a 3 millones de Da) o alto peso molecular (> 3 millones de Da).⁵¹



Se ha reportado que el ácido hialurónico aumenta la proliferación de condrocitos y disminuye su apoptosis, lo que desacelera la disminución progresiva del espacio articular asociado con la osteoartritis (condroprotección). También se han informado efectos antiinflamatorios y analgésicos.⁵²

De las guías internacionales, la AAOS es la única que se declara en contra de la viscosuplementación, mientras que otras como la ACR la recomienda cuando no se ha obtenido mejoría con el tratamiento previo.^{24,26} Una revisión sistemática de metanálisis superpuestos que comparó diferentes terapias intraarticulares y AINE por vía oral, concluyó que el ácido hialurónico es un tratamiento viable contra la osteoartritis de rodilla, produciendo alivio del dolor y mejoría de la función que persisten hasta 26 semanas, con buen perfil de seguridad.⁵³

Recomendación. El grupo de expertos recomienda la viscosuplementación en pacientes con osteoartritis de rodilla en los que la terapia con AINE/COX-2 no ha sido eficaz o en los casos en los que éstos están contraindicados.

Fármacos sintomáticos de acción lenta (SY-SADOA, Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis)

Diversos agentes se encuentran dentro de este grupo, como glucosamina, condroitina, diace-reína y los ácidos grasos no saponificados de soya y aguacate.³⁴

Glucosamina

La glucosamina exógena se administra como una sal.⁵⁴ El clorhidrato de glucosamina es la sal de glucosamina que se encuentra en muchos de los complementos dietéticos de venta libre mezclado con sulfato de sodio. Asimismo, el sulfato de glucosamina cristalino de prescripción (sulfato

de glucosamina cristalina 1500 mg) contiene una mezcla de sulfato de glucosamina y cloruro de sodio que pasa por un proceso de estabilización, lo que le permite conservarse después de un año expuesto a temperatura ambiente (25°C) y 60% de humedad relativa.⁵⁴

Si bien la mayor parte de las preparaciones comerciales afirman que proporcionan un nivel terapéutico de glucosamina, solo el sulfato de glucosamina cristalina muestra biodisponibilidad y concentración plasmáticas consistentemente altas en humanos, lo que corresponde a una eficacia clínica demostrada.^{54,55}

Sulfato de glucosamina cristalina de prescripción (SGCP)

Se realizó un estudio cuyo objetivo fue conocer la farmacocinética de la glucosamina después de la administración oral SGCP a dosis de 750, 1500 y 3000 mg una vez al día por tres días consecutivos. Se determinó la concentración plasmática basal antes de la administración de la primera dosis de SGCP y luego se repitió a las 24, 48 y 72 horas. Todas las determinaciones fueron mayores al valor basal de referencia. La concentración plasmática mínima (Cmin) a las 48 horas no fue significativamente diferente a la de las 24 horas, lo que sugiere que la concentración de SGCP se encontraba estable con la tercera toma. Las concentraciones plasmáticas de SGCP eran medibles y con valores por encima de las concentraciones basales en las últimas muestras tomadas 24 horas después de la última toma.⁵⁶

Un metanálisis en red de ensayos clínicos con distribución al azar comparó 33 diferentes intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla con la intención de analizar su efecto en el dolor, la funcionalidad y la estructura articular.³⁹ La administración del SGCP se asoció con alivio del dolor comparado con algunos AINE (diclofenaco), COX-2

(rofecoxib) y con otros compuestos (sulfato de condroitina) medido a través de la subescala del dolor de la escala WOMAC y una escala visual análoga. En comparación con placebo, el SGCP se asoció con mejoría significativa de la funcionalidad medida con la subescala de función física de la escala WOMAC. El efecto en la estructura articular se determinó al medir los cambios radiográficos milimétricos en el ancho del espacio articular, en el que el SGCP, el sulfato de condroitina y el ranelato de estroncio (inexistente en el mercado mexicano) demostraron ser efectivos.³⁹

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos con distribución al azar del grupo Cochrane en la que los participantes se asignaron al azar a glucosamina o a placebo. De los asignados a glucosamina (n = 1451), 436 (30%) reportaron alguna reacción adversa, mientras que de los asignados a placebo (n = 1061), 418 (39%) la reportaron.⁵⁵

Se concluyó que el sulfato de glucosamina es un tratamiento seguro a largo plazo debido a que su tasa de eventos adversos es comparable con la de placebo.^{57,58}

Costo-efectividad. La evaluación económica sirve para comparar diferentes estrategias terapéuticas en términos de costo (costo de la intervención y costos de las enfermedades) y consecuencias (años de vida o años ganados ajustados por calidad de vida (QALY-*quality-adjusted life year*) y permite orientar la toma de decisiones y recomendaciones de las agencias regulatorias.⁵⁹

Un análisis económico evaluó la relación costo-efectividad de una dosis diaria de 1500 mg de SGCP en comparación con placebo y paracetamol para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, utilizando la clasificación el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del

Reino Unido, concluyendo que el tratamiento con SGCP es un tratamiento altamente costo-efectivo para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla.⁵⁹

En el algoritmo actualizado para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla de la ESCEO, el sulfato de glucosamina se encuentra como primera opción y fármaco de mantenimiento como alternativa al paracetamol, con insistencia en que la recomendación corresponde al sulfato de glucosamina cristalina de prescripción, desalentando la administración de otras formulaciones.³⁴

Recomendación. El grupo de expertos considera que el sulfato de glucosamina cristalino de prescripción es un tratamiento con buen perfil de seguridad, que ha demostrado ser eficaz, por lo que es una buena opción como fármaco de primera elección y mantenimiento en el tratamiento de la osteoartritis.

Condroitina

La condroitina es un polímero de disacáridos sulfatados que se obtiene por diferentes procesos de extracción. En el mercado existen diversas formulaciones que tienen diferentes densidades y pesos moleculares. Esto puede afectar sus propiedades químicas y, por tanto, su eficacia clínica.⁵⁴ Se ha reportado que el sulfato de condroitina tiene efectos antiinflamatorios, aumenta el colágeno tipo II y los proteoglicanos, logra la reducción en la resorción ósea y el equilibrio entre el catabolismo y anabolismo de los condrocitos.⁵⁴

Se realizó un ensayo clínico con distribución al azar, doble ciego, de seis meses de duración, que incluyó a 604 pacientes mayores de 50 años con osteoartritis de rodilla a los que se asignó al azar a uno de tres grupos: 1) sulfato de condroitina de grado farmacéutico (800 mg) y placebo de celecoxib; 2) celecoxib (200 mg) y placebo de



sulfato de condroitina y 3) placebo de sulfato de condroitina y de celecoxib, con la intención de comparar los cambios en la percepción del dolor a través de una escala visual análoga (EVA) y en la funcionalidad a través del índice Lequesne. Los autores concluyeron que el sulfato de condroitina de grado farmacéutico fue superior al placebo y similar a celecoxib en la reducción de dolor y mejoría de la función.⁶⁰

En el algoritmo actualizado para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla de la ESCEO se encuentra como primera opción y fármaco de mantenimiento junto al sulfato de glucosamina cristalino como alternativa al paracetamol. La recomendación corresponde al sulfato de condroitina de grado farmacéutico desalentando la administración de otras formulaciones.³⁴

Combinación de glucosamina y condroitina

Se encuentran en combinación como complementos dietéticos de calidad farmacéutica variable. Un ensayo clínico reciente con 164 pacientes que tenían osteoartritis de rodilla grados 2 o 3 de Kellgren-Lawrence y dolor moderado a severo comparó la combinación de sulfato de glucosamina y condroitina *versus* placebo. A los pacientes se les dio una combinación de sulfato de condroitina (1200 mg) más sulfato de glucosamina (1500 mg) una vez al día o placebo durante seis meses. La combinación no mostró superioridad sobre el placebo en términos de reducir el dolor articular y el deterioro funcional en pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla.⁶¹ Estos hallazgos pueden atribuirse al hecho de que se sabe que el sulfato de condroitina interfiere con la absorción de la glucosamina, lo que reduce su biodisponibilidad en 50 a 75%.^{62,63}

Lo anterior se demostró en otro estudio en el que se determinó la farmacocinética de la glucosamina y el sulfato de condroitina cuando se toman en combinación y por separado,⁶³ don-

de la concentración plasmática máxima para glucosamina tomada sola (492 ± 160 ng/mL) fue significativamente más alta ($p < 0.05$) que cuando fue tomada con sulfato de condroitina (311 ± 103 ng/mL), sugiriendo que incluir sulfato de condroitina interfiere con la absorción de glucosamina en la circulación, lo que ocurre a través del sistema transportador de glucosa e involucra a SGLT1 y a GLUT-2.⁶³

Recomendación. El grupo de expertos no recomienda la administración de combinaciones de glucosamina y condroitina, porque se ha demostrado que la condroitina interfiere con la absorción de la glucosamina.⁶³ Debido a esto, debe optarse por alguno de los dos compuestos de grado farmacéutico y prescribirse de manera independiente, no en combinación.

Ácidos grasos no saponificados de soya y aguacate

Son extractos naturales vegetales que consisten en la fracción sobrante (aproximadamente 1%) que no puede convertirse en jabón después de la saponificación.⁶⁴ Sus principales componentes son vitaminas liposolubles, esteroides, alcoholes triterpénicos y ácidos grasos de furano,⁶⁵ aunque varios estudios han demostrado que los ingredientes varían entre las diferentes formulaciones.⁶⁴

En un ensayo clínico con 50 pacientes que tenían osteoartritis de cadera se comparó su eficacia para reducir el dolor *versus* placebo y a las 24 semanas demostró mayor alivio significativo del dolor en relación con el placebo; sin embargo, en otro estudio con mayor población ($n = 150$) y seguimiento mayor (un año), la diferencia en el alivio del dolor no fue significativa y no tuvo efecto en el deterioro articular a los dos años.²⁷

Se han reportado efectos adversos en la piel, el hígado, el aparato gastrointestinal y la agregación plaquetaria.⁶⁵

Recomendación. El grupo de expertos no recomienda la administración de ácidos grasos no saponificados de soya y aguacate porque no hay evidencia suficiente que demuestre su eficacia.

Diacereína

La diacereína es un derivado de la antraquinona, que tiene inicio de acción gradual de 4 a 6 semanas.⁶⁶ Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que inhibe la producción y actividad de la IL-1, así como la secreción de metaloproteinasas, sin afectar la síntesis de prostaglandinas.⁶⁶

Su administración se ha relacionado con diversos efectos secundarios, como diarrea, dolor abdominal, heces blandas y colitis.⁶⁷

Una revisión sistemática del grupo Cochrane concluyó que los beneficios sintomáticos proporcionados por la diacereína en términos de reducción del dolor son mínimos y el beneficio en cuanto a la disminución del espacio articular solo se observó en la osteoartritis de cadera.⁶⁸ Un informe de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) concluyó que el riesgo-beneficio de la diacereína sigue siendo positivo en cuanto a la osteoartritis de cadera y rodilla en pacientes menores de 65 años.⁶⁷

En el algoritmo actualizado para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla de la ESCEO, la diacereína es uno de los tratamientos de primera línea junto a otros SYSADOA, como el sulfato de condroitina y sulfato de glucosamina.³⁴

Recomendación. El grupo de expertos sugiere considerar la prescripción de diacereína en pacientes con contraindicación o intolerancia a los AINE o al paracetamol. Recomiendan comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual (es decir, 50 mg/día en lugar de 100) y suspenderla en caso de diarrea.⁶⁶ Debido al reporte de algunos casos de elevación de enzi-

mas hepáticas,⁶⁷ recomiendan vigilar la función hepática de los pacientes los primeros meses, en especial cuando se prescriban dosis de 100 mg.

Tratamiento quirúrgico

Es un tratamiento que ha demostrado reducir el dolor, mejorar la función y calidad de vida de los pacientes con osteoartritis.²⁸ A pesar de ser un tratamiento costo-efectivo, la realidad es que es un procedimiento costoso que no están exento de complicaciones, por lo que es muy importante determinar el momento ideal para realizarlo.^{34,69} Las técnicas quirúrgicas disponibles incluyen: reemplazo total o parcial de la articulación y osteotomías.³⁴

En el caso de lesiones intraarticulares, como lesiones meniscales o inestabilidad de ligamentos, debe considerarse la artroscopia.⁴

Recomendación. El grupo de expertos recomienda considerarlo cuando todas las intervenciones anteriores han fallado o si el paciente tiene dolor persistente y deterioro significativo en su calidad de vida.^{28,34}

Ejercicio físico

En el decenio de 1990 se recomendaba a los pacientes mantener reposo y sensatez en la realización de ejercicio, pues se creía que éste podría dañar las articulaciones. Hoy día se afirma que el ejercicio es un tratamiento efectivo y de primera elección.⁸ Su propósito es disminuir el dolor, aumentar el rango de movilidad e incrementar la fuerza muscular. El fortalecimiento muscular es esencial a corto y largo plazos en los pacientes con osteoartritis.⁷⁰

Está demostrado que la disminución de la fuerza muscular observada en estos pacientes puede ser revertida por medio de un plan de entrenamiento progresivo que mejora la densidad mineral ósea,



la masa libre de grasa, el patrón de la marcha y la eficiencia biomecánica.⁸

Para que los programas de ejercicio sean eficaces deben incluir un componente aeróbico, uno de flexibilidad y uno de fortalecimiento muscular.⁸

- Como parte del componente aeróbico se propone la caminata durante 10 minutos continuos e ir incrementando hasta poder llegar a 30 minutos, ejercicios aeróbicos ligeros, como actividades acuáticas o basados en caminata, bicicleta estática o elíptica sin resistencia, que limitan la absorción del impacto. En caso de que se elija la caminata, debe ser en un terreno llano, a velocidad moderada y con calzado cómodo.⁸
- En cuanto al componente de flexibilidad, se proponen los estiramientos del miembro inferior con insistencia en el cuádriceps y en los isquiotibiales. Todo estiramiento debe producirse en el rango de movimiento indoloro y realizarse por lo menos dos a tres veces por grupo muscular con duración de 30 segundos diariamente.⁸
- En el componente de fortalecimiento muscular, el entrenamiento de fuerza tiene como finalidad evitar la inactividad física, la atrofia muscular y la sarcopenia.⁸ Existen diferentes tipos de fortalecimiento muscular, el de tipo isotónico, el isométrico y el isocinético.^{8,70} El ejercicio isométrico propicia el desarrollo de trabajo mecánico, la cantidad de fuerza que se ejerce en él es igual a la cantidad de resistencia, por tanto, la aparición de resultados es lenta. Este tipo de ejercicios evita el movimiento de la articulación.⁷⁰ El ejercicio isocinético propicia la movilidad articular. En este tipo de ejercicio, la

velocidad del movimiento está controlada, lo que permite una contracción máxima con velocidad constante en toda la gama de movimiento.⁷⁰

El fortalecimiento de tipo isotónico se divide a su vez en dos tipos:

- De acción dinámica concéntrica en la que el músculo se acorta y moviliza una parte del cuerpo venciendo una resistencia.
- De acción dinámica excéntrica en la que el músculo se alarga, la resistencia es mayor que la tensión ejercida.

Se ha documentado un efecto positivo del ejercicio en la osteoartritis de cadera y rodilla, pero el efecto del ejercicio en la osteoartritis de mano sigue siendo incierto.⁷¹ Una revisión sistemática de ensayos clínicos con distribución al azar, cuyo objetivo fue evaluar la evidencia de los efectos del ejercicio en comparación con otras intervenciones, incluyendo placebo en personas con osteoartritis de mano, concluyó que realizar ejercicio ofrece un efecto benéfico de pequeño a moderado en términos de reducción de dolor y rigidez en las articulaciones de los dedos inmediatamente después de la intervención, pero el efecto no se mantiene en un seguimiento posterior.⁷¹

Debido a que actualmente existe conocimiento limitado del tiempo óptimo de ejercicio para personas con osteoartritis de mano, y que los datos del cumplimiento del tiempo prescrito provienen principalmente del registro que llenan los pacientes, el tiempo real seguido en los ensayos incluidos puede haber sido insuficiente para producir un efecto óptimo.⁷¹

El tiempo, tipo y número de sesiones de ejercicio varió en los diferentes ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática; únicamente dos de

ellos prescribieron un programa de ejercicios similar con la intención de mejorar la fuerza de prensión, la estabilidad del pulgar y mantener la movilidad de los dedos. Se requirió el uso de una banda elástica para realizar con ella extensiones y flexiones del hombro, así como flexiones de bíceps; hacer una “O” con cada uno de los dedos y el pulgar, empuñar y relajar la mano, extensión del pulgar, apretar un tubo por 10 segundos y el estiramiento de los dedos de una mano mientras se ejerce presión sobre ella con la otra.^{72,73}

Recomendación. El grupo de expertos considera al ejercicio un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con osteoartritis, que debe prescribirse de manera personalizada y debe ser diseñado por un experto. Idealmente debería iniciarse desde que se establece el diagnóstico de osteoartritis.

El grupo de expertos desarrolló un algoritmo para la atención del paciente con osteoartritis en México, basado en el publicado recientemente por la ESCEO (**Figuras 2 y 3**).³⁴

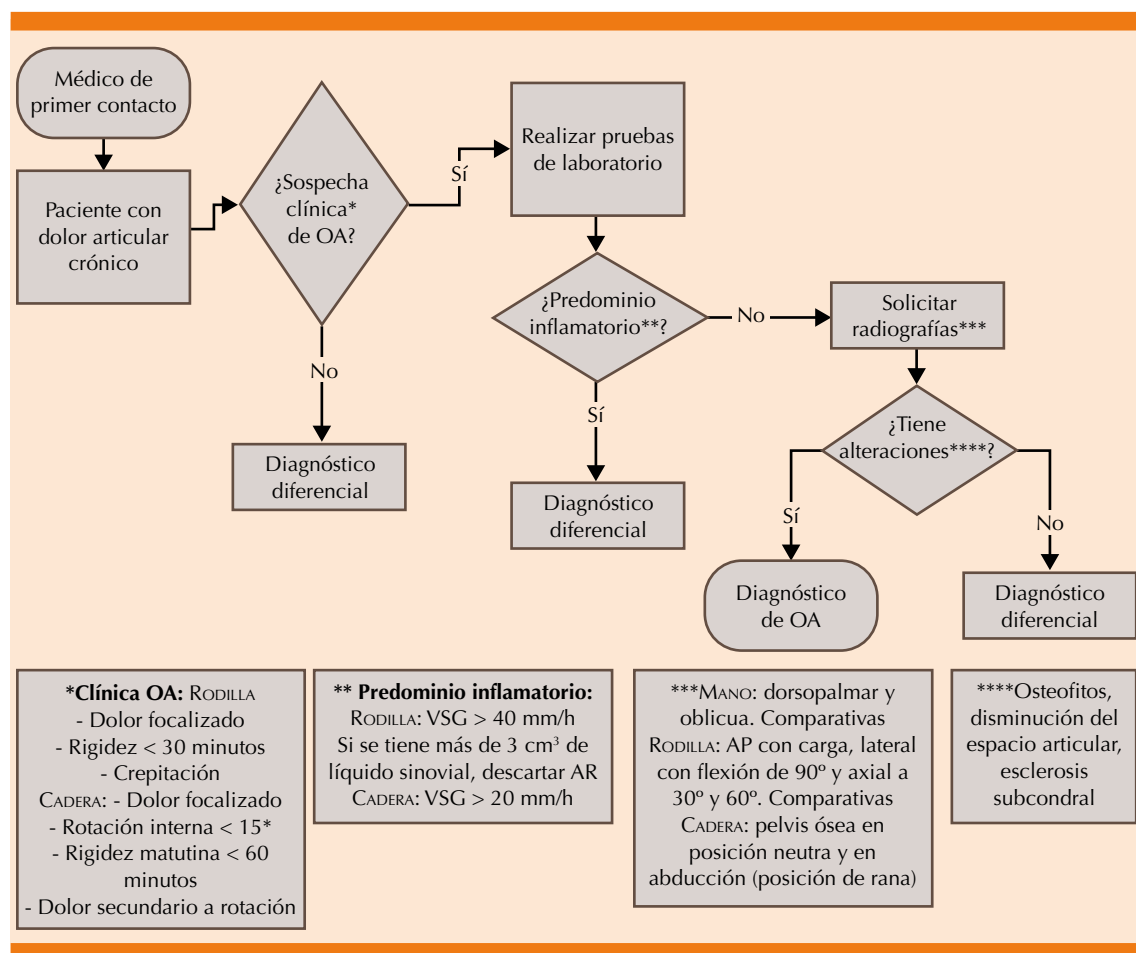


Figura 2. Algoritmo diagnóstico. Cuando se evalúa un paciente con dolor articular de larga evolución en el que se sospecha osteoartritis (OA) por sus síntomas (dolor focalizado, rigidez matutina y crepitación), es necesario realizar pruebas de laboratorio que permitan descartar otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR). Si se descarta un predominio inflamatorio en las pruebas de laboratorio, es necesario realizar una evaluación radiográfica en búsqueda de los principales hallazgos de la osteoartritis: existencia de osteofitos, disminución del espacio articular o esclerosis subcondral.

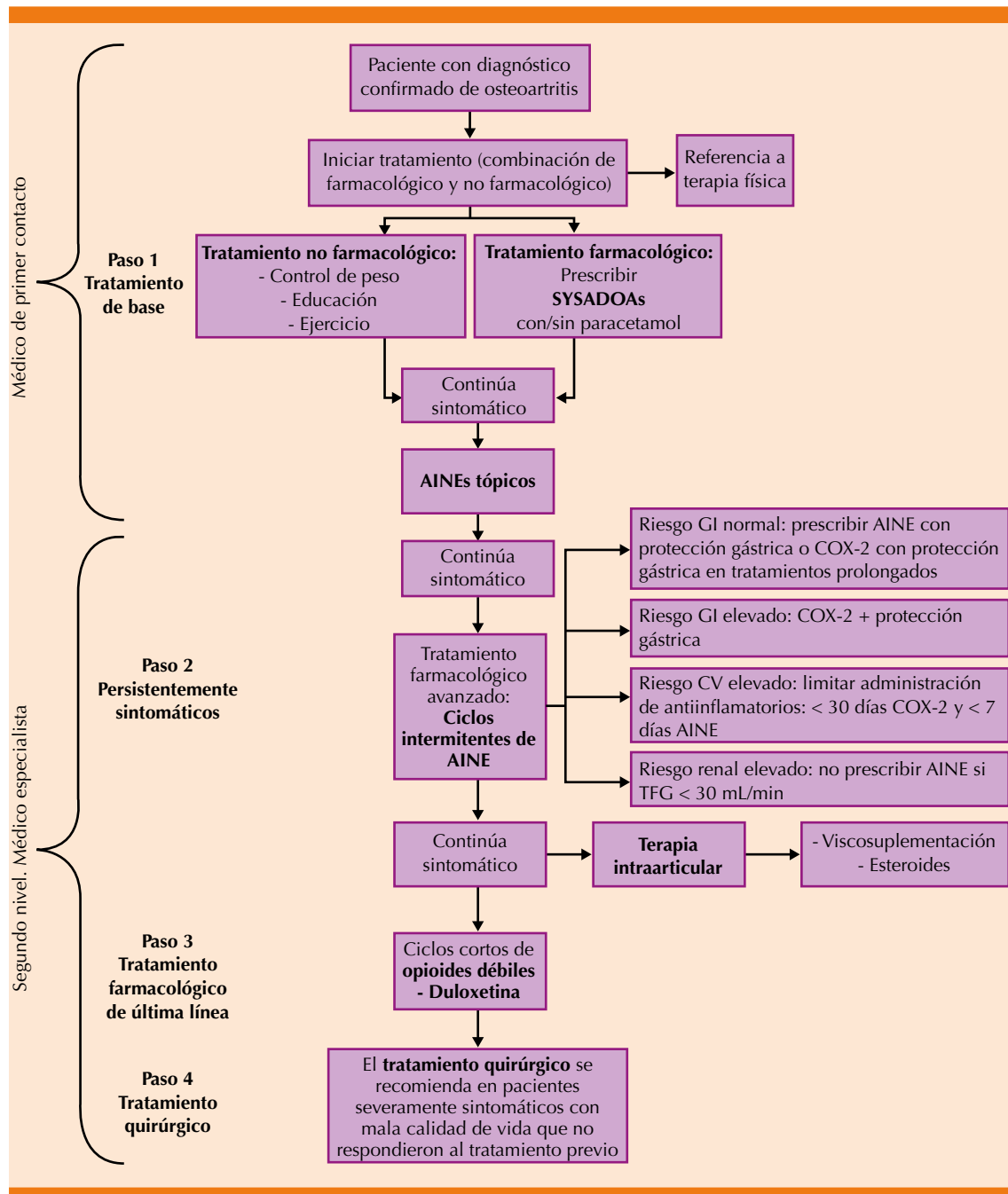


Figura 3. Algoritmo terapéutico. El tratamiento de la osteoartritis incluye intervenciones no farmacológicas que hay que combinar con un tratamiento farmacológico escalonado para evitar complicaciones por abuso de medicamentos. El tratamiento quirúrgico es el último paso y se reserva para los pacientes que no respondieron al tratamiento combinado inicial. El tratamiento con SYSADOA, como el sulfato de glucosamina cristalino o el sulfato de condroitina de grado farmacéutico, ha demostrado ser una alternativa eficaz en el tratamiento de la osteoartritis. SYSADOA: fármacos sintomáticos de acción lenta para tratar osteoartritis.

CONCLUSIÓN

La osteoartritis es la afección articular observada con más frecuencia en la población adulta y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. Entre los principales factores de riesgo de padecerla están la obesidad (México está entre los primeros lugares de obesidad en el mundo) y la edad (se espera que en 2030 México tenga 22.2 millones de personas mayores de 60 años), así como el sexo y el tipo de actividad física.

Debido a esto, resulta imprescindible que los médicos de primer contacto cuenten con el conocimiento y habilidades necesarias para establecer el diagnóstico oportuno e implementar el tratamiento lo más pronto posible, recordando que la osteoartritis es una enfermedad que debe tener un tratamiento multidisciplinario.

REFERENCIAS

- Byers V, Blanco F, Englund M, et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(8):1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
- Bellini I, Gringberg P, Constantino G. Generating evidence and understanding the treatment of osteoarthritis in Brazil: a study through Delphi methodology. *Clinics* 2019;74:e722. <http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2019/e722>.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of OA. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(1):1-19. doi: 10.1016/j.rdc.2012.10.004.
- Espinosa-Morales R, Alcántar-Ramírez J, Arce-Salinas J, et al. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Méx* 2018;34(3):443-476. <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i3.1433>.
- Meza G, Aldrete J, Espinosa R, et al. Osteoartritis: implementación de los algoritmos de diagnóstico y terapéutico vigentes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(1):67-75.
- Chalem M, Arango E, Díaz ME. Recomendaciones sobre diagnóstico, prevención y tratamiento farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis (OA) de rodilla. *Rev Col Med Fis Rehab* 2017;27(2):160-184.
- Medina-Chávez, JH. Envejecimiento de la población y necesidad de la intervención interdisciplinaria. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc* 2015;23(1):1-2.
- Subervier L. Empleo del ejercicio en la fisioterapia como tratamiento de la osteoartritis de rodilla en adultos mayores. *An Med (Mex)* 2017; 62 (1): 44-53.
- Mas X. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación. *Aten Primaria* 2014;46(1):3-10. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70037-X.
- Xia B, Chen D, Zhang J. Osteoarthritis pathogenesis: A review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int* 2014;95:495-505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9.
- Mobasheri A, Matta C, Zákány R, et al. Chondrosenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas* 2015;80:237-244. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.003.
- Sánchez MA. Artrosis. Etiopatogenia y tratamiento. *An Real Acad Med Cir Vall* 2013;50:181-203.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6):1697-1707. doi: 10.1002/art.34453.
- Altman R, Asch R, Bloch D. Development of criteria for the classification and reporting of OA. Classification of OA of the knee. *Arthr Rheum* 1986;29:1039-1049. doi: 10.1002/art.1780290816.
- Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumat* 1991;18(27):10-12.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of OA of the hand. *Arth Rheum* 1990.
- Bijlsma J, Berenbaum F, Lefeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
- Kuyinu EL, Narayanan G, Nair L, et al. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthopaed Surg Res* 2016;11:19. doi: 10.1186/s13018-016-0346-5.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient-relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988;15(12):1833-1840.
- McConnell S, Kolopack P, Davis AM. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): A review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum* 2001;45(5):453-461. doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<453::aid-art365>3.0.co;2-w.
- Roos E, Roos H, Lohmander L, et al. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Development of a self-administered outcome measure. *JOSPT* 1998; 78(2):88-96. doi: 10.2519/jospt.1998.28.2.88.
- Vaquero J, Giuseppe U, Forriol F, et al. Reliability, validity and responsiveness of the Spanish version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in patients with chondral lesion of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 22(1):104-108. doi: 10.1007/s00167-012-2290-1.



23. Delgado G. Evaluación del cartilago articular con resonancia magnética. *Rev Chil Radiol* 2009;15(1):s39-s44. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082009000400006>.
24. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee, evidence-based guideline. AAOS, Rosemont (Illinois, USA), 2nd ed., 2013.
25. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
26. Hochberg MC, Altman RD, Toupin-April K, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596.
27. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81. doi: 10.1136/ard.2004.028886.
28. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma J, Dieppe P, et al. European League Against Rheumatism (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. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
29. Nyman Z, Dideriksen D, Bjarke H, et al. Acetaminophen for chronic pain: A systematic review on efficacy. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol* 2016;118:184-189. doi: 10.1111/bcpt.12527.
30. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* 2017;390:e21-33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
31. Reed K, Collaku A, Moreira S. Efficacy and safety of twice-daily sustained-release paracetamol formulation for osteoarthritis pain of the knee or hip: A randomized, double-blind, placebo-controlled, twelve-week study. *Current Medical Research and Opinion* 2017;34(4):689-699. doi: 10.1080/03007995.2017.1417245.
32. Roberts E, Delgado V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016;75:552-559. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
33. Muñoz-García A, Andrade RJ. Paracetamol e hígado. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103(5): 276.
34. Bruyère O, Honvoa G, Veronesi N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthr Rheum* 2019;1-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
35. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;5(8):1331-46. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
36. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):451-8. doi: 10.4065/mcp.2009.0534.
37. Schweighardt A, Juba K. A systematic review of the evidence behind use of reduced doses of acetaminophen in chronic liver disease. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2018;32(4):226-239. doi: 10.1080/15360288.2019.1611692.
38. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:1400-1408. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.026.
39. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320(24):2564-2579. doi: 10.1001/jama.2018.19319.
40. Shin S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *J Pain Res* 2018;11:3211-3219.
41. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 2016;375(26):2510-2529. doi: 10.1056/NEJMoa1611593.
42. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13:239. doi: 10.1186/ar3437.
43. Feng X, Tian M, Zhang W, et al. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13(1):e0190798. doi: 10.1371/journal.pone.0190798.
44. Huang WN, Tso T. Etoricoxib improves osteoarthritis pain relief, joint function, and quality of life in the extreme elderly. *Bosn J Basic Med Sci* 2018;18(1):87-94. doi: 10.17305/bjbms.2017.2214.
45. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthr Rheum* 2016;45: S18-S21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
46. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. ¿Existe evidencia científica para el empleo de la capsicina tópica en el dolor de la osteoartritis? *Semergen* 2016. DOI: 10.1016/j.semerg.2016.01.003.
47. De Silva V, El-Metwally A, Ernst E, et al. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in

- the management of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology* 2011; 50:911-920. doi: 10.1093/rheumatology/keq379.
48. Chappell A, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Practice* 2011;11(1):33-41. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00401.x.
 49. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19:88.
 50. González S, Soto M. Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de las enfermedades articulares. *Rev Cubana de Reumatol* 2018;20(3):e34.
 51. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheuma* 2015;45(2):140-149. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011.
 52. Wehling P, Evans C, Wehling J, et al. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017;9(8):183-196. doi: 10.1177/1759720X17712695.
 53. Campbell K, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other Therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: A systematic review of overlapping meta-analyses. *Arthroscopy* 2015;31(10):2036-2045. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
 54. Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri NM. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res* 2018; 30:111-117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
 55. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD002946. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
 56. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:1041-1049. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009.
 57. Saengnipanthkul S, Waikakul S, Rojanasthien S, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis* 2019. doi: 10.1111/1756-185X.13068.
 58. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res* 2014;66(12):1844-1855. doi: 10.1002/acr.22376.
 59. Scholtissen S, Bruyère O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):756-762. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02362.x.
 60. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: The ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017;76:1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
 61. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, et al. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no Superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis. A six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819.
 62. Altman, R. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2(4):359-371. doi: 10.1586/ecp.09.17.
 63. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013.
 64. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarz R, et al. Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage* 2014;6(1):30-44. doi: 10.1177/1947603514554992.
 65. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: Outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36(1):S65-S99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
 66. Panova E, Jones G. Benefit-risk assessment of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Drug Saf* 2015;38(3):245-252. doi: 10.1007/s40264-015-0266-z.
 67. Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging* 2016; 33:75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4.
 68. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
 69. Rabago C, Waimann CA, Marengo MF, et al. Eficacia y costo-utilidad de primer reemplazo total de cadera y rodilla en pacientes con osteoartritis. *Rev Argent Reumatol* 2017;28(4): 9-17.
 70. Hernández U, Velásquez J, Lara C, et al. Comparación de la eficacia ejercicio terapéutico isocinético vs isométrico en pacientes con artrosis de rodilla. *Reumatol Clin* 2012;8(1):10. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.08.001
 71. Østerås N, Kjekshus I, Smedslund, et al. Exercise for hand osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(1): CD010388. doi: 10.3899/jrheum.170424.



72. Østerås N, Hagen K.B, Grotle M. Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1224-1233. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.036.
73. Hennig T, Hæhre L, Tryving V, et al. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204808.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.