

ACTUALIZACIÓN EN OSTEoarTRITIS

Autor

Dr. Oscar A. Rillo

Médico Reumatólogo

Jefe de la Sección de Reumatología del
Hospital General de Agudos "Doctor Ignacio Pirovano"
Cdad. Autónoma de Buenos Aires.

Docente Adscripto de Medicina Interna. Facultad de Medicina (U.B.A.)

Ex - Jefe de TP Rentado, Cátedra de Medicina Interna
Htal. Gral. de Agudos "Dr. E. Tornú" (UBA)

Director de la Carrera de Médico Especialista en Reumatología.
Facultad de Medicina (U.B.A.)

rillo.compartireumatol@gmail.com

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
DESARROLLO	
Cartílago articular	3
Epidemiología:.....	4
Etiopatogenia:	4
Factores de riesgo para la incidencia y progresión de la OA:	10
Factores propios de la articulación:	10
Manifestaciones clínicas y sitios de compromiso habitual (distribución):	11
DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOARTRITIS:.....	14
EVALUACIÓN	14
Diagnóstico por imágenes.....	15
EVALUACIÓN DEL DAÑO RADIOLÓGICO	16
Escala de Kellgren y Lawrence	16
Grados de Kellgren y Lawrence	17
BIOMARCADORES.....	18
OSTEOARTRITIS: GUÍA TERAPÉUTICA	
Introducción	19
Opiáceos u Opioides:	27
Duloxetina:	27
Tanezumab	27
ALGORITMO SIMPLIFICADO PARA LA TERAPÉUTICA DE LA OSTEOARTRITIS DE RODILLA 29	
TRATAMIENTO INTRA-ARTICULAR EN OA	33
Glucocorticoides intra-articulares (GC IA)	34
Ácido hialurónico intraarticular	34
Criterios de respuesta OMERACT – OARSI	35
Identificación y tratamiento de los rebrotes:.....	36
CIRUGÍA	36
CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFÍA:	40

INTRODUCCIÓN

La **artrosis u osteoartritis (OA)** es la forma más común de enfermedad articular y la principal causa de dolor y discapacidad física entre las enfermedades crónicas. Se relaciona fuertemente con la edad, afectando casi todos los tejidos de las diartrodias (articulaciones con movimiento libre y cavidad articular), especialmente el cartílago hialino pero el hueso subcondral y la membrana sinovial no permanecen inertes a los cambios y al deterioro articular. Tal es así que para algunos autores podría originarse en el tejido óseo subcondral [1, 2]. Si bien se la ha considerado como una enfermedad degenerativa se acepta actualmente que existe una inflamación crónica de bajo grado, tanto a nivel local (articular) como sistémico.

DESARROLLO

Cartílago articular

El cartílago articular se compone de agua (> 70%) y componentes de matriz extracelular orgánica, principalmente colágeno tipo II, agregano u otros PGs, pero también de otros colágenos y proteínas no colágenas. La red de colágeno provee resistencia a la tracción y los PGs cargados negativamente proporcionan resistencia a la compresión, atrapando grandes cantidades de agua a través de sus cadenas laterales hidrosiladas de Glicosaminoglicanos (GAGs: por ejemplo condroitín sulfato y ácido hialurónico). La matriz del cartílago es avascular, aneural y está poblada por un solo tipo de célula: el condrocito. Este se halla involucrado en respuesta a estímulos externos (tales como la carga mecánica) en sustituir los constituyentes GAGs en el agregan y PGs. Esta capacidad reparativa disminuye con la edad y en la OA. FIGURA 1

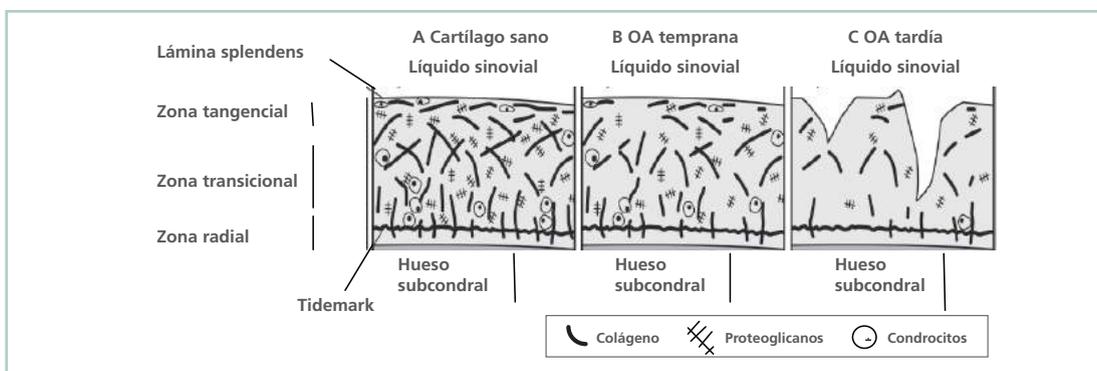


FIGURA 1: A. En el cartílago hialino sano existen diferentes capas entre la superficie articular y la interfase ósea; las fibras colágenas (FCs) se orientan de forma diferente según cada zona (horizontales en la superficie y verticales en la profundidad). La matriz colágena es muy estructurada y los PGs son muy abundantes. B. Estadio temprano de la OA: se "fragmentan" las FCs y "disminuyen" los PGs. C. Estadio tardío: los PGs se "reducen" considerablemente y se compromete la estructura del cartílago.

Epidemiología:

Ha sido comunicado que el 10% de la población mundial mayor de 60 años tiene OA sintomática [3]. A esa edad afecta el 9,6% de los hombres y el 18% de las mujeres, y se prevé que llegaría a ser la cuarta causa de discapacidad (limitación de las actividades y participación reducida en la sociedad) en el 2020 [4 - 6].

Afecta ambos sexos por igual, pero en las mujeres los síntomas aparecen a más temprana edad y son más severos.

Si bien no contamos con datos oficiales, en nuestro país habría unos 2 millones de pacientes con OA de la mano, 800 mil con OA de cadera y 1.2 millones con OA de rodillas.

Su prevalencia en Latinoamérica va del 2.3% al 20.4%, posiblemente por la marcada heterogeneidad geográfica, poblacional, étnica y cultural de los países evaluados. En la mayoría de estos trabajos se utilizó el Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases (COPCORD), cuestionario diseñado para la prevención y control de las enfermedades reumatológicas que resulta ser muy adecuado para determinar el perfil epidemiológico global en estas regiones [7-12].

Por tal motivo, nuestra Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) tiene proyectado en el corto plazo aplicar el COPCORD y obtener valiosa información que podrá ser considerada en Programas de Salud para nuestro país.

Recientemente, el Grupo de Estudio de Osteoartritis de la *Panamerican League Of Associations for Rheumatology (PANLAR)* aportó nuevos resultados sobre hallazgos clínicos, factores de riesgo, comorbilidades y tratamiento utilizado en un gran número de pacientes con OA moderada o severa de rodilla, mano, cadera y columna vertebral [13].

Etiopatogenia:

En su complejo y no bien conocido mecanismo fisiopatogénico, el stress celular y la degradación de la matriz extracelular inician una micro y macro injurias, activándose respuestas reparadoras mal adaptadas, por ejemplo, mecanismos pro-inflamatorios de inmunidad innata [14].

Aparecen primero alteraciones moleculares (alteración metabólica del tejido articular) y luego daño fisiológico y/o anatómico (desgaste del cartílago, remodelación ósea subcondral, formación de osteofitos, inflamación sinovial, compromiso de los músculos peri-articulares, ligamentos, sistema neurosensorial y pérdida de la función normal). La OA es una enfermedad multifactorial donde

factores genéticos, propios de la edad, hormonales, metabólicos y mecánicos interactúan por complicados mecanismos, regulando la biología de **todos los tejidos articulares** y provocando especialmente la alteración y pérdida del cartílago [15-17].

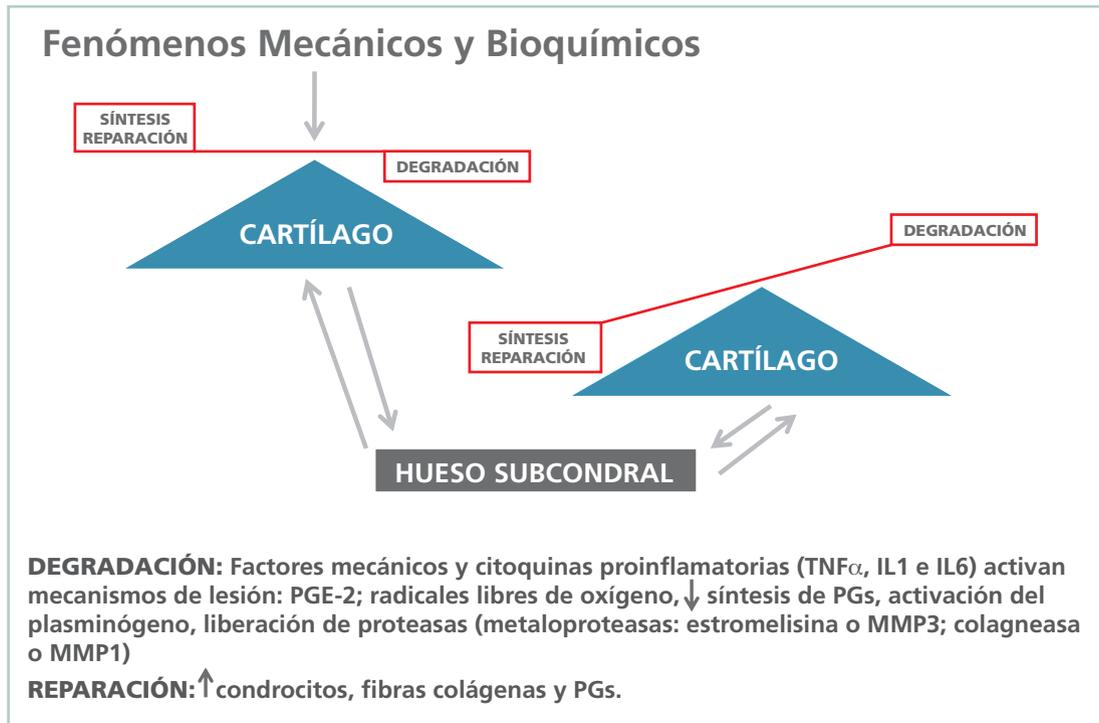


FIGURA 2: $TNF\alpha$: Factor de Necrosis Tumoral ; IL: Interleuquina; PGE2: Prostaglandina E2; PGs: Proteoglicanos; MMP3: Metaloproteasa o Metaloproteinas3 de la matriz; COX2: Ciclooxigenasa 2.

La interleucina (IL) -1 es un péptido conformado por 2 citoquinas (alfa y beta) de muy bajo peso molecular, que juega un papel importante en las respuestas inflamatorias en contexto de enfermedades infecciosas e inmunomediadas. La IL1, actúa por un mecanismo in situ que opera de forma parácrina o autócrina [18-21].

Se considera que en la articulación la IL1 es producida por:

- La membrana sinovial.
- El hueso de las zonas directamente en contacto con el cartílago calcificado.
- El cartílago debido a la estimulación mecánica de los condrocitos.

La IL-1 está presente en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (AR). Varios estudios in vitro han demostrado que dispara la producción de mediadores como la PGE2, el óxido nítrico (relacionado con el envejecimiento y apoptosis de los condrocitos), citoquinas, quimiocinas y moléculas de adhesión que están involucradas en la inflamación articular. Además, estimula la síntesis y la actividad de las metaloproteinasas de matriz y otras enzimas implicadas en la destrucción del cartílago en la AR y la OA. La producción de MMPs que degradan la matriz del cartílago, resulta en la pérdida de componentes como el agregan/ PGs (por la estromelina o MMP3) y de fibras del colágeno: FCs (colagenasas; colagenasa 1 o MMP1) [22]. Otras enzimas degradativas de la matriz extracelular son las agreganasas (ADAMTs-4 y 5) [23].

Otra proteasa lisosomal, la catepsina K (miembro de la familia de proteínas peptidasa C1) es una cisteína proteasa expresada en condrocitos y predominantemente en los osteoclastos. La capacidad de esta enzima para dividir la triple hélice del colágeno tipo II y catabolizar la elastina, le permite reabsorber y remodelar tanto el cartílago como el hueso. Por lo tanto era de esperar que los inhibidores de la catepsina K tuvieran un efecto protector en la OA humana. El **MIV-711**, un inhibidor selectivo de la catepsina K demostró una reducción significativa en la progresión de la OA a nivel del hueso subcondral y también redujo la pérdida de espesor del cartílago en el espacio fémoro-tibial medial de pacientes con OA al ser comparado con placebo. Sin embargo, esta modificación estructural no se tradujo en una reducción estadísticamente significativa del dolor dentro de la duración del estudio (Conaghan P, Bowes M, Kingsbury S, et al. Miv-711, a Novel Cathepsin K Inhibitor Demonstrates Evidence of Osteoarthritis Structure Modification: Results from a 6 Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase IIA Trial. Abstract 14L. ACR/ARHP Annual Meeting, 2017).

La actividad de todas estas enzimas está muy controlada por inhibidores específicos, por ej. los "Inhibidores Tisulares de MMPs" (TIMP).

Los condrocitos son muy sensibles a las acciones de la IL-1 porque con apenas un 1% de los receptores ocupados en la superficie se convierten a un fenotipo catabólico. Cuando los niveles de IL-1 son superiores a lo normal, factores de crecimiento tales como el Transforming Growth Factor Beta (TGF-beta) son afectados y se detiene el fenotipo anabólico del condrocito. Además la IL1 también induce altos niveles de COX2 lo que podría explicar en parte el dolor asociado con la OA [24, 25].

Es de destacar que la mayoría de los fármacos de acción lenta que actúan sobre los síntomas (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: SYSADOAs) y nuevos fármacos en desarrollo tienen como blanco a la IL1.

Por otra parte la inflamación sinovial contribuye a la fisiopatología y los síntomas de la OA, aumentando la producción local de las citoquinas pro-inflamatorias y mediadores que lesionan el tejido articular [26-29].

Existen varios trabajos que demuestran que el cartílago envejecido y el artrósico tienen características diferentes (ver el **TABLA 1**).

CUADRO 1		
Cartílago	Envejecimiento	Artrosis
Grosor	▼	▼▼▼
Agua	▼	▲
Tamaño o proteoglicanos	▼	▼
Ratio condroitin/queratán sulfato	▼	▲
Síntesis en condrocitos	▲	▼

Si bien la etiología de la OA aún está bajo investigación, se considera que las **vías de señalización Wnt / β -catenina** y **morfogénica ósea** son importantes para la formación y reparación de los tejidos articulares, incluidos el cartílago y el hueso, y su alteración se ha asociado con la pérdida de cartílago. Las proteínas Wnt (expresión de los genes Wnt) son un grupo de gluco- proteínas que forman parte del grupo de moléculas de señalización. Intervienen en procesos de conservación de tejidos y del desarrollo embrionario y fetal. Posteriormente a su descubrimiento, se aisló e identificó el gen int-1 en el ratón (Wnt1). El término Wnt surge al encontrarse correspondencia entre los genes **wingless e int-1** y crearse una "contracción de ambos términos" para referirse a la familia de genes y proteínas asociadas que representaban. En el proceso de transducción de mensajes celulares, una de las vías de interés es la de las proteínas Wnt que trasladan los mensajes extracelulares través de la superficie receptora de dicha célula hasta su interior. Para ello necesitan activarse uniéndose a receptores de la familia **Frizzled**, que transfiere la señal biológica a un grupo de proteínas, denominadas **Dishevelled (Dsh)** que se encuentran dentro de la célula (citósol) y son un componente clave de las vías de señalización Wnt. Los efectos de las **vías de señalización Wnt** se hallan tanto en el fenotipo como en la función de las células del tejido (Lane Nancy y col. 2017). Además, las personas con polimorfismos en el **gen FRZB** que codifica para la formación de la proteína de señalización 3 frizzled (sFRP3) tienen un mayor riesgo de desarrollar OA (Lane N, Corr M, Baer N, et al. Wnt Signaling in Osteoarthritis: a 2017 Update. Curr Treat Options in Rheum 2017).

Se han realizado un número de estudios pre-clínicos sobre inhibidores de la vía de señalización Wnt, y han alterado la progresión de la enfermedad (Deshmukh V y col 2017). Por ejemplo el **SMO4690**, una molécula pequeña en desarrollo para el tratamiento de la OA y que produjo inhibición de citoquinas inflamatorias y en la producción de proteasas e inducción de condrogénesis [Deshmukh V, Hu H, Barroga C, Bossard C, et al. A small-molecule inhibitor of the Wnt pathway (SM04690) as a potential disease modifying agent for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2017 Sep 6. pii: S1063-4584(17) 31167-6].

En un ensayo clínico pequeño de fase 1 demostró que una única inyección intra-articular en pacientes con OA de rodilla fue segura, bien tolerada y produjo alguna mejoría en el grosor del cartílago, en el dolor y la función al ser comparada con el placebo (Swearingen CJ. Radiographic Outcomes from a Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Study of a Novel, Intra-Articular, Injectable, Wnt Inhibitor (SM04690) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. Abstract 2350. ACR/ARHP Annual Meeting, 2016).

Estudios en fase 2 durante 52 semanas han sido alentadores observándose mejoras en las evaluaciones de rodillas ("Índice Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis" WOMAC dolor y función) comparado con el placebo. En 455 pacientes con OA de rodilla, el SM04690 mantuvo o mejoró el espacio articular fémoro-tibial medial. Los resultados radiográficos y clínicos sugirieron que SM04690 tiene potencial como "**Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs**" (DMOADs) para el tratamiento de OA de rodilla (Yazici Y, McAlindon T, Gibofsky A, et al. Results from a 52 Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of a Novel, Intra-Articular, Wnt Pathway Inhibitor (SM04690) for the Treatment of Knee Osteoarthritis. Abstract 935. ACR/ARHP Annual Meeting, 2017).

Por la complejidad de los procesos subyacentes en la patogénesis de la OA [30, 31] podemos imaginar la gran diversidad en sus formas de presentación clínica, patrones de afectación articular, tipos de progresión y de tejido articular afectado. Por ejemplo, la coexistencia de varias articulaciones comprometidas y la obesidad comórbida constituye un fenotipo de pronóstico desfavorable. Los pacientes con OA metabólica pueden beneficiarse potencialmente con restricción calórica, disminución del peso corporal y posiblemente con los fármacos hipolipemiantes [32-34].

Considerando esta marcada heterogeneidad, parece poco probable que el emplear "un tratamiento" pueda beneficiar a todos los fenotipos de pacientes con OA. Por lo tanto, resta aún mucho por investigar y esta entidad constituye un desafío, siendo una fuerte candidata para implementar medicina personalizada [27].

En este escenario y sobre la base de nuevos conocimientos sería ideal identificar fenotipos y subgrupos clínicos de OA, especialmente en los "estadios tempranos". Tratando de definir subgrupos o fenotipos consideramos que ellos son una única o la combinación de atributos de una enfermedad que describe las diferencias entre los individuos en lo que respecta a particularidades clínicamente significativas (por ejemplo las formas de inicio o presentación, sintomatología, respuesta al tratamiento o tasa de progresión de la enfermedad). Según la Osteoarthritis Research Society International (OARSI) "se necesita urgentemente una mejor comprensión de los fenotipos de la OA, tratando de individualizar los pacientes y poder mejorar las clasificaciones y el objetivo en la terapéutica del dolor" (Lane N, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 478-82).

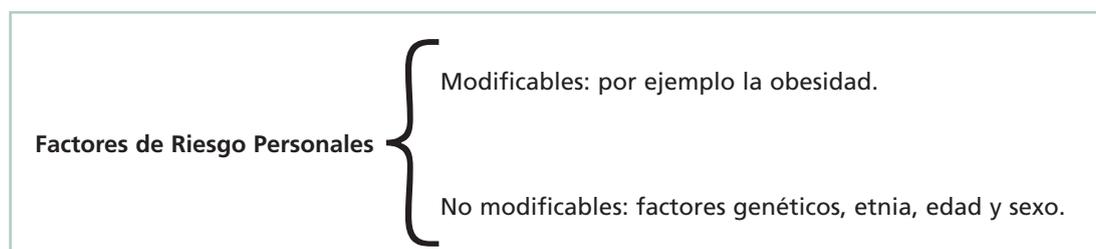
Debido a que los factores de riesgo para OA difieren no solo en diferentes articulaciones, sino incluso dentro de una misma, las respuestas terapéuticas pueden variar (Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of the research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476-99). Recientemente el concepto de OA como una enfermedad, demostrada en los cambios estructurales que ocurren a nivel articular y una "dolencia" que refleja la "experiencia subjetiva" del paciente que convive con la OA ha evolucionado, reconociéndose que las intervenciones necesarias pueden tener efectos discordantes entre ellas. Por lo tanto, ambas deben ser consideradas en la evaluación de nuevas intervenciones terapéuticas (Conaghan P. G. Parallel evolution of OA phenotypes and therapies. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:68-70).

En forma resumida, ya que excede a esta actualización podemos considerar 4 fenotipos clínicos: Bioquímico, Osteoporótico, Metabólico e Inflamatorio. Es probable que todos ellos compartan elementos "claves" como el envejecimiento, factores biomecánicos y alteraciones metabólicas (Mobasheri A, Bay-Jensen AC, van Spil WE, et al. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Feb;25(2):199-208; Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017 May;13(5):302-11).

La mejor comprensión de los fenotipos de OA ayudará probablemente al desarrollo de mejores enfoques para conducir la terapéutica de la OA, las modalidades individuales de tratamiento y adecuar su empleo para obtener una mejor respuesta [35-40].

Factores de riesgo para la incidencia y progresión de la OA:

Pueden ser divididos en aquellos que actúan en el nivel de susceptibilidad individual y aquellos que alteran la estabilidad biomecánica de la articulación [41, 42]. Incluyen una predisposición hereditaria, la obesidad, lesiones articulares y ciertas actividades mecánicas. Pueden ser subdivididos en:



Con la edad decae el número de condrocitos. El menor recambio del cartílago provoca una disminución de la capacidad de mantenimiento con una acumulación de enlaces cruzados fibrilares, aumento de la rigidez y una mayor susceptibilidad a la destrucción. Los PGs son modificados por la carga mecánica de tal forma que si es reducida o moderada provoca atrofia o hipertrofia respectivamente. Con las sobrecargas aparece daño en la red de colágeno y pérdida de PGs, lo que lleva a una destrucción irreversible del cartílago por falta de capacidad regenerativa. Así, la edad parece ser un factor predisponente para la OA, siendo la sobrecarga mecánica una de las causas desencadenantes [43, 44].

Factores propios de la articulación:

En general son modificables; por ejemplo la fuerza muscular, ocupación, actividad física, alineación e injuria articular. La mayoría de los factores propios de la articulación, de alguna manera combinada resultan en áreas focales de daño articular que tienden a localizarse en zonas "sobrecargadas" e indican que el proceso patológico es fundamentalmente mecánico, por ej. la presencia de varo de rodilla más la obesidad predicen progresión de la enfermedad.

A pesar de esto, la pérdida del cartílago y su posterior anormal respuesta, los cambios estructurales en el hueso subcondral y la reacción de los tejidos blandos se halla claramente mediada bioquímicamente por citoquinas y proteasas. Por lo expresado, sería lógico pensar que los **principios ideales de una guía terapéutica** podrían encontrarse en maneras de reducir la predisposición a la enfermedad, normalizar la biomecánica articular e interferir las vías bioquímicas que median el daño tisular. Lamentablemente hasta la actualidad, nuestra limitada comprensión de estos aspectos impide tal enfoque.

Manifestaciones clínicas y sitios de compromiso habitual (distribución):

Las articulaciones generalmente comprometidas son las periféricas como las manos, pies, rodillas y caderas (estas 2 regiones tienen un alto impacto sobre la calidad de vida del paciente) y el esqueleto axial tanto a nivel cervical como lumbar.

El síntoma fundamental es el dolor, profundo y mal localizado, insidioso y de tipo mecánico. Los pacientes refieren rigidez articular post reposo (≤ 30 minutos) en general no tan severa como en la AR y que se agrava después de permanecer quietos. El dolor, al avanzar la enfermedad, se torna continuo y puede aparecer hasta en los períodos de descanso (mal pronóstico). Las deformidades articulares aparecen a lo largo de la evolución como consecuencia del aumento del componente óseo y capsular (por ej. nódulos de Bouchard y de Heberden, genu varo o valgo). A la exploración física se aprecian deformidades así como una limitación de la movilidad con dolor a la presión, chasquidos y crepitación de la articulación comprometida (por ej. la "crepitación subjetiva" de la rodilla podría ser de utilidad clínica para la identificación de individuos en riesgo de presentar OA tibio-femoral). La radiología en las fases iniciales puede ser normal, aunque lo más típico es observar un estrechamiento del espacio articular asociado a esclerosis ósea y aparición de osteofitos marginales (prominencias óseas). Respecto a la presencia de síntomas y la evidencia radiográfica de OA (esclerosis, proliferación y estrechamiento articular), ambos son habituales desde la quinta década de la vida. No es infrecuente entonces que gran parte de los pacientes de 50 o más años de edad, que se presenten a la consulta por dolor articular regional en sitios comúnmente afectados (rodillas, caderas, manos, pies y columna vertebral) sean diagnosticados razonablemente como "artrósicos". Sin embargo, debemos recordar y excluir otras causas de dolor articular en este grupo etario, como por ejemplo el dolor referido en algún otro lugar (ej. enfermedad de la columna vertebral que causa dolor de cadera o enfermedad de cadera que provoca dolor en la rodilla), afecciones periarticulares (ej. bursitis trocantérica o anserina), trastornos metabólicos como el hipotiroidismo, otras formas de artritis (ej. artritis reumatoide) y aún el "dolor somatizado" en el contexto de un síndrome depresivo [45, 46].

No existen alteraciones de laboratorio específicas de la artrosis, pero serán de utilidad para descartar otras entidades.

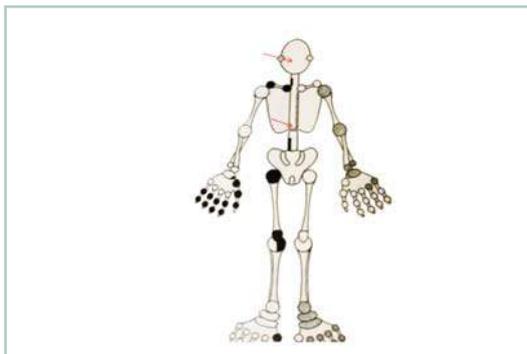


FIGURA 3: Sitios de compromiso habitual: a la izquierda (en negro). Sitios de afectación infrecuente: Del lado derecho (en gris punteado).

Es interesante señalar el concepto de que existen diferencias del cartílago articular entre las articulaciones, como se demostró por la mayor celularidad y producción de PGs en el tobillo respecto a la rodilla. Esto en parte podría explicar por qué las rodillas desarrollan OA primaria radiográfica y sintomática con mayor frecuencia que los tobillos [47].

A nivel de las manos la presencia de OA en la primera articulación carpo metacarpiana (artrosis trapecio-metacarpiana o rizartrosis del pulgar) es el segundo sitio más común de enfermedad degenerativa en la mano después de la OA de la articulación interfalángica distal (IFD). (Ver Figura 4).

Es generalmente bilateral y su prevalencia aumenta hasta el 36% en la posmenopausia. Clínicamente ocasiona la denominada "mano cuadrada" con alteración de la prensión, dolor, rigidez y debilidad, hipotrofia de la eminencia tenar, se debe tener en cuenta que no siempre es sintomática.

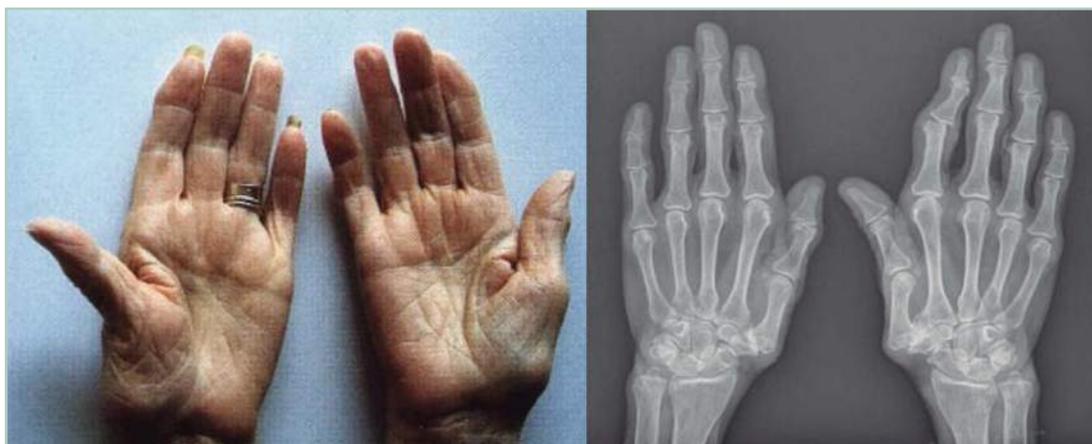


FIGURA 4: Puede ocurrir en forma espontánea, probablemente con una predisposición genética (idiopática). Entre sus factores de riesgo se hallan el sexo femenino (mujer/hombre: 6/1), hiperlaxitud ligamentaria, mayor edad, uso repetitivo de la articulación, trauma (afección unilateral) o enfermedad articular inflamatoria previa (por ej. AR).

Además de lo mencionado, no es infrecuente asistir a pacientes con OA de las manos, con o sin rizartriosis del pulgar pero que en sus radiografías presentan "erosiones óseas centrales" con aspecto de "sierra" o "alas de gaviota" y afectan clásicamente las articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y a veces las IFD. A esta entidad se la denomina OA Erosiva (OAE) [48]. Su prevalencia en la población general se ha estimado en un 2,8% a 10,2% [49-51].



FIGURA 5: Erosiones en "alas de gaviota" en las IFP del tercer y cuarto dedo de las manos y en "serrucho" en IFP tercera de la mano derecha; artrosis bilateral de la articulación trapecio-metacarpiana.

TABLA 2		
Rasgos Clínicos	OAE	OA NO EROSIVA
Comienzo	Abrupto	Moderado
Presentación bilateral y simétrica	++++	++
Dolor	Marcado y recurrente (por años)	Al comienzo (primer año)
Eritema y Calor	Frecuente, recurrente	A veces el comienzo

TABLA 2: Comparación entre la OA erosiva y no erosiva de las manos; imagen radiográfica de la OAE.

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOARTRITIS:

No existen criterios diagnósticos, aunque el American College of Rheumatology ha elaborado criterios de clasificación (clínico-radiológicos) para la OA de cadera, rodilla y manos basados en la diferenciación de la OA de otras enfermedades reumáticas [52-54].

En resumen, estos criterios sugieren que cualquier persona mayor de 50 años con dolor articular, "gelificación o rigidez articular" de breve duración (≤ 30 minutos) y crepitación puede tener OA. Las características radiográficas también pueden facilitar el diagnóstico. Respecto a la presencia de síntomas y la evidencia radiográfica de OA (esclerosis, proliferación y estrechamiento articular), recordar que ambos son habituales desde la quinta década de la vida, lo que nos obliga a excluir otras causas de dolor, sin relación con la OA [45, 46].

La evaluación de la enfermedad es difícil ya que la correspondencia entre la severidad del daño articular radiográfico y su influencia sobre la gravedad del dolor es sólo modesta. Las encuestas demográficas muestran que hay personas asintomáticas con OA radiográfica avanzada, por un lado, y muchos otros con síntomas severos pero patología mínima [55]. Aspectos psicosociales y socioeconómicos juegan un papel importante. Por esta razón, y como una excepción a ciertos principios de la medicina, en la OA las decisiones terapéuticas deberían no realizarse sobre la base de la gravedad de la patología, sino concentrarse en el grado de dolor, discapacidad (limitación de actividades y participación reducida en sociedad) y angustia o ansiedad (incluyendo problemas psicosociales). Todos ellos son algo subjetivos, y la tarea se hace aún más difícil por el hecho de que es habitual que muchos pacientes con OA tienen comorbilidades que podrían estar contribuyendo con cada uno de los tres [56].

EVALUACIÓN

Si bien en nuestra especialidad se utiliza un gran número de evaluaciones (Clinimetría de la OA) se sugieren para la práctica clínica algunas de ellas:

a) Subjetivas:

- Cuantificación del Dolor por Escala Visual Analógica (EVA).
- Rigidez en minutos o por EVA.
- EVA global del paciente (su opinión sobre el estado de salud en relación con su OA).
- Cuestionarios que evalúan la Función de las manos como el "Australian/Canadian Osteoarthritis Hand Index" (AUSCAN), el WOMAC o el WOMAC Abreviado (WOMAC Ab) [57-63].

Actualmente podemos utilizar en OA de rodilla y cadera el Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3), ya que muestra correlación con el WOMAC, y requiere un menor tiempo para su realización y cálculo [64, 65].

- Calidad de Vida (cuestionario general: SF36)

b) Objetivos:

Basadas en el Examen Físico (signos clínicos; rangos de movimiento) o en el Diagnóstico por Imágenes.

Diagnóstico por imágenes

La radiología simple por ser económica y de fácil acceso sigue siendo el método de elección para la evaluación clínico-morfológica de la OA.

TABLA 3		
Correlación entre las lesiones anatomopatológicas e imágenes radiográficas en la Osteoartritis [66]		
Cartílago	Fibrilación Erosión	Pinzamiento
Hueso Subcondral	Proliferación	Osteofitos Esclerosis
	Contusión Intrusión del líquido sinovial	Quistes
Cápsula y ligamentos	Distorsión	Desalineación Deformidad

TABLA 3: Correlación entre las lesiones anatomopatológicas e imágenes radiográficas en la Osteoartritis [66]

Si bien se ha mencionado que existe una modesta correspondencia entre la severidad de las lesiones radiológicas y la presencia de dolor, se dispone de diversos protocolos para obtener las radiografías de rodilla, mejorando la observación del espacio articular y optimizar su medición. En la práctica sería adecuada y suficiente la incidencia anteroposterior en extensión, pero siempre en bipedestación [67-69].

	AP convencional en extensión	AP semiflexión	Lyon Schuss	Metatarsofalángica en semiflexión	PA en flexión fija
Guía fluoroscópica	no	sí	sí	no	no
Posición de rodilla	Extensión	Flexión que permita alinear los márgenes anterior y posterior del platillo tibial medial	Rótula y muslo apoyados en el cassette, y el extremo del hallux coplanar	Rótula en contacto con el cassette coplanar con la 1ª metatarsofalángica	Rótula y muslos apoyados en el cassette, coplanar con el extremo del hallux
Flexión de rodilla (grados)	0	7 a 10	20 a 35	7 a 10	20 a 35
Rotación del pie	no	La necesaria para centrar las espinas tibiales en el intercóndilo femoral	La necesaria para centrar las espinas tibiales en el intercóndilo femoral	15° externa	10° externa

FIGURA 6. Primeras guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de caderas, rodillas y manos. Sociedad Argentina de Reumatología; Edición 2010.

Evaluación del daño radiológico

Escala de Kellgren y Lawrence

Este tipo de evaluación, aunque tiene algunas limitaciones (poco sensibilidad al cambio, destaca la presencia de osteofitos sobre el estrechamiento del espacio articular, y este hallazgo se consigna a partir de lesiones grado 3) se utiliza en ensayos de investigación y epidemiológicos [70].

Aunque la incidencia de cadera anteroposterior demostró una precisión ligeramente mayor en la medición del espacio articular, sería recomendable solicitar radiografía panorámica de pelvis (al inicio y durante el seguimiento, posicionando al paciente siempre de la misma forma) ya que además permite evaluar parte de la columna lumbar y la cadera contralateral [71].

En la OAE la ecografía de alta frecuencia es para algunos autores un método más sensible que la radiografía para detectar erosiones centrales o marginales, sinovitis y osteofitos [72].

Grados de Kellgren y Lawrence

La escala focaliza en: Osteofito, Espacio articular, Esclerosis ósea



GRADO 1

GRADO 2

GRADO 3

GRADO 4

GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Normal	Dudoso: Osteofito pequeño	Leve: Gran Osteofito; espacio articular casi normal	Moderado: Reducción moderada del espacio articular.	Severo: Gran Reducción del espacio articular; esclerosis sub- condral.

La sinovitis (inflamación sinovial) es una característica común de la OA. Aunque en mucho menor grado que la AR se caracteriza por hiperplasia de la sinovia e infiltrados difusos o perivascuales de linfocitos T y linfocitos B. Los estudios de imagen mediante resonancia magnética (RM) y ultrasonografía han establecido una correlación positiva entre la sinovitis y el riesgo de progresión estructural de la OA y los síntomas de las articulaciones [73-77].

Estudios preliminares han evaluado la rugosidad superficial basada en el grosor del cartílago como indicador morfométrico de OA. Esas mediciones fueron sensibles a los cambios morfológicos degenerativos, y pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de OA de rodilla [78].

La RM provee imágenes anatómicas de todos los tejidos y permite cuantificar las lesiones. Podría ser superior a la radiografía, sobre todo la RM "cuantitativa", por ejemplo utilizando gadolinio y detectar cambios precoces de la estructura cartilaginosa ((pérdida de PGs que son reemplazados por ese material de contraste: técnica de delayed Gadolinium Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Cartilage o dGEMRIC) [79, 80].

Nuevos trabajos realizados con RM han permitido reconocer que ciertas lesiones estructurales como las de la médula ósea, el daño meniscal, la presencia de sinovitis/derrame o la sinovitis de Hoffa predicen 2 años antes el riesgo de OA radiográfica. En cambio no ocurre lo mismo con el daño previo del cartílago. Esto ha dado lugar a nuevas hipótesis sobre cuál de los tejidos articulares se compromete primero en la OA [81, 82].

BIOMARCADORES

Entre los múltiples marcadores bioquímicos identificados (cartílago, hueso, metabolismo sinovial) ninguno ayuda al diagnóstico, al pronóstico ni ha sido suficientemente validado para identificar a los pacientes con OA que deben ser tratados [83, 84].

También se están haciendo esfuerzos considerables para aumentar el conocimiento de factores genéticos y epigenéticos involucrados en la OA. Entre los biomarcadores conocidos podemos mencionar [35, 43, 85]:

- Marcadores de colágeno tipo II: neoepítipo C-terminal generado por la escisión mediada por colagenasa de triple hélice de colágeno tipo II (C2C); (CTX-II).
- Colágeno tipo II [Coll2-1 y su forma nitrada, Coll2-1NO (2)].
- Procolágeno tipo II (CPII).
- Cartilage oligomeric matrix protein (COMP).

Además, durante los últimos años ha crecido la evidencia de la actividad de la mitocondria y el ADN mitocondrial y de haplogrupos de ADN (ADNmt) en la patogénesis de la enfermedad [86- 88].

Una alteración genética en la mitocondria (organela encargada de la producción de energía en las células), parece ser una de las causas genéticas de la artrosis, lo que podría confirmar que existen personas genéticamente predispuestas a sufrirla. Así, el haplogrupo U (conjunto de haplotipos), en pacientes con artrosis de rodilla, serían los más predispuestos a la destrucción del cartílago, en tanto que los que tienen el haplogrupo J, estarían protegidos frente a la misma. Esto se debería a que las personas con este haplogrupo producen menos radicales libres de oxígeno. Al parecer, las personas con artrosis, producen menos SOD2 (Superóxido dismutasa mitocondrial) que se encarga de destruir los radicales libres [86-89]. Por otra parte, estudios recientes mostraron asociaciones significativas de haplogrupos específicos con una menor tasa de progresión radiográfica y pérdida de cartílago en el tiempo en diferentes estudios de cohorte en todo el mundo, como se comunicó en un estudio español [90].

OSTEOARTRITIS: GUÍA TERAPÉUTICA

Introducción

Los pacientes con OA requieren una evaluación multidisciplinaria que nos informe sobre la gravedad, el impacto funcional y la percepción personal sobre su salud. Debemos implementar una estrategia terapéutica individualizada que se adapte a sus necesidades. Varias organizaciones como el National Institute for Health and Care Excellence, American College of Rheumatology, la Osteoarthritis Research Society International (NICE, ACR, OARSI respectivamente) y la SAR han comunicado guías basadas en evidencia sobre la eficacia de las terapias utilizadas en esta frecuente enfermedad. Todas ellas incluyen el **tratamiento no farmacológico y farmacológico** de la OA de la mano, rodilla y cadera, recomendando estimular la reevaluación periódica y considerar la educación sanitaria del paciente. El tratamiento inicial no farmacológico es el control de peso, ejercicio terrestre y / o acuático, agentes térmicos y dispositivos de uso externo como por ej. ortesis, bastones, plantillas cuando sea necesario. El tratamiento farmacológico incluye el paracetamol, las drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINEs inespecíficos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2), los controvertidos fármacos "SYSADOAs", analgésicos opioides, duloxetina e incluso los fármacos de utilización intraarticular como los corticosteroides y el ácido hialurónico [91-94]. En la práctica se combinan diferentes intervenciones dado que de esa forma se obtienen mejores resultados.

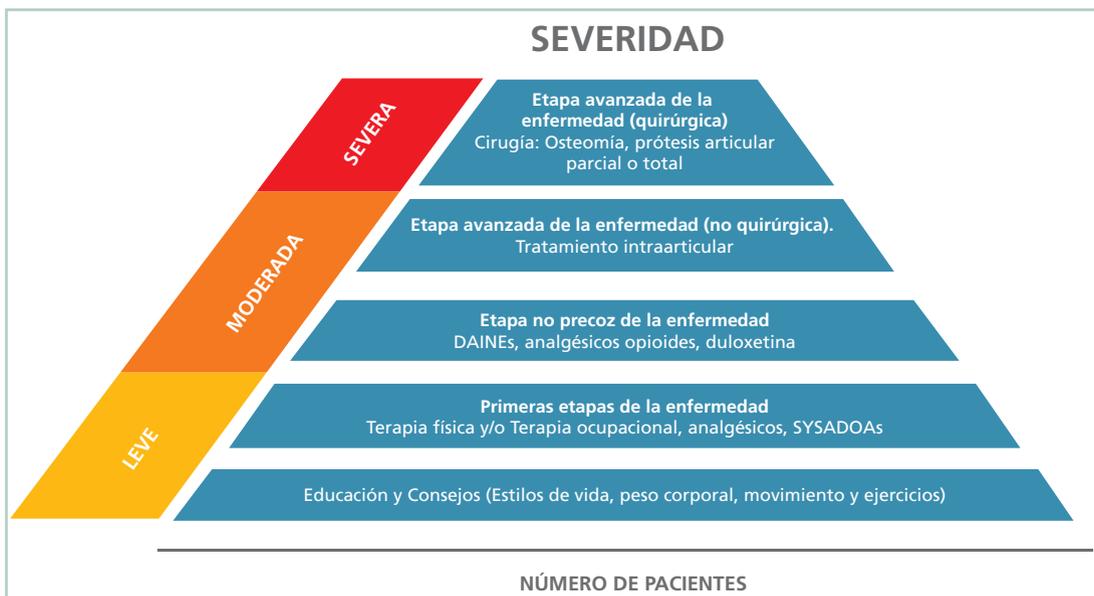


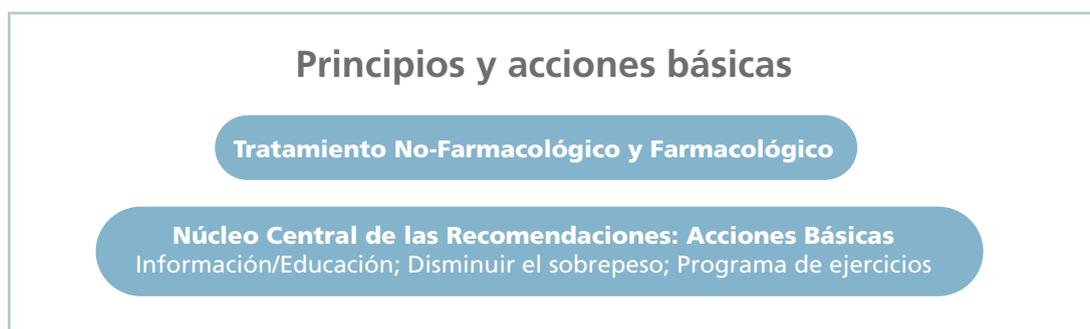
FIGURA 7: Lineamientos del tratamiento de la osteoartritis. **DAINEs:** Drogas Antiinflamatorias No Esteroides; **SYSADOAs.** Modificado de Jüni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20 (4): 721-40.

Debemos destacar la reciente comunicación por parte del Grupo Estudio de OA de la Panamerican League of Associations for Rheumatology (PANLAR) de sus sugerencias en el tratamiento de la OA. Con la participación de especialistas y pacientes de 18 naciones de América, este consenso actualizó la información de las modalidades disponibles en esos países [95].

Todas las guías coinciden en que es imprescindible informar al paciente y que este comprenda sus propios factores de riesgo (por ejemplo obesidad), su pronóstico y que posiblemente deba modificar ciertos hábitos de vida, valorar el realizar ejercicios y mantener su peso corporal con objetivos realistas [96].

Como se ha mencionado, la compleja interrelación entre los numerosos factores involucrados en la etiopatogenia de esta enfermedad dificulta la identificación de sus fenotipos particulares y una estratificación adecuada de los pacientes. De conseguirse se podría optimizar el diseño de tratamientos individualizados. Además, el profesional de la salud deberá no apartarse de ciertos principios:

1) Evitar el sobre-tratamiento de personas con síntomas leves ('primum non nocere'), 2) Basar la terapéutica en el grado o gravedad del dolor, la discapacidad, presencia de comorbilidades, angustia y problemas psicosociales, 3) Comenzar con consejos sobre medidas simples que los pacientes pueden tomar para ayudarse a sí mismos, 4) Sólo progresar a intervenciones que requieren supervisión o conocimiento especializado si fallan las medidas sencillas.



A) Tratamiento no farmacológico; Asesoramiento y auto-ayuda; Educación

Gran parte del tratamiento para la OA debería ser auto-controlado por los pacientes. Muchos de ellos sólo buscan un consejo y realizan visitas esporádicas. Esto significa que la provisión de información, educación y apoyo social será de suma importancia. Dado que la educación constituye uno de los pilares del tratamiento, favoreciendo el proceso recuperatorio, deberá ser interactiva, con intensa participación y compromiso del paciente en el tratamiento y en mejorar las estrategias a

seguir. Por lo tanto, es esencial evaluar los requerimientos educacionales de nuestros pacientes. Esto ya ha sido analizado, sobre todo en AR y Artritis Psoriásica, por intermedio de diversas tácticas, y entre ellas destacamos el cuestionario de auto-informe (completado por el paciente) "Herramienta de Evaluación de Necesidades Educativas" (Educational Needs Assessment Tool: ENAT) [97] que ha sido validado a nuestro idioma.

Actividad física y mantenimiento de un adecuado peso corporal

Estos dos objetivos completan el núcleo central de las recomendaciones y acciones básicas en el tratamiento de la OA. Los pacientes deben ser alentados a realizar actividad física y ser informados de sus beneficios, independientemente del estado funcional y la gravedad estructural o el dolor que sufren [98-101].

La adherencia al ejercicio decae con el tiempo, y los logros obtenidos tienden a disminuir con un seguimiento más largo. Esto sugiere que los resultados son influenciados por el cumplimiento y el continuo contacto con los pacientes ayuda a dirigir y motivar la duración del tratamiento físico. Los pacientes con un "perfil biomecánico" podrían ser los más beneficiados con la terapia no farmacológica, por ej. modificación de la carga articular. Por tal motivo los programas deben adaptarse a la severidad de la OA, con una toma de decisiones compartida para asegurar la tolerabilidad y optimizar la permanencia de la actividad física. Por ejemplo, la mayoría se beneficiará al inicio de los ejercicios de bajo impacto (como caminar en una piscina, bicicleta fija o paseos) con la intención de fortalecer los músculos. Los de tipo aeróbico y de fortalecimiento muscular conducen a una moderada disminución del dolor [102-104].

Según la capacidad individual, esto podrá irse adecuando y serán de suma utilidad los ejercicios de coordinación, reeducación postural (tai-chi) y propiocepción.

Todos los ensayos de investigación, aunque muy heterogéneos por la diversidad de intervenciones empleadas indican coincidentemente que los ejercicios terapéuticos previenen o corrigen contracturas, mantienen y/o aumentan el rango de movimiento articular (ejercicios pasivos, activos asistidos, activos y contra resistencia) y permiten mejorar el fortalecimiento muscular. Los programas de ejercicios aeróbicos deben tener como objetivo mejorar la fuerza de los músculos cercanos a las articulaciones afectadas, optimizar la función de soporte y el movimiento. Según el caso, se aconseja comenzar con ejercicios isométricos ya que son más suaves y luego pasar a los isotónicos que hacen trabajar más a las articulaciones. De hecho, la debilidad muscular (sarcopenia) desempeña un papel importante en el desarrollo de la discapacidad y el fortalecimiento muscular es eficaz para prevenirla y reducir el dolor [105].

En cuanto a la fisioterapia (por ej. termoterapia; estimulación eléctrica transcutánea del nervio: TENS; Ultrasonido; Laserterapia; Magnetoterapia) sus beneficios como tratamiento adjunto presentan evidencia contradictoria [106-108].

Es importante reconocer que la grasa visceral es un sitio crucial en la generación de respuestas y mediadores de inflamación [109, 110]. La obesidad abdominal (central) se asocia con una mayor incidencia de enfermedades metabólicas, que están estrechamente relacionadas con la inflamación crónica a través de niveles aumentados de citocinas, componentes inflamatorios de la fase aguda (complemento y Proteína C reactiva) y otros mediadores [111]. Además, los adipocitos que regulan las interacciones entre las células endoteliales y los macrófagos también sintetizan numerosas citoquinas como ser TNF α , IL6 e IL1, y adipocinas tales como la leptina, adiponectina, resistina y visfatin [112].

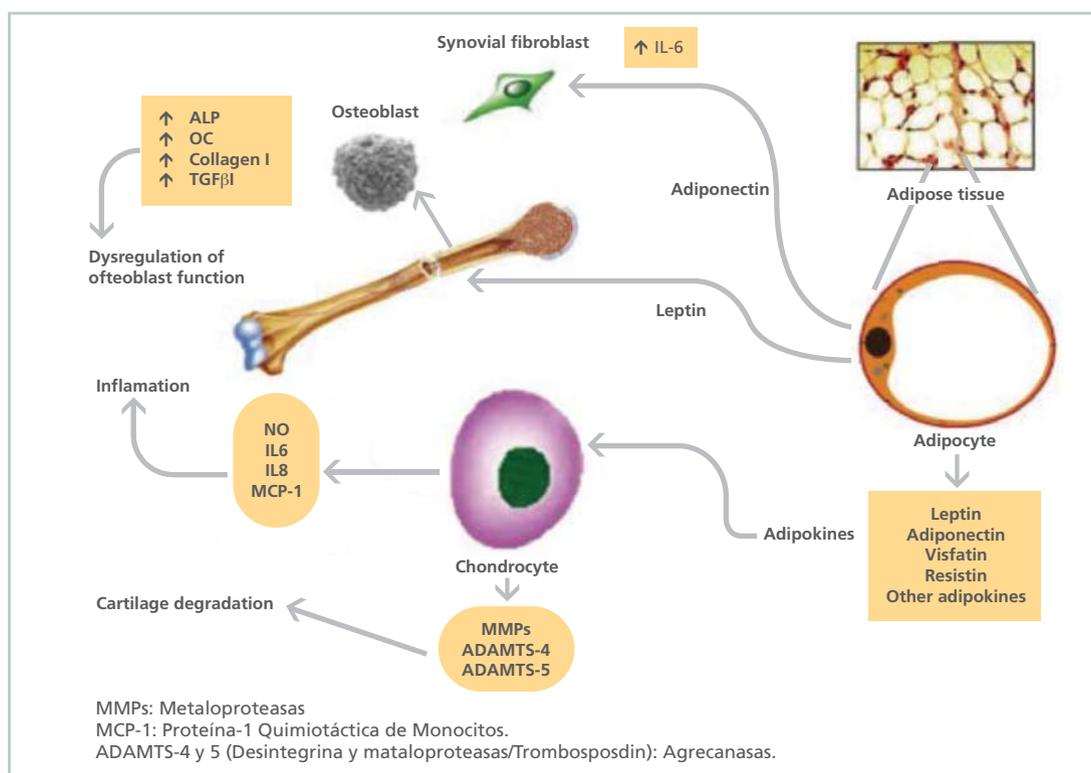


FIGURA 8: MMPs: Metaloproteasas. MCP-1: Proteína-1 quimiotáctica de monocitos. ADAMTS-4 y 5 (Desintegrina y metaloproteasas o metaloproteinasas/Trombospondin): Agrecanasas. Conde J, et al. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. Arthritis. 2011; 2011:203901.

La desregulación de las citocinas inflamatorias derivadas del tejido adiposo, particularmente las adipocinas inducen la expresión de mediadores pro-inflamatorios y enzimas degradativas que inhiben la síntesis de la matriz del cartílago y estimulan la remodelación ósea subcondral [109, 110].

Las personas con sobrepeso u obesidad deben recibir asesoramiento dietético, ya que por ejemplo en la OA de rodilla, una pérdida de peso corporal de aproximadamente del 10% puede asociarse a una mejoría sintomática y funcional, y según algunos autores hasta podría reducir el daño estructural. Los pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 tienen un riesgo de desarrollar OA 4 veces mayor que aquellos con un IMC >25 [113,114].

La combinación de pérdida de peso y ejercicio en personas obesas y con sobrepeso ofrece una reducción aditiva del dolor, superior a cada una de estas acciones por separado [115].

Además, es motivo de investigación conocer de qué forma el tejido adiposo local de la grasa infrapatelar (almohadilla grasa de Hoffa) podría participar en el desarrollo de la OA de rodilla [116].

Dispositivos de uso externo:

Su empleo para miembro superior e inferior facilita las actividades de la vida diaria y mejora el dolor. Son recomendados en combinación con un régimen de ejercicios para cada caso e incluyen las ortesis (férulas) para la base de pulgar (en OA del pulgar o rizartrosis) [117,118], adaptaciones por ej. que facilitan abrir frascos, elementos de descarga como bastones, muletas y andadores para caminar [119-121].

Los dispositivos de soporte pueden ser útiles para reducir desviaciones (varo o valgo), el dolor, inestabilidad articular, la rigidez y mejorar la funcionalidad. El uso de cintas adhesivas (taping) en OA patelofemoral [122] , o del pulgar [123] confiere beneficios sintomáticos.

Se recomienda a los individuos con OA de las extremidades inferiores que usen calzado con suelas gruesas absorbentes de choque, sin una gran elevación del talón y un soporte adecuado del arco plantar [124].

B) intervención farmacológica:

En la terapéutica de la OA disponemos de tratamientos farmacológicos tópicos, orales e inyectables. La edad, la medicación concomitante, la presencia de comorbilidades (en particular, los problemas gastrointestinales, cardiovasculares y renales), interacciones medicamentosas y la adherencia a un tratamiento deben considerarse para cada individuo antes de prescribir una intervención farmacológica. Las terapias actuales son, en el mejor de los casos, analgésicos moderadamente efi-

caces, y vale la pena señalar que los estudios indican que la mayoría de las personas con OA tienen dolor persistente a pesar de tomar todas las terapias recetadas. Tomando en cuenta que es una enfermedad de las personas mayores, que muchos pacientes tienen otros problemas de salud (entre otras menor visión y audición, rigidez de la enfermedad de Parkinson) y que tanto el dolor, la discapacidad, la angustia y los problemas psicosociales en gran parte son subjetivos, la tarea se hace aún más difícil [125, 126].

Paracetamol

Este fármaco se recomienda en guías terapéuticas como de primera línea, a pesar de su mínimo efecto sobre los síntomas [91-94,127]. Si bien es menos efectivo que las DAINes para controlar el dolor es un analgésico efectivo para el tratamiento del dolor moderado, sobre todo en pacientes con OA de comienzo reciente. Su empleo en la atención primaria, es más o menos importante por su bajo costo y perfil de seguridad. Sin embargo, sobre todo con su uso crónico y en altas dosis (>3 g/día) se lo ha relacionado con efectos adversos gastrointestinales, daño hepático severo, reducción del filtrado glomerular y aumento de la presión arterial [128-134].

Fármacos de empleo tópico o Rubefacientes:

Los agentes tópicos, la mayoría de los cuales contienen DAINes y en algunos casos capsaicina, se consideran una buena opción en la OA de las manos o rodillas. Son recomendados en varias guías ya que muestran beneficio moderado en el alivio del dolor pero ofrecen mayor seguridad que las DAINes orales, porque los niveles sistémicos alcanzados por el fármaco son mucho más bajos. No hay estudios a largo plazo o comparativos entre ellos. En ensayos de más de 2 semanas de duración no demostraron superioridad sobre placebo y por lo tanto, su uso intermitente a corto plazo debería ser alentado, sobre todo en aquellos pacientes que no toleren, presenten contraindicaciones o sean resistentes a las DAINes sistémicos (tratamiento de 2ª línea, adyuvantes o alternativos, o para pacientes intolerantes o refractarios a otros tratamientos). La capsaicina tópica es un extracto de ají picante que agota los neurotransmisores en las terminales sensoriales y atenúa la transmisión central de los impulsos periféricos del dolor articular. Evita la toxicidad sistémica y se recomienda generalmente como analgésico en la OA de la mano (en especial los dedos) y de la rodilla (como "adyuvantes" o en pacientes intolerantes o no respondedores a otros tratamientos) [131].

DAINes orales y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX2; Coxibs):

Son los agentes farmacológicos orales más comunes utilizados para el tratamiento de la OA. Todas las DAINes orales o sistémicas (no selectivas) tienen evidencia suficiente que demuestra su efectivi-

dad en el alivio del dolor en OA y son superiores al Paracetamol para controlar el dolor en pacientes con OA de rodilla o cadera. En la preferencia de los pacientes existe una ventaja de las DAINES sobre el Paracetamol.

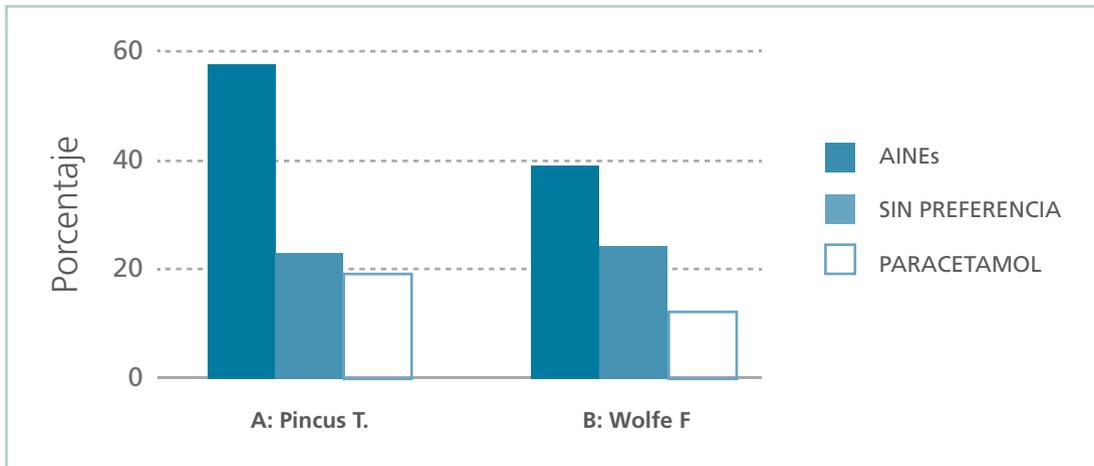


FIGURA 8: Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol vs acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1587-98. Wolfe F, Zhao S & Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 378-85.

Todas las DAINES están asociadas con toxicidad considerable (complicaciones gastrointestinales, cardiovasculares y renales), especialmente con el aumento de la edad, las comorbilidades y su uso prolongado. Se aconseja emplearlos a la menor dosis y el menor tiempo posibles.

Existen ciertos factores de riesgo de la complicación ulcerosa, entre los cuales podemos mencionar la edad avanzada, el uso concomitante de bajas dosis de aspirina, las dosis más elevadas de AINEs, el antecedente de úlcera gástrica o sangrado previo. En pacientes con alto riesgo de enfermedad gastrointestinal deberá agregarse un inhibidor de la bomba de protones (IBP; por ejemplo el omeprazol) [135]. Se deberían emplear con cautela o evitarse en pacientes con riesgo cardiovascular y/o función renal insuficiente. El Ibuprofeno, el Naproxeno (tal vez el de menor efectos adversos cardiovasculares), Meloxicam y el diclofenac son las DAINES tradicionales en los que la base de evidencia es más fuerte; son también los agentes utilizados más a menudo en el tratamiento de la OA.

Los COX-2 o Coxibs como el Celecoxib y Etoricoxib representan una nueva generación de las DAINES, tan eficaces como los tradicionales pero con efectos secundarios GI reducidos. Deberán evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cerebrovascular isquémica. Los

Coxibs no pueden ser vistos como el reemplazo para las DAINEs no selectivos o como fármacos de primera línea para el alivio del dolor en OA [136].

Si recordamos que existe un fenotipo a predominio "inflamatorio" los pacientes con este perfil pueden responder mejor a DAINEs, glucocorticoides orales (a baja dosis y pocas semanas) o intraarticulares [137], colchicina [138] y aún al metotrexato [139].

El tratamiento de la OAE o inflamatoria de las manos hasta la actualidad se limita a mejorar los síntomas, a la rehabilitación y rara vez a la intervención quirúrgica. Las DAINEs son los medicamentos más empleados. En un reciente "Ensayo Clínico Controlado aleatorizado" (ECCA) multicéntrico se evaluó a la hidroxicloroquina pero ella no fue significativamente diferente al placebo en mejorar el dolor ni la inflamación [140,141].

En aquellos pacientes con dolor crónico y que no responden a los tratamientos habituales (fármacos de acción predominantemente "periférica") deberemos utilizar en forma seleccionada aquellos con acción sobre la transducción de los impulsos dolorosos en la médula espinal (ganglios de las raíces dorsales o ganglios espinales) o bien los de "acción central", por ej. Opioides, antiepilépticos o la Duloxetina.

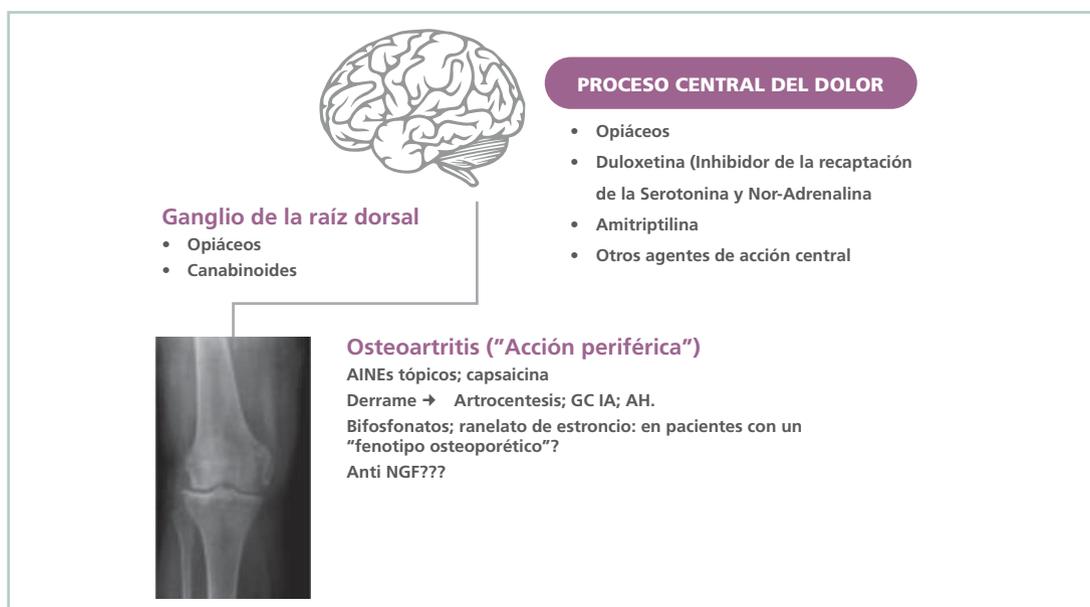


FIGURA 10: AINEs: Antiinflamatorios no esteroides; GC IA: Glucocorticoides Intraarticulares; AH: Ácido Hialurónico; Anti NGF: Anti Factor de Crecimiento Neuronal.
Moldofsky H. Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system serotonin, and pain. *Adv Neurol.* 1982; 33: 51-7.

Opiáceos u Opioides:

Para los más empleados, las dosis recomendadas en casos de dolor moderado a severo, ante el fallo de la medicación analgésica o antiinflamatoria previa son:

- Codeína ≤ 240 mg/día.
- Tramadol 50-200 mg/día.
- Buprenorfina parches 5 – 40 mcg/hora.
- Fentanilo parches 12,5 – 100 mcg/hora.
- Oxycodona ≤ 40 mg/día.

Los analgésicos opioides débiles, como puede ser el Tramadol con o sin paracetamol son efectivos para la OA de rodilla y cadera, especialmente si no hay respuesta, existe intolerancia o contraindicación a otras medicaciones [142]. El empleo de opioides potentes debería reservarse para circunstancias excepcionales.

Duloxetina:

Este inhibidor de la recaptación de la Serotonina y Nor- Adrenalina puede ser de utilidad en caso de dolor crónico [143, 144]. En pacientes con OA de rodilla que no presentan respuesta o tienen contraindicación a otros medicamentos se la ha utilizado como mono-droga o combinada con AINEs (dosis de 60-120 mg/día) [145].

La conclusión de estos trabajos es que reduce significativamente el dolor y mejora la función. Entre sus eventos adversos aparecen náuseas, mareos, sequedad bucal, constipación, fatiga o pérdida del apetito. Las directrices de la Sociedad Internacional de Investigación de la OA (OARSI) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomiendan su uso en OA poli-articular y de rodilla, respectivamente. En los Estados Unidos (pero no en Europa), al igual que en nuestro país la duloxetina tiene licencia para el dolor musculoesquelético.

Es tema actual de investigación un grupo de medicamentos que inhiben el factor de crecimiento neural humano (NGF). El NGF es una neurotrofina intermediaria clave en la "señal del dolor" con acción sobre neuronas simpáticas y sensoriales, que se encuentra aumentado tanto en el dolor inflamatorio como neuropático [146].

Tanezumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta selectividad y especificidad para neutralizar el NGF, al impedir la unión de NGF a sus receptores ha sido empleado en OA severa de cadera o

Algo

ESTADIO I

ESTADIO II

ESTADIO III

rodilla. Lamentablemente el gran número y severidad de eventos adversos (alto riesgo-beneficio) ha desalentado la investigación clínica de este fármaco [147,148]. Nuevas comunicaciones con el **fulranumab**, otro anticuerpo monoclonal empleado en OA moderada o severa también demostró una señal de alarma en su seguridad ya que el 21% de los pacientes tratados presentó una rápida progresión de la OA pre-existente y que ocurrió en aquellos que recibieron al mismo tiempo AINEs [149].

Fármacos de Acción Lenta que actúan sobre los Síntomas (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: SYSADOAs); dosis aconsejada:

- Glucosamina (Sulfato y Clorhidrato): 1500 mg/día
- Condroitín sulfato: 1200 mg/día
- Diacereína: 100 mg/día
- Insaponificables de palta y soja: 300 mg/día

Podrían ser consideradas
**"Disease-Modifying
Osteoarthritis Drugs" (DMOADs)**

Entre los productos SYSADOA, la glucosamina y el condroitin sulfato, son denominados "nutracéuticos". El **sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina e hialuronano** son unidades de construcción para la síntesis de proteoglicanos y constituyentes de la matriz extracelular en el cartílago y el líquido sinovial. Son producidos por condrocitos y sinoviocitos u obtenidos a través de la dieta [150-153].

Estos compuestos son los más reconocidos y empleados en el tratamiento de la OA ya que son seguros y además reducen el empleo de AINEs (muy conveniente en las personas añosas). Sin embargo no son recomendados por el NICE, el ACR y la OARSI debido a factores de fármaco-economía y la falta de certeza de un beneficio analgésico clínicamente importante [91-93].

Por el contrario, revisiones Cochrane y la European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) concluyen que estas terapias pueden tener efectos analgésicos más allá del efecto placebo, sobre todo a nivel de la rodilla [127,154, 155].

La Glucosamina Sulfato (GS) y el Condroitín sulfato (CS) pueden usarse como mono drogas o combinados [156].

Reciente evidencia observacional y de ensayos clínicos indica el potencial para atenuar la progresión estructural ("Modificadoras de la Estructura"; DMOADs). Producirían sobre todo la reducción de la pérdida de cartílago pero esto no es aceptado en forma concluyente.

Al prevenir la evolución de la OA podrían retrasar la posibilidad de una artroplastia de rodilla [157].

Respecto a la seguridad a corto y largo plazo es similar al placebo, con eventos adversos leves y relacionados con el aparato gastro-intestinal (diarrea, dispepsia y náuseas). Se ha mencionado su interacción con anticoagulantes como la warfarina [158].

Existen controversias en relación al empleo de la glucosamina en pacientes diabéticos (modificaría la eficacia de los hipoglucemiantes). Hay evidencia que no se afecta la glucemia, el metabolismo de la glucosa ni la sensibilidad a la insulina, en sujetos sanos, diabéticos o con tolerancia alterada a la glucosa [159].

Entre las numerosas razones para tratar de explicar la heterogeneidad en los resultados de los diferentes trabajos con glucosamina podríamos mencionar: Discrepancias en la manufactura de los productos, la sal empleada (sulfato o clorhidrato), edad de los pacientes y los diferentes fenotipos de OA. Ha sido comunicado la importancia del sulfato acompañando a la **Glucosamina (Sulfato de Glucosamina)** y al **Condroitín (Condroitín Sulfato)** siendo esto una gran diferencia con los fármacos que contienen clorhidrato, radicando posiblemente allí la mayor efectividad de los productos sulfatados [160, 161].

Es importante considerar cuándo y cómo aplicarlos (existe una "ventana de oportunidad"?) para ampliar su potencial terapéutico y los lineamientos actuales promueven el empleo de GS, CS u otro SYSADOA en las etapas iniciales de la enfermedad (guías ESCEO) [162].

ALGORITMO SIMPLIFICADO PARA LA TERAPÉUTICA DE LA OSTEOARTRITIS DE RODILLA

El CS en revisiones sistemáticas recientes del Grupo Colaborativo solo o combinado con SG sería mejor que el placebo en mejorar el dolor en pacientes con OA, sobre todo de rodilla con menores efectos adversos serios [163, 164]. Además al no metabolizarse por el citocromo P450 no interactúa con otros medicamentos.

Un estudio reciente demostró ser tan efectivo como el Celecoxib en mejorar el dolor en OA de rodilla y para los autores debería ser considerada como fármaco de primera línea [165].

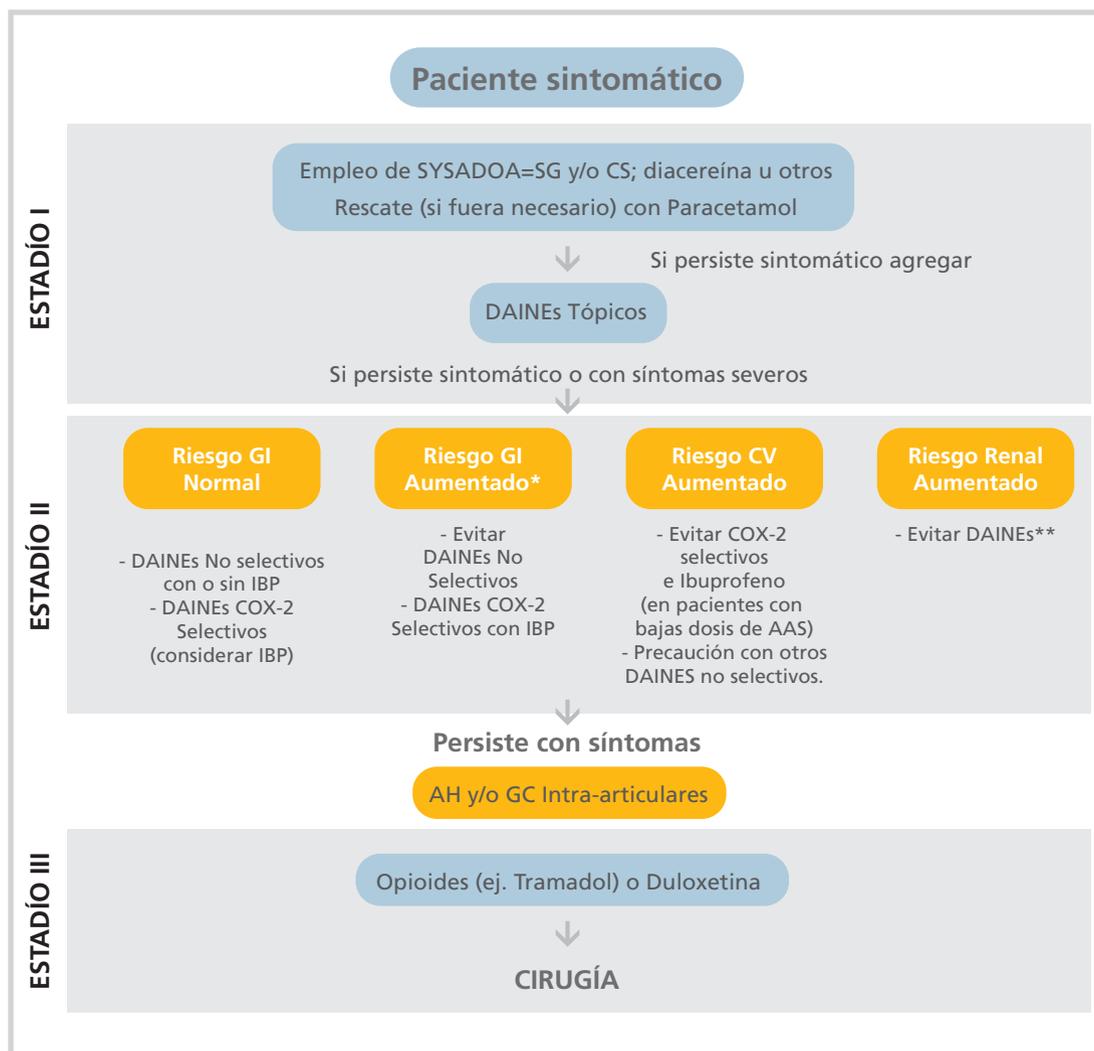


FIGURA 10: OSTEOARTRITIS DE RODILLA: * Incluyendo el uso de bajas dosis de AAS; ** Filtración glomerular menor de 30 ml/min. SG: Sulfato Glucosamina; CS: Condroitín sulfato; IBP: Inhibidor de bomba de protones; AH: Ácido Hialurónico; GC: Glucocorticoides

Otra SYSADOAs, la **diacereína** ha demostrado las mayores propiedades anti-inflamatorias (anti IL1) y un efecto pequeño pero significativo sobre el dolor general. Los datos de estudios preclínicos proporcionan evidencia que podría impactar sobre el metabolismo anormal del tejido articular en la OA [166]. La evidencia clínica sugiere que la diacereína podría tener efectos modificadores de la estructura en la OA de cadera [167].

Además, como otros SYSADOAs ha demostrado pero en mayor medida un efecto persistente sobre los síntomas que dura varios meses una vez interrumpido el tratamiento lo que posibilitaría que este fuera intermitente [168-170].

Se la ha combinado con SG pero no ha demostrado que mejore el dolor de manera superior al ser comparada con la monoterapia de SG [171].

El uso de diacereína a dosis de 100 mg/día está asociado con trastornos gastrointestinales comunes tales como heces blandas y diarrea (casi el 40%), reacciones cutáneas leves y trastornos hepatobiliares (antes de iniciarla evaluar la posibilidad de enfermedad hepática activa; suspender si con su empleo aumentan las enzimas hepáticas o existe sospecha de injuria hepática) [172].

El riesgo-beneficio de diacereína sigue siendo positivo en el tratamiento sintomático de la OA de rodilla y sobre todo de cadera pero con mayor número de eventos adversos que otros SYSADOAs. Para minimizar los riesgos de los eventos adversos más frecuentes se aconseja comenzar a usarla con la mitad de la dosis e ir aumentando progresivamente. Deberá evitarse el uso concomitante de laxantes y drogas hepatotóxicas, estando contraindicada en pacientes con antecedentes o actual enfermedad hepática.

Como otros SYSADOAs, podría utilizarse como primera línea en las etapas iniciales de la enfermedad, particularmente en pacientes en los que los AINEs o el paracetamol estén contraindicados.

Basado en la opinión de 11 expertos en reumatología, el grupo de trabajo de ESCEO subraya que los beneficios de la diacereína superan sus riesgos y confirma que es una opción interesante en el tratamiento de OA, sobre todo de la cadera [170].

Los **insaponificables de palta y soja (IPS)**, se emplean en OA sintomática, y existen trabajos en los que han demostrado reducir el dolor, la rigidez y mejorar la función en OA de rodilla y cadera [173, 174].

Recientemente se ha comunicado que empleado durante 3 años en pacientes con OA de cadera los IPS redujeron el porcentaje de "progresores en el pinzamiento articular", indicando un efecto estructural retrasando la progresión del daño articular coxofemoral [175].

De los fármacos que podrían ser de utilidad en OA, al actuar a nivel del **hueso subcondral (HS)** podemos mencionar los **bisfosfonatos** y el **anelato de estroncio**. Los ensayos previos de risedronato no cumplieron con los criterios de valoración primarios sobre el daño estructural, pero tuvieron efectos supresores sobre biomarcadores de la renovación del cartílago, que también puede reflejar cambios en el HS. Más recientemente, ensayos de bifosfonatos administrados sistémicamente informaron efectos significativos sobre el dolor en OA de rodilla al actuar sobre lesiones quísticas en la médula ósea (Laslett LL, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1322-8).

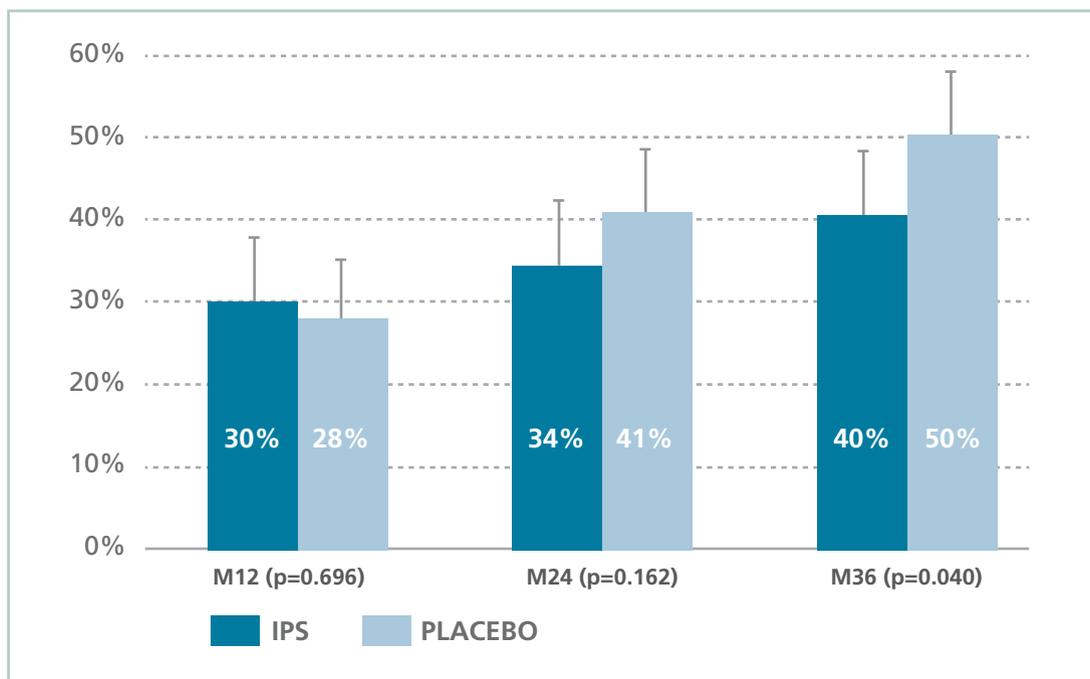


FIGURA 11

En un ECCA con osteoporosis, se observó que había una mejora radiográfica sustancial de la OA con ranelato de estroncio (Reginster JY, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6):1687-95).

En un ECCA posterior en OA de rodilla (ensayo SEKOIA), se examinaron los efectos de 1 a 2 g del fármaco (Reginster JY, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (2):e8). Paradójicamente, la estructura mejoró a la dosis de 1 g, pero el beneficio del dolor sólo se observó con 2 g. Bruyère et al. notaron una mejora clínicamente significativa en el dolor, la función y la rigidez a la dosis de 2 g (Clinically meaningful effect of strontium ranelate on symptoms in knee osteoarthritis: a responder analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(8):1457-64).

En los análisis post hoc utilizando resultados de RM, ambas dosis tuvieron efectos significativos sobre el HS.(Pelletier JP, et al. Disease-modifying effect of strontium ranelate in a subset of patients from the Phase III knee osteoarthritis study SEKOIA using quantitative MRI: reduction in bone marrow lesions protects against cartilage loss. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):422-9). De manera simi-

lar, cuando los pacientes se estratificaron post hoc por "extrusión de menisco", hubo evidencia cuantitativa de enlentecimiento del daño estructural (Roubille C et al. Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17: 82).

Lamentablemente en el 2014, el uso del medicamento se restringió para su principal indicación de osteoporosis, debido a problemas de seguridad relacionados con el riesgo de tromboembolismo venoso e infarto de miocardio. Como resultado, el programa en OA se encuentra actualmente en espera.

TRATAMIENTO INTRA-ARTICULAR EN OA

Es racional considerar este tipo de tratamiento ya que en la OA existen "factores locales propios de la articulación" que permiten el progreso de la enfermedad. Aumenta la producción de citoquinas por parte de los condrocitos activados (autocrina), sinoviocitos y el hueso subcondral (paracrina). Hay bajo nivel de receptores de IL en condrocitos (aumenta IL1 libre y su actividad clínica). En el líquido sinovial existe mayor concentración de IL1, IL6 y TNF α .

CUADRO 4 - Administración intra-articular - Ventajas y desventajas		
	TRATAMIENTO LOCAL	TRATAMIENTO SISTÉMICO
DIFUSIÓN	Todos los tejidos	Tejidos vascularizados
CONCENTRACIÓN LOCAL	Alta (cartilago)	Baja BD; Tamaño Molecular
ADMINISTRACIÓN	Técnica Estricta Por parte de Especialistas Repetición Limitada	Fácil Repetición "Ilimitada"
TIEMPO DE PERMANENCIA DEL FÁRMACO	Corto	Mayor
EFFECTOS ADVERSOS	Menores Disconfort local, Alergia Infecciones	Mayores EA Sistémicos

TABLA 4: Administración intra-articular. Ventajas y Desventajas. Chevallier X. Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):546-60.

Glucocorticoides intra-articulares (GC IA)

Los GC IA se hallan indicados cuando el dolor dificulte el realizar ejercicios de fortalecimiento muscular o en los casos excepcionales en que un gran derrame articular limite el movimiento [176, 177].

Los ECCA en OA de la rodilla indican un beneficio moderado a corto plazo en la reducción del dolor durando entre 1 semana y 1 mes. También son efectivos para aliviar el dolor en la base del pulgar (OA o rizartrosis del pulgar). La mejoría sintomática obtenida por su intermedio tiene como principal objetivo el facilitar la realización de terapia física y rehabilitación subsecuentes. Deben ser empleados en pacientes con dolor moderado a severo, bajo reglas de estricta asepsia y previa evacuación diagnóstico-terapéutica si hubiera líquido sinovial. Se prefieren los compuestos con sales de acción o liberación rápida y lenta (por ej. fosfato disódico y dipropionato liposoluble respectivamente [178,179] y es aconsejable no aplicarlos más de 4 veces / año en la misma articulación.

Un estudio reciente en pacientes con OA de rodilla determinó los efectos de la inyección intra-articular de 40 mg de acetónida de triamcinolona vs. solución salina intraarticular, cada 3 meses, durante 2 años en la progresión de la pérdida de cartílago (imágenes por resonancia magnética) y dolor en la articulación. Se demostró una pérdida de volumen de cartílago significativamente mayor en el grupo tratado y ninguna diferencia significativa en el dolor de rodilla. Estos hallazgos no apoyan este tratamiento prolongado para pacientes con OA sintomática de rodilla [180].

Ácido hialurónico intraarticular

El AH, también conocido como hialuronano es un polisacárido (glicosaminoglicano) componente natural del líquido sinovial. Proporciona a la articulación propiedades visco-elásticas "lubricantes y amortiguadoras" [181-184].

Se han desarrollado diferentes ácidos hialurónicos y los hylanos (de mayor peso molecular) para el empleo intra-articular. Por ejemplo, en un estudio controlado con placebo demostró que en pacientes con OA de rodilla, una sola inyección intra-articular de AH (hylan G-F 20) es seguro y alivia el dolor durante 26 semanas, con una modesta diferencia versus el placebo [185].

Las preparaciones inyectadas se eliminan de la articulación en pocos días, pero la eficacia de las inyecciones se dice que es mucho más larga que esto, llevando a una variedad de diferentes hipótesis sobre posibles mecanismos de acción.

A diferencia de las guías NICE 2014 [91] y OARSI [92] que no lo recomiendan, compartimos con las pautas 2012 del ACR [93] y PANLAR 2016 [95] su empleo condicional en pacientes con OA de rodilla, con síntomas refractarios a los tratamientos farmacológicos estándar, o en quienes no deseen o puedan realizar tratamiento quirúrgico.

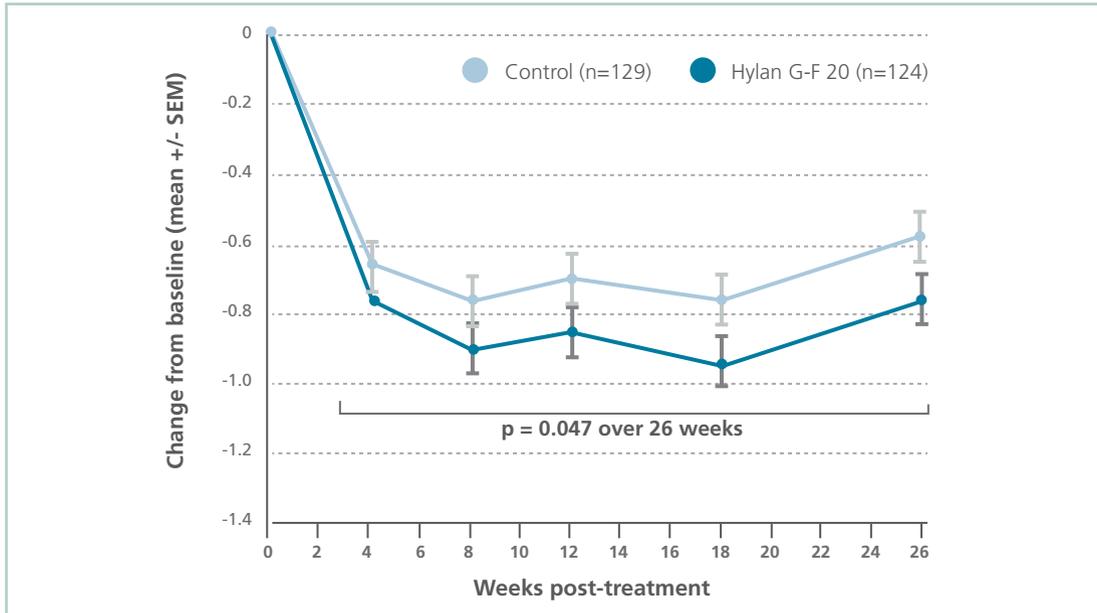
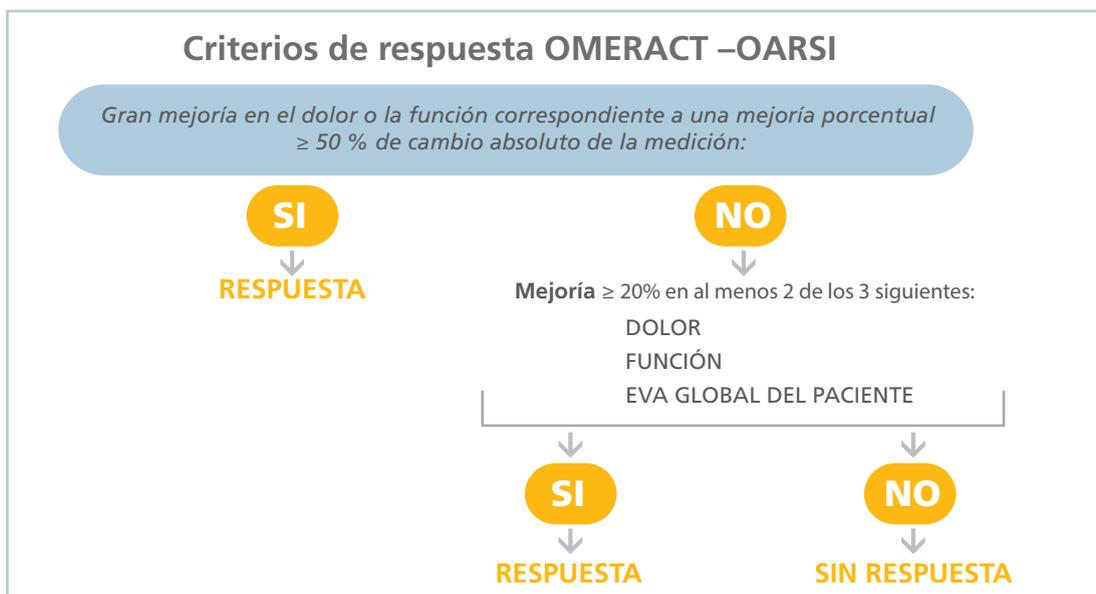


FIGURA 13: Cambios promedio desde el inicio del tratamiento en el WOMAC dolor.

Criterios de respuesta OMERACT – OARSI

Tomando en cuenta evaluaciones clínicas (dolor, función, EVA del paciente) pueden considerarse si un paciente es respondedor o no a un tipo de tratamiento [186].



Además, los médicos que tratamos los pacientes con OA debemos considerar los denominados "rebotes de la enfermedad" o bien otras causas de dolor que pueden complicar a una OA.

Identificación y tratamiento de los rebotes:

La OA se caracteriza por una serie de "ritmos para el dolor", que incluyen variaciones durante el día y la semana [187].

El dolor se asocia a la actividad realizada. Sin embargo, además de estas transiciones en el dolor, muchos pacientes describen un severo rebote de los síntomas, que dura horas, días o semanas y deberá considerarse por ejemplo:

- Un episodio de necrosis ósea avascular (NOA).
- Fracturas, incluyendo fracturas óseas y colapso subcondral.
- Aparición de sinovitis cristálica aguda (cristales de pirofosfato cálcico, en la articulación de la rodilla; pseudogota); formas más leves de sinovitis (probablemente inducida por detritus, trauma), lesiones del tejido blando dentro de la cavidad de la articulación (como una rotura meniscal o ligamentosa) o bien un problema de tejido blando periarticular (por ejemplo la bursitis anserina).

Es importante diagnosticar y tratar tales complicaciones apropiadamente. Se requiere de imágenes para excluir la NOA; en el caso de sinovitis aguda la artrocentesis y el examen del líquido sinovial serán mandatorios (examen microscópico, microscopía de luz polarizada para buscar cristales y en algunos casos hasta cultivo para gérmenes). Las sinovitis leves y las lesiones del tejido blando periarticular complicando a una OA son comunes y a menudo responden a infiltraciones locales o extra-articulares con GCs.

CIRUGÍA

Si las intervenciones médicas mencionadas no logran la respuesta esperada, los procedimientos quirúrgicos serán tenidos en cuenta. En la OA leve o moderada de rodilla la cirugía artroscópica es una buena opción. Existen diferentes técnicas, como por ejemplo el desbridamiento, intentos de reparación de los defectos del cartílago y artroscopia/transplante de cartílago.

En casos más severos la cirugía de reemplazo articular para la cadera o la rodilla será de suma utilidad, en pacientes seleccionados. La interconsulta y/o derivación al cirujano debería ser antes de producirse el dolor o una limitación funcional muy severos.

La aparición de dolor nocturno o de reposo y el grado de pérdida funcional se consideran los principales determinantes de la necesidad de reemplazo total de articulaciones mientras que la severidad radiográfica sola probablemente no debería ser el criterio principal.

Deberá tenerse muy en cuenta que la cirugía de reemplazo articular en pacientes menores de 60 años podría retrasarse ya que según el tipo de prótesis la expectativa de su duración puede variar y la "cirugía de revisión" ofrece resultados menos favorables [188, 189].

Para pacientes seleccionadamente elegidos (más jóvenes, con OA de rodilla y deformidades en varo o valgo) la osteotomía de corrección puede ser considerada como una alternativa al reemplazo de rodilla.

Entre los problemas del reemplazo articular podemos mencionar que aproximadamente el 10% de los operados parecen obtener poco beneficio, la necesidad de revisiones (más frecuente por aflojamiento aséptico) son más comunes después de aproximadamente 10 a 15 años de la cirugía, y existe cierta morbilidad y mortalidad. Estas después del reemplazo de la cadera o la rodilla se estiman en alrededor del 1% en los primeros 3 meses, con la mayoría de las muertes tempranas ocurriendo en los pacientes que están más enfermos en el momento de la cirugía. La infección puede resultar en la necesidad de cirugía de revisión temprana [190-193].

Uso de la medicina complementaria, alternativa o no tradicional:

Una alta proporción de personas con dolor músculo-esquelético usan métodos complementarios y alternativos (por ejemplo, homeopatía, manipulación espinal, acupuntura, terapias con hierbas, suplementos vitamínicos, aceites de pescado, proloterapia).

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados sugieren algunos beneficios adicionales además del efecto placebo, sólo para la aplicación de la acupuntura [194-196].

Actualmente muchas son las comunicaciones que comentan resultados sobre el empleo del "Plasma enriquecido en plaquetas" (PRP). Sin embargo, no existe una indicación formal aprobada ni un protocolo óptimo y un meta-análisis reciente lo menciona como un tratamiento alentador pero con evidencia escasa que deberá demostrar su superioridad sobre el placebo. [197, 198].

Proloterapia:

Corresponde a la inyección con un volumen mínimo de una solución con propiedad esclerosante o irritante dentro del tejido conectivo entre el ligamento o el tendón y el hueso, o en el espacio intra-articular. Puede repetirse en varias ocasiones y se ha mostrado un efecto beneficioso de la proloterapia para el tratamiento de la OA. La evidencia limitada de estudios de baja calidad, con

un número de participantes en estos estudios demasiado pequeño proporciona datos que deben considerarse preliminares [199].

Algo similar ocurre con la terapéutica de Stem Cells mesenquimales, ya que se debate sobre su inadecuada evidencia para demostrar su eficacia. Tal vez esto dependa mucho de la fuente o del tipo de preparación celular empleado. [200, 201].

Reparación del cartílago articular e implantación autóloga de condrocitos:

Es un método invasivo muy promisorio pero que no tiene aún criterios definidos para conocer quiénes son candidatos para este tipo de cirugía, ya que cada caso es individual y especial (evaluar edad del enfermo, clínica, necesidades, tipo de cirugía, expectativas del paciente) [202].

CONCLUSIONES

La OA es una de las enfermedades de mayor incidencia, que se debe principalmente al envejecimiento de la población mundial. Al ser crónica, incapacitante y debilitante constituye un enorme desafío para todos los sistemas de salud y para la sociedad, en relación con los costos directos e indirectos que ella genera. Por intermedio de la constante investigación se han alcanzado interesantes avances en su conocimiento y enfoque terapéutico, pero aún queda mucho por hacer. El ideal será desarrollar nuevos fármacos que puedan mejorar tanto los síntomas como al mismo tiempo reducir la progresión destructiva de las articulaciones. Los hallazgos de la investigación básica deben integrarse ampliamente con los de la investigación clínica para proporcionar una imagen global y clara del proceso de la enfermedad. Aunque los efectos de la mayoría de las intervenciones son sólo moderados, todavía son apreciables para los enfermos y clínicamente importantes para los médicos asistenciales. La clave para la preparación de una guía de tratamiento que sea útil y permita una selección por etapas de las intervenciones disponibles deberá involucrar tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes, trabajando en conjunto para desarrollar tácticas posibles y exitosas para cada individuo [203].

Bibliografía:

1. **Dieppe PA, Reichenbach S, Williams S, et al.**
Assessing bone loss on radiographs of the knee in osteoarthritis: a cross-sectional study.
Arthritis and Rheum 2005; 52: 3536 - 41.
2. **Radin E, Rose R.**
Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage.
Clin. Orthop. Relat. Res. 1986; 213: 34-40.
3. **Symmons D, Mathers C, Pflieger B.**
Global burden of osteoarthritis in the year 2000. World Health Organization.
Available via URL: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf. Accessed 2008
4. **M. Cross, E. Smith, D. Hoy, et al.**
The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study, *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 1323 – 30.
5. **Woolf A, Pflieger B.**
Burden of major musculoskeletal conditions.
Bull World Health Organ. 2003;81(9):646-56.
6. **Roos EM, Arden NK.**
Strategies for the prevention of knee osteoarthritis.
Nat Rev Rheumatol. 2016; 12(2): 92-101.
7. **Cardiel MH, et al.**
Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City.
A COPCORD study. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20:617-24
8. **Peláez-Ballestas I, et al.**
Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology.
J Rheumatol Suppl. 2011; 86:3-8.
9. **Obregón-Ponce A, Iraheta I, et al.**
Prevalence of musculoskeletal diseases in Guatemala Central America: the COPCORD study of 2 populations.
J Clin Rheumatol. 2012;18 :170-4
10. **Rodriguez Senna E, et al.**
Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach.
Rheumatol. 2004; 31: 594 - 7.
11. **Reyes-Llerena G, et al.**

- Community based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study.
J Clin Rheumatol. 2009;15:51-5
12. **Characterization of Knee Osteoarthritis in Latin America.**
A Comparative Analysis of Clinical and Health Care Utilization in Argentina, Brazil, and México. R. Burgos-Vargas et al.
Reumatol Clin. 2014;10(3):152–9
13. **Reginato, A, et al.**
J Osteoarthritis in Latin America Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients.
J Clin Rheumatol. 2015; 21(8):391-7.
14. **Kraus VB.**
Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use.
Osteoarthritis Cartilage. 2015 Aug; 23(8):1233-41.
15. **G. Herrero-Beaumont, et al.**
Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics, Semin.
Arthritis Rheum. 2009; 39:71–80.
16. **Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L.**
Ann Rheum Dis. 2006 ;65 (10):1261-4.
17. **Abraham CL, Maas SA, Weiss JA, et al.**
A new discrete element analysis method for predicting hip joint contact stresses.
J Biomech. 2013; 46(6):1121-7.
18. **Jacques C, et al.**
The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation.
Vitam Horm. 2006; 74: 371- 403.
19. **Mathieu P. (1999) L'interleukine 1.**
Son role, son dosage, ses difficultés d'approche dans l'arthrose. Resultats d'un etude pilote avec la diacerein (ART 50) dans la gonarthrose.
Rev Prat (Paris); 49: S15-S18.
20. **Aigner T, Haag J, Martin J, Buckwalter J.**
Osteoarthritis: aging of matrix and cells going for a remedy.
Curr Drug Targets 2007; 8:325-331.
21. **De Isla NG, Stoltz JF.**
In vitro inhibition of IL-1 β catabolic effects on cartilage: A mechanism involved on diacerein anti-OA properties.

- Biorheology* 2008; 45: 433–43.
22. **Abraham CL, et al.**
A new discrete element analysis method for predicting hip joint contact stresses.
J Biomech. 2013;46(6):1121-7.
 23. **Christiansen B, et al.**
Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables.
*Cartilage*2015, 6(1): 30 - 44.
 24. **Pujol JP.**
Physiopathologie du cartilage arthrosique
Rev Prat (Paris) 1998; 46: (Suppl 19) S8-S10
 25. **Studer RK, et al.**
Nitric oxide in osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage 1999; 7: 377– 9.
 26. **Scanzello R, Goldring SR,**
The role of synovitis in osteoarthritispathogenesis,
Bone 2012; 51: 249–57.
 27. **Herrero-Beaumonta G, et al.**
Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment.
Maturitas 2017; 96: 54–7.
 28. **J. Sellam, F. Berenbaum.**
The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis.
Nat. Rev. Rheumatol. 2010; 6: 625 - 35.
 29. **B.J. de Lange-Brokaar, A. Ioan-Facsinay, E. Yusuf, A.W. Visser, H.M. Kroon, G.J.van Osch, et al.,**
Association of pain in knee osteoarthritis with distinctpatterns of synovitis,
*Arthritis Rheumatol.*2015; 67 :733–40.
 30. **Cooper C, Adachi JD, Bardin T, Berenbaum F, Flamion B, Jonsson H, et al.**
How to define responders in osteoarthritis.
Curr Med Res Opin. 2013; 29(6):719–29.
 31. **Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, Kraus V.**
Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014; 28(1):61–71.
 32. **Belo J. N, et al.**
Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies.

- Arthritis Rheum.*2007; 57: 13–26.
33. **Christensen R, et al.**
Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis.
Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 433–9.
34. **Sellam J, Berenbaum F.**
Is osteoarthritis a metabolic disease?
Joint Bone Spine 2013; 80: 568–73.
35. **Arden N, et al.**
Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on biomarkers and frailty.
Drugs Aging 2015; 32: 525–35.
36. **Roubille C, et al. in**
Osteoarthritis: Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine 2015
(eds Kapoor, M. & Mahomed, N. N.) 191–210 (Springer International Publishing).
37. **Berenbaum F, et al.**
Osteoarthritis: the challenge of establishing a personalised treatment.
*EMJ Rheumatol.*2014; 1: 33–9.
38. **Roubille C, et al.**
New and emerging treatments for osteoarthritis management: will the dream come true with personalized medicine? Expert Opin.
Pharmacother 2013; 14: 2059–77.
39. **Cooper, C. et al.**
How to define responders in osteoarthritis.
Curr. Med. Res. Opin 2013; 29: 719–29.
40. **Wang X, et al.**
Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis.
Osteoarthritis and Cartilage 2015; 23: 22-30
41. **Cooper C. et al.**
Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis.
*Arthritis Rheum.*2000; 43:995 –1000.
42. **Palazzo C., et al.**
Risk factors and burden of osteoarthritis.
Ann. Phys. Rehabil. Med. 2016; 59: 134–8.

43. **Rego-Perez I, Fernandez-Moreno M, Fernandez-Lopez C, et al.**
Mitochondrial DNA haplogroups: role in the prevalence and severity of knee osteoarthritis.
Arthritis Rheum 2008; 58:2387–96
44. **Jorgensen AE, et al.**
Effect of Aging and Mechanical Loading on the Metabolism of Articular Cartilage.
J Rheumatol. 2017; 44 (4): 410-7.
45. **Hill CL, et al.**
Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in knees with and without symptoms.
Arthritis and Rheumatism 2003; 48: 2836-44.
46. **Lin EH, et al.**
Effect of improving depression care on pain and functional outcomes among older adults with arthritis: a randomized controlled trial.
JAMA 2003; 290: 2428-9.
47. **Huch K .**
Knee and ankle: human joints with different susceptibility to osteoarthritis reveal different cartilage cellularity and matrix synthesis in vitro.
Arch Orthop Trauma Surg 2001;121:301– 648
48. **Punzi L, et al.**
Erosive osteoarthritis.
*Best Pract Res Clin Rheumatol*2004;18:739–58.
49. **Solovieva S, et al.**
Association between interleukin 1 gene cluster polymorphisms and bilateral distal interphalangeal osteoarthritis.
J Rheumatol 2009; 36:1977–86
50. **Kwok WY, et al.**
Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis.
Ann Rheum Dis 2011;70:1238–42.
51. **Marshall M, et al.**
Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity?
Ann RheumDis 2015;74: 136–141
52. **Altman, R. et al.**
The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip.

- Arthritis Rheum.* 1991; 34: 505 – 14 .
53. **Altman, R. et al.**
Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee.
*Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum.*1986; 29: 1039 – 49.
54. **Altman, R. et al.**
The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand.
Arthritis Rheum. 1990; 33: 1601 –10.
55. **Bedson J, Croft, P. R.**
The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature.
*BMC Musculoskelet.Disord.*2008; 9: 116.
56. **Jüni P, Reichenbach S, Dieppe P.**
Osteoarthritis: rational approach to treating the individual.
Best Pract. Res Clin Rheumatol 2006; 20:721-74
57. **Bellamy N, et al.**
Clinimetric properties of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index: an evaluation of reliability, validity and responsiveness.
Osteoarthritis Cartilage 2002;10:863-9.
58. **Cusa MA, Alsina G, Papisidero S B, Rillo O, et al.**
Correlation Between the Auscan Index and Strength, Dexterity and Function Tests in Patients With Primary Osteoarthritis of the Hand [abstract].
J Clin Rheumatol. 2006;12 (4):p25.
59. **Bellamy N, et al.**
Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.
J Rheumatol. 1988;15: 1833-40.
60. **Heredia M, Perez Davila A, Nitsche A, et al.**
Validación al Español en Argentina del Cuestionario WOMAC 3.0 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) en pacientes con Osteoarthritis de Rodilla y Caderas. [abstract].
Rev Argent Reumatol. 2004; 15(Supl 1):18.

61. **Garone A, Chaparro del Moral RE, Rillo OL.**
Validación de una versión Argentina del Cuestionario "WESTERN ONTARIO AND Mc MASTER UNIVERSITIES" (WOMAC) LK 3.1 Abreviado en pacientes con osteoartritis de rodillas. [abstract].
Rev Argent Reumatol. 2007;19(Supl1):7.
62. **Garone A, et al.**
Sensibilidad al cambio de la versión Argentina del Cuestionario "WESTERN ONTARIO AND Mc MASTER UNIVERSITIES" (WOMAC) LK 3.1 Abreviado, en pacientes con osteoartritis de rodillas. [Abstract].
Rev Argent Reumatol. 2009; 20(Supl1):3.
63. **Chaparro del Moral R, Rillo OL, Scheines E.**
Validation of an Argentinian Version of the "WESTERN ONTARIO AND Mc MASTER UNIVERSITIES" (WOMAC) LK 3.1 Short Form Questionnaire in Knee Osteoarthritis JCR:
J Clin Rheum. 2010; 16 April (Suppl): S4.
64. **Isabel Castrejón I, Bergman M, Pincus T.**
MDHAQ/RAPID3 to Recognize Improvement Over 2 Months in Usual Care of Patients With Osteoarthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Spondyloarthropathy, and Gout, as Well as Rheumatoid Arthritis.
J Clin Rheumatol 2013;19: 169-74
65. **Kohan, MP, et al.**
Desempeño del RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) en pacientes con osteoartritis de rodilla, cadera y mano. [abstract].
Rev Argent Reumatol. 2014; 25 (Supl 1):45.
66. **Resnick D, Niwayama G.**
Diagnosis of Bone and Joint Disorders.
3ra ed. Filadelfia: WB Saunders Co., 1995.
67. **S. A. Mazzuca S A, et al.**
Performance of a non-fluoroscopically assisted substitute for the Lyon schuss knee radiograph: quality and reproducibility of positioning and sensitivity to joint space narrowing in osteoarthritic knees.
Osteoarthritis and Cartilage 2008; 16:1555-9
68. **Buckland-Wright JC, et al.**
Reproducibility of the semiflexed (metatarsophalangeal) radiographic knee position and automated measurements of medial tibiofemoral joint space width in a multicenter clinical trial of knee osteoarthritis.
J Rheumatol. 2004 Aug;31(8):1588-97.
69. **Maheu E, et al.**
Reproducibility and sensitivity to change of various methods to measure joint space width in osteoarthritis of the hip: a double reading of three different radiographic views taken with a three-year interval.
Arthritis Res Ther. 2005;7(6):R1375-85.

70. **Kellgren JH, Lawrence JS.**
Radiographic assessment of osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 1957;16:494-502.
71. **Chaparro del Moral RE, Uña CR, Barrionuevo MA, et al.**
Osteoarthritis de caderas. Medición del espacio articular en radiografías realizadas en decúbito supino y en bipedestación.
Rev Argent Reumatol. 2006; Supl 1:30.
72. **Wittoek R, et al.**
Reliability and construct validity of ultrasonography of soft tissue and destructive changes in erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a comparison with MRI.
Ann Rheum Dis 2011; 70: 278-83
73. **Scanzello, C. R, Goldring, S. R.**
The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis.
Bone 2012; 51: 249–57 .
74. **Baker, K. et al.**
Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs.
Ann. Rheum. Dis. 2010; 69: 1779–83.
75. **Felson, D. T. et al.**
Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST study.
Osteoarthritis Cartilage 2016; 24: 458–464.
76. **Roemer, F. W. et al.**
Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30 month follow up: the MOST study.
Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 1804–9.
77. **Pelletier, J.-P. et al.**
A new non-invasive method to assess synovitis severity in relation to symptoms and cartilage volume loss in knee osteoarthritis patients using MRI.
Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 58–513.
78. **Newton MD, et al.**
Articular Cartilage Surface Roughness as an Imaging-Based Morphological Indicator of Osteoarthritis: A Preliminary Investigation of Osteoarthritis Initiative Subjects.
J Orthop Res. 2017; Apr 29. doi: 10.1002/jor.23588. [Epub ahead of print]
79. **Hunter, D. J. et al.**
Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise.
Osteoarthritis Cartilage 2011; 19: 963–969.

80. **Van Tiel J; et al.**
Reproducibility of 3D delayed gadolinium enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) of the knee at 3.0 T in patients with early stage osteoarthritis.
Eur Radiol 2013 Feb; 23(2):496-504.
81. **Roemer FW, et al.**
What comes first? Multitissue involvement leading to radiographic osteoarthritis: magnetic resonance imaging-based trajectory analysis over four years in the osteoarthritis initiative.
Arthritis Rheumatol. 2015 May ;67(8):2085-96.
82. **McAlindon TE.**
Toward a new paradigm of knee osteoarthritis.
Arthritis Rheumatol 2015 May; 67(8):1987-9.
83. **Van Spil WE, et al.**
Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria.
Osteoarthritis Cartil. 2010; 18(5):605–12.
84. **Bauer DC, et al.**
Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach.
Osteoarthritis Cartil. 2006; 14(8):723–7.
85. **Mishmar D, et al.**
Natural selection shaped regional mtDNA variation in humans.
Proc Natl Acad Sci USA 2003:171–6.
86. **Ruiz-Pesini E, et al.**
Effects of purifying and adaptive selection on regional variation in human mtDNA.
Science 2004; 303:223–6.
87. **Wang Y, et al.**
Mitochondrial biogenesis is impaired in osteoarthritis chondrocytes but reversible via peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α .
Arthritis Rheum 2015; 67:2141–53.
88. **Fernandez-Moreno M, et al.**
Mitochondrial haplogroups define two phenotypes of osteoarthritis.
Front Physiol 2012; 3:129.
89. **Fernández-Moreno M, et al.**
Mitochondrial DNA haplogroups influence the risk of incident knee osteoarthritis in OAI and CHECK cohorts. A meta-analysis and functional study
Ann Rheum Dis 2017; 76:1114–22

90. **Soto-Hermida A, et al.**
Mitochondrial DNA haplogroups modulate the radiographic progression of Spanish patients with osteoarthritis.
Rheumatol Int 2015; 35:337–44.
91. **National Institute for Health and Care Excellence.**
Osteoarthritis care and management in adults.NICE 2014; <https://www.nice.org.uk/Guidance/cg177> .
The U.K. NICE 2014 Guidelines for Osteoarthritis. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline [CG177]Published date: February 2014
92. **McAlindon TE, et al.**
OARSI guidelines for the nonsurgical management of knee osteoarthritis.
*Osteoarthritis Cartilage.*2014; 22: 363-88.
93. **Hochberg MC, et al.**
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 (Hoboken). 2012; 64(4): 465-74.
- 94.- **Primeras guías argentinas de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis (OA) de caderas, rodillas y manos.**
Sociedad Argentina de Reumatología; Edición 2010
95. **Rillo O, Riera H, Acosta C, et al.**
PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee.
J Clin Rheumatol 2016; 22: 345–54
96. **Fernandes, L. et al.**
EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis.
Ann. Rheum. Dis. 2013; 72: 1125–1135).
97. **Hardware B, Anne Lacey E, Shewan J.**
Towards the development of a tool to assess educational needs in patients with arthritis.
Clin Effectiveness Nurs 2004; 8:111–17
98. **Fransen M. et al.**
Exercise for osteoarthritis of the knee.
Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 1, CD004376.
99. **Fransen M, et al.**
Exercise for osteoarthritis of the hip. Cochrane Database Syst.
Rev. 2014; 4, CD007912.

100. **van Baar ME, et al.**
Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials.
Arthritis and Rheum 1999; 42: 1361-9.
101. **O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M.**
Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial.
Annals of the Rheumatic Diseases 1999; 58: 15-9.
102. **Peloquin L, et al.**
Effects of a cross-training exercise program in persons with osteoarthritis of the knee. A randomized controlled trial.
Journal of Clinical Rheumatology 1999; 5:126-36.
103. **Petrella RJ, Bartha C.**
Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial.
The Journal of Rheumatology 2000; 27: 2215-21.
104. **van Baar ME, et al.**
Effectiveness of exercise in patients with osteoarthritis of hip or knee: nine months' follow up.
Annals of the Rheumatic Diseases 2001; 60: 1123-30.
105. **Ruhdorfer A., Wirth W, Eckstein F.**
Longitudinal change in thigh muscle strength prior to and concurrent with minimum clinically important worsening or improvement in knee function: data from the Osteoarthritis Initiative.
Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 826–36.
106. **Cheing GLY.**
Would the addition of TENS to exercise training produce better physical performance outcomes in people with knee osteoarthritis than either intervention alone?
Clin Rehabil. 2004; 18:487-97.
107. **Cetin N.**
Comparing hot pack, short – wave diathermy, ultrasound, and TENS on isokinetic strength, pain, and functional status of women with osteoarthritic knee.
Am J Phys Med Rehabil. 2008; 87:443-51.
108. **Brosseau L.**
Terapia con láser de baja intensidad (clases I II y III) para el tratamiento de la osteoartritis.
Cochrane Database Syst Rev. 2006 (4).

109. **Wang X.**
Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan; 23(1):22-30.
110. **Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K.**
Adipokines in inflammation and metabolic disease.
Nat Rev Immunol 2011; 11(2): 85-97.
111. **Emanuela F, et al.**
Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome.
J Nutr Metab 2012; 2012:476380.
112. **Zeyda M, et al.**
Human adipose tissue macrophages are of an antiinflammatory phenotype but capable of excessive proinflammatory mediator production.
Int J Obes 2007; 31(9):1420-8.
113. **Atukorala I. et al.**
Is there a dose–response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis?
Arthritis Care Res. (Hoboken) 2016; 68:1106–14.
114. **Hunter, D. J. et al.**
The intensive diet and exercise for arthritis (IDEA) trial: 18 month radiographic and MRI outcomes.
Osteoarthritis Cartilage 2015; 23: 1090–8.
115. **Messier, S. P. et al.**
Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial.
JAMA 2013; 310:1263–73.
116. **Clockaerts S, et al.**
The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review.
Osteoarthritis Cartilage 2010 Jul; 18(7):876-82.
117. **Rannou, F. et al.**
Splint for base of thumb osteoarthritis: a randomized trial.
Ann. Intern. Med. 2009; 150: 661–9.
118. **Gomes Carreira A, Jones A, Natour J.**
Assessment of the effectiveness of a functional splint for osteoarthritis of the trapeziometacarpal joint on the dominant hand: a randomized controlled study.
J. Rehabil. Med. 2010; 42: 469–74.

119. Jones, A. et al.
Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial.
Ann. Rheum. Dis. 2012; 71, 172–9.
120. Rannou F, Poiraudreau S.
Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis.
Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010; 24:93–106.
121. Kjekken I, et al.
Systematic review of design and effects of splints and exercise programs in hand osteoarthritis.
Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63:834–48.
122. Callaghan M. J, et al.
A randomised trial of a brace for patellofemoral osteoarthritis targeting knee pain and bone marrow lesions.
Ann. Rheum. Dis. 2015; 74:1164–70.
123. De Cillis, V.
Taping en rizartritis.
Rev Arg Reumatol. 2014;25(4): 32-6.
124. Fernandes, L. et al.
EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis.
Ann. Rheum. Dis. 2013;72: 1125–35.
125. Summers MN, et al.
Radiographic assessment and psychologic variables as predictors of pain and functional impairment in osteoarthritis of the knee or hip.
Arthritis and Rheum 1988; 31: 204-9.
126. Guinsburg M; Chaparro R; Rillo O.
J Clin Rheumatol 2012; 18 Supp 1; S20
127. Bruyere O, et al.
An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: are port from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO).
Semin Arthritis Rheum 2014; 44:253–63.
128. FDA.
Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure.
(http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/ucm239821.htm); 2011 [accessed 01.06.15].

129. **Rahme E, et al.**
Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada.
Am J Gastroenterol 2008;103:872–82.
130. **Jordan KM, et al.**
EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT).
Ann Rheum Dis 2003; 62:1145–55.
131. **Zhang W, et al.**
OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009.
Osteoarthritis Cartilage 2010; 18:476–99
132. **Curhan GC, et al.**
Lifetime non narcotic analgesic use and decline in renal function in women.
Arch Intern Med 2004;164:1519–24.
133. **Curhan GC, et al.**
Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women.
Arch Intern Med 2002; 162:2204–8.
134. **Forman JP, Rimm EB , Curhan GC.**
Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men.
Arch Intern Med 2007;167:394–9.
135. **Cryer B.**
NSAID gastrointestinal toxicity.
Curr Opin Gastroenterol 2000; 16:495–502.
136. **Jüni P; Dieppe P.**
Older people should NOT be prescribed ‘coxibs’ in place of conventional NSAIDs.
Age Ageing 2004; 33: 100-104.
137. **Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawi T, Helmii M.**
Effect of low-dose oral prednisolone on symptoms and systemic inflammation in older adults with moderate to severe knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial.
J Rheumatol. 2014 Jan;41(1):53-9.
138. **Aran S, Malekzadeh S, Seifirad S.**
A double-blind randomized controlled trial appraising the symptom-modifying effects of colchicine on osteoarthritis of the knee.
Clin Exp Rheumatol. 2011; May-Jun;29(3):513-8.

139. **Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrawe T.**
Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014. Published Online First 27 Mar 2014. Retracted: Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial.
Ann Rheum Dis 2014. Published Online First 27 Mar 2014.
140. **Detert J et al.**
Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial.
Trials. 2014;15:412.
141. **Kingsbury SR et al.**
Hydroxychloroquine Is Not Effective in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis: Results from a Placebo-Controlled Randomised Trial.
Abstract 3134.ACR/ARHP Annual Meeting, 2016.
142. **Park KS, et al.**
The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet®) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID).
Clin Rheumatol. 2012 Feb; 31(2):317-23.
143. **Chappell AS, et al.**
Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial.
Pain. 2009; 146: 253–60.
144. **Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M.**
Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial.
Age Ageing. 2012; 41:646–52.
145. **Frakes E.**
Duloxetine Added to Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Treatment Of Knee Pain Due to Osteoarthritis: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo – Controlled Trial.
Curr Med Res Opin 2011; 27: 2361-72
146. **Hefti F, et al.**
Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF.
Trends Pharmacol Sci 2006; 27:85–91.
147. **A. Cattaneo, et al.**
Tanezumab, a Recombinant Humanized mAb Against Nerve Growth Factor for the Treatment of Acute and Chronic Pain.
Curr Opin Mol Ther 2010; 12: 94-106.

148. **Balanescu AR, et al.**
Efficacy and safety of tanezumab added on to diclofenac sustained release in patients with knee or hip osteoarthritis: a double-blind, placebo controlled, parallel-group, multicentre phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 0:1–8.
149. **Sanga P.**
Long-Term Safety and Efficacy of Fulranumab in Patients With Moderate-to-Severe Osteoarthritis Pain: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr; 69(4):763-73.
150. **Hui AY, et al.**
A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012; 4 (1):15-37.
151. **Henrotin Y, et al.**
Physiological effects of oral glucosamine on joint health: current status and consensus on future research priorities. *BMC Res Notes.* 2013; 6:115 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/115>
152. **Henrotin Y, Lambert C.**
Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15 (10):361. doi: 10.1007/s11926-013-0361-z.
153. **Wandel S, et al.**
Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network metaanalysis. *BMJ.* 2010; 341:c4675.
154. **Singh J. A., Noorbaloochi, S., MacDonald, R. & Maxwell, L. J.**
Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*2015; 1, CD005614.
155. **Towheed T. E. et al.**
Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 18, CD002946.
156. **Hochberg, M. C. et al.**
Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non inferiority trial versus celecoxib. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 37–44.
157. **Bruyère O, et al.**
Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.*2008 Feb;16(2):254-60.

158. **Knudsen JF, Sokol GH.**
Potential glucosamine-warfarin interaction resulting in increased international normalized ratio: case report and review of the literature and Med Watch database.
Pharmacotherapy 2008; Apr; 28(4):540-8.
159. **Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW.**
A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals.
Diabetes Metab Res Rev. 2011; 6:14–27.
160. **Hoffer LJ, Kaplan LN, Hamadeh MJ, et al.**
Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate.
Metabolism 2001;50:767–70.
161. **van der Kraan PM, Vitters EL, de Vries BJ, et al.**
High susceptibility of human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis to changes in inorganic sulfate availability.
*J Orthop Res*1990;8:565–71.
162. **Bruyère O, et al.**
A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-lifessetting.
Sem Arthritis Rheum 2016; 45:S3–S11.
163. **Fransen M, et al.**
Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens.
Ann Rheum Dis. 2015 May;74(5):851-8
164. **Martel Pelletier, J. et al.**
First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort.
*Ann. Rheum. Dis.*2015; 74: 547–56.
165. **Jean-Yves Reginster J-Y, 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; 0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210860.
166. **Martel-PelletierJ, PelletierJP.**
Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process.
Ther Adv Musculoskelet Dis 2010; 2:95–104.

167. **Dougados M, et al.**
Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial.
Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. Arthritis Rheum 2001; 44:2539–47.
168. **Fidelix TS, et al.**
Diacerein for osteoarthritis.
Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2:CD005117.
169. **Bartels EM, et al.**
Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.
Osteoarthritis Cartilage 2010; 18(3):289–96.
170. **Pavelka K, et al.**
Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis.
An Opinion-Based Report from the ESCO Drugs Aging. 2017 May; 34(5):413. doi: 10.1007/s40266-017-0457-7.
171. **Kongtharvonskul J, et al.**
Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial.
Arthritis Res Ther 2016; 18:233
172. **EMA.**
European Medicines Agency, Assessment report for diacerein containing medicinal products.
2014 Aug 28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diacerein/European_Commission_final_decision/WC_500173145.pdf. Accessed 2 Jun 2015.
173. **Blaine A. Christiansen B.**
Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables.
Cartilage 2015; 6(1): 30–44.
174. **Maheu E, et al.**
Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two month follow up demonstrating a persistent effect.
Arthritis Rheum 1998; 41:81–91.
175. **Maheu, Et al.**
Randomised, controlled trial of avocado–soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study.
Ann Rheum Dis 2014; 73:376–84.

176. Gaffney K., Ledingham J, Perry, J. D.
Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response.
Ann. Rheum. Dis. 1995; 54:379–81.
177. Arden N. K, et al.
A randomised controlled trial of tidal irrigation versus corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS study.
Osteoarthritis Cartilage 2008;16: 733–9.
178. Godwin M, Dawes M,
Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis.
Can. Fam. Physician 2004;50: 241–248.
179. Maricar N, et al.
Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 88.
Published online 2017 May 8. doi: 10.1186/s13075-017-1292-2.
180. McAlindon T, et al.
Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis. A Randomized Clinical Trial.
JAMA 2017; 317(19):1967-75.
181. Rutjes AW, et al.
Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis.
Ann Intern Med. 2012;157(3):180-91.
182. Henrotin Y, et al.
Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO(2)) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: a research study part of the Biovisco study.
J Orthop Res. 2013; 31(6):901-7.
183. Brandt KD, Smith Jr. GN & Simon LS.
Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence?
Arthritis and Rheumatism 2000; 43: 1192-1203.
184. Dougados M, et al.
High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial.
Osteoarthritis and Cartilage 1993; 1:97-103.

185. **Chevallier X.**
Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial.
Ann Rheum Dis 2010; 69: 113-9.
186. **Pham T, et al.**
OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited.
Osteoarthritis Cartilage. 2004 May;12(5):389-99.
187. **Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J.**
Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee.
The Journal of Rheumatology 1990; 17: 364-72.
188. **Santaguida, P. L. et al.**
Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review.
Can. J. Surg. 2008;51:428-46.
189. **Wainwright C., et al.**
Age at hip or knee joint replacement surgery predicts likelihood of revision surgery.
J. Bone Joint Surg. Br. 2011;93: 1411-5.
190. **Callahan CM, et al.**
Patient outcomes following uni-compartmental or bi-compartmental knee arthroplasty: a meta analysis.
The Journal of Arthroplasty 1995; 10: 141-50.
191. **Callahan CM, et al.**
Patient outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis.
JAMA 1994; 271: 1349-57.
192. **Faulkner A, et al.**
Effectiveness of hip prostheses in primary total hip replacement.
Health Technology Assessment 1998; 2: 1-133.
193. **Chang RW, Pellissier JM, Hazen GB.**
A cost-effectiveness analysis of total hip arthroplasty for osteoarthritis of the hip.
JAMA 1996; 275: 858-65.
194. **Zochling J, et al.**
Use of complementary medicines for osteoarthritis e a prospective study.
Ann Rheum Dis 2004; 63: 549-54.

195. **Weiner DK, Ernst E.**
Complementary and alternative approaches to the treatment of persistent musculoskeletal pain.
Clin J Pain 2004; 20: 244-55.
196. **Ezzo J, et al.**
Acupuncture for osteoarthritis of the knee: a systematic review.
Arthritis and Rheum 2001; 44: 819-25.
197. **Montañez-Heredia E.**
Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System.
Int. J. Mol. Sci. 2016, 17: 1064; doi:10.3390/ijms17071064
198. **Zou K, et al.**
Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials.
Ann Rheum Dis 2016 Nov;75(11):1964-70.
199. **Krstičević M, et al.**
Proliferative injection therapy for osteoarthritis: a systematic review.
International Orthopaedics 2017; 41:671–9
200. **Singh JA.**
Stem cells and other innovative intra-articular therapies for osteoarthritis: what does the future hold?
*BMC Med.*2012 May 2;10:44. doi: 10.1186/1741-7015-10-44.
201. **Wheeler J., Dabirrahmani D., Hope, N.**
Stem cells and knee osteoarthritis: a legitimate treatment option?.
ANZ Journal of Surgery, 2016; 86: 857–8.
202. **Brittberg M, et al.**
Cartilage repair in the degenerative ageing knee.
Acta Orthop. 2016 Dec;87(sup 363):26-38
203. **Man-Ger Sun M, Beier F, Pest MA.**
Recent developments in emerging therapeutic targets of osteoarthritis.
Curr Opin Rheumatol 2017, 29:96–102.