

Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis

Isasi Zaragoza C¹
Alcaraz Borrajo M²
Sanz Sanz J¹

RESUMEN

■ Se revisa la información sobre los fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis (sulfato de glucosamina, condroitin sulfato, diacereína y ácido hialurónico) tanto desde el punto de vista sintomático como desde el punto de vista de la modificación estructural, y se hacen consideraciones sobre su uso en la práctica clínica. Desde el punto de vista sintomático el beneficio clínico es discreto y hay importantes problemas para extrapolar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica. Ninguno de estos fármacos se puede considerar como tratamiento estructural en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Artrosis. Fármacos. Eficacia.

Inf Ter Sist Nac Salud 2004; 28: 145-150

ABSTRACT

■ Slow acting drugs for osteoarthritis (glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerein and hyaluronic acid) are reviewed from symptomatic and from structure modifying viewpoints, with considerations about their role in clinical practice. As symptom modifying drugs, their benefit is modest and the applicability of the results of clinical trials to clinical practice is problematic. None of these drugs can be considered as a structure modifying drug in clinical practice.

KEY WORDS: Osteoarthritis. Drugs. Efficacy.

INTRODUCCIÓN

La artrosis o enfermedad articular degenerativa es un proceso muy frecuente y heterogéneo cuyo manejo es fundamentalmente sintomático y paliativo. La disponibilidad de nuevos fármacos para el tratamiento de la artrosis ha levantado nuevos horizontes y expectativas con importante repercusión en la prescripción.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los datos disponibles de eficacia clínica de los llamados "SYSADOA" (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis) o fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis. Estos fármacos son: el sulfato de glucosamina, el condroitin sulfato, la diacereína, y el ácido hialurónico. No es objetivo de este texto hacer una revisión de la fisiopatología de la artrosis ni de los mecanismos de acción de éstos fármacos, ni tampoco hacer una revisión integral del tratamiento de la artrosis.

Los SYSADOA comparten una característica clínica común: en los ensayos clínicos en los que se ha observado beneficio sintomático, éste se produce varias semanas después de iniciar el tratamiento y se mantiene temporalmente después de retirar el fármaco, por lo que se les denomina fármacos sintomáticos de acción lenta en contraposición al concepto clásico de fármacos sintomáticos de acción rápida como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). También

se propone que los SYSADOA son además *fármacos modificadores estructurales o condroprotectores* previniendo la progresión del deterioro del cartílago. Las implicaciones clínicas de que un determinado fármaco sea sintomático y/o condroprotector son muy diferentes. Por este motivo se revisa la información disponible desde ambos puntos de vista, y se hacen consideraciones sobre el papel de éstos fármacos en la en la práctica asistencial. Se tratará en primer lugar los fármacos orales (glucosamina, condroitin sulfato y diacereína) y posteriormente el ácido hialurónico que se inyecta vía intra-articular. Es evidente que este trabajo no es una revisión sistemática, y se debe considerar como una revisión crítica de la literatura, con consideraciones sobre sus implicaciones en la estrategia de toma de decisiones.

EFICACIA SINTOMÁTICA

• GLUCOSAMINA Y CONDROITIN SULFATO

La **glucosamina** es un amino azúcar que se produce de forma natural en el ser humano. Es un sustrato fundamental para la síntesis de macromoléculas (proteoglicanos y glucosaminoglicanos) que son componentes estructurales del cartílago. Los datos de su eficacia sintomática en la artrosis proceden de varios ensayos clínicos que han sido revisados de forma sistemática (1-3). La mayor parte de los ensayos han sido financiados por el fabricante y se han realizado en sujetos con artrosis de rodilla estudiando variables de dolor y de función. La mayor parte de los estudios han comparado la

¹ FEA Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

² Farmacéutica. Área VI de Atención Primaria. Madrid.

glucosamina frente a placebo, aunque también se ha comparado con AINE. El conjunto de los estudios indica que el sulfato de glucosamina es efectivo en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla. Cuando se ha comparado la glucosamina frente a AINE, ha resultado equivalente o superior. Los primeros estudios tuvieron un seguimiento corto de hasta doce semanas, y posteriormente se ha estudiado la glucosamina, también en artrosis de rodilla, en dos ensayos clínicos controlados de tres años de duración, observándose también beneficio sintomático a largo plazo (4,5). En conjunto el número de pacientes evaluados en ensayos clínicos con glucosamina es de alrededor 1800, y el seguimiento es hasta de tres años. El perfil de seguridad es bueno. Las reacciones adversas no difieren respecto al placebo, son leves, afectan fundamentalmente al tracto gastrointestinal, y son reversibles.

El **condroitin sulfato** es también una sustancia natural que forma parte de los agregados que son componentes estructurales del cartilago. De forma similar a lo que sucede con la glucosamina la eficacia sintomática del condroitin sulfato procede de ensayos financiados por el fabricante, la mayoría realizados en artrosis de rodilla. Estos estudios también han sido revisados de forma sistemática (2, 6). Su revisión también indica que el condroitin sulfato es eficaz en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla. El número de sujetos incluidos en los ensayos clínicos de condroitin sulfato es de alrededor de 800, y el seguimiento es hasta de seis meses. En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos fueron similares al grupo placebo.

Aunque los estudios publicados avalan la eficacia sintomática de la glucosamina y el condroitin sulfato, hay varios problemas y posibles sesgos a tener en cuenta a la hora de interpretar y aplicar estos resultados, además del hecho de la práctica ausencia de estudios independientes del fabricante. Es probable que exista un sesgo de publicación favorable a la publicación de ensayos con resultados positivos de manera que su eficacia se haya sobre valorado. Los mejores resultados se han obtenido con ensayos pequeños y de baja calidad metodológica, mientras que la eficacia ha sido menor en los ensayos de mejor calidad y de mayor tamaño muestral.

También hay que señalar los problemas para entender los resultados en términos de relevancia y aplicabilidad clínica. De forma homogénea en los ensayos clínicos frente a placebo se produce una mejoría sintomática en una proporción importante de los sujetos tratados con placebo. Esto en la práctica clínica hace que sea muy difícil la valoración de la eficacia en cada paciente en concreto. Los estudios más recientes con glucosamina, mejor diseñados, y con más duración (4,5) ilustran este problema: los abandonos por ineficacia fueron muy bajos y similares en

los sujetos tratados con glucosamina o con placebo, y no hubo diferencias entre ambos grupos en el consumo de analgésicos, que fue muy bajo en los dos grupos. También hay que destacar que se incluyeron sujetos con artrosis leve o moderada, que más de la mitad de los sujetos no habían tomado ninguna medicación para la artrosis en los seis meses previos, y que se excluyeron los sujetos con sobrepeso o con inflamación articular severa. Los criterios de inclusión en los estudios de condroitin sulfato han sido similares, mayoritariamente sujetos con artrosis leve. De modo que es fácil pensar que gran parte de los sujetos de los estudios con resultados positivos han sido pacientes bien diferentes de los que son candidatos a tratamiento farmacológico en la práctica clínica. De hecho estudios recientes realizados en pacientes de la práctica clínica habitual refuerzan esta inquietud. En un ensayo controlado aleatorizado se ha estudiado la eficacia para el dolor del sulfato de glucosamina frente a placebo en sujetos con artrosis de rodilla sintomática de una consulta reumatológica: no hubo diferencias y el 33% de los sujetos con placebo mejoraron (7). Un ensayo controlado aleatorizado con condroitin sulfato ha incluido sujetos con artrosis de rodilla que tomaban habitualmente AINE durante los meses previos sin demostrar mejoría significativa en el análisis por intención de tratar (8).

Desde el punto de vista de la evaluación de la mejoría sintomática, las variables estudiadas miden la eficacia mediante cuestionarios de dolor o de función, y se ofrecen los resultados como cambios estadísticamente significativos en la puntuación de estas escalas. A pesar de que las escalas de puntuación utilizadas están validadas y reconocidas, la relevancia clínica de la mejoría en su puntuación es difícil de apreciar. Algunas cifras pueden resumir en términos más entendibles el beneficio sintomático de la glucosamina o el condroitin sulfato: tras tres meses de tratamiento la mejoría mínima en el dolor valorado por el paciente en una escala de 10 cm es de 1,26 cm y solo uno de cada cinco pacientes obtiene beneficio sintomático (3)

Todas estas consideraciones hacen que sea difícil aplicar la significación estadística obtenida en los ensayos clínicos positivos a mejoría clínica en los pacientes de nuestra práctica asistencial. Además nos recuerdan la enorme dificultad de la valoración individual del beneficio sintomático en cada paciente en concreto.

• DIACEREÍNA

La diacereína es un compuesto con estructura antraquinónica con actividad inhibidora de la actividad de la interleukina-1 y de la síntesis de metaloproteasas. Los

datos sobre su beneficio sintomático en artrosis de rodilla proceden de un único ensayo controlado aleatorizado que investigó varias dosis diarias (50, 100 y 150 mg) frente a placebo en 480 pacientes con artrosis de rodilla sintomática (9); se excluyeron los sujetos con artrosis severa. Se observó en el análisis por intención de tratar mejoría significativa en la variable principal del estudio, dolor referido por el paciente, solo en el grupo de 100 mg. La diferencia media en la mejoría del dolor entre el grupo placebo y el de diacereína 100 mg fue de 8 mm en una escala de 0-100. No se ofrece información sobre el consumo de analgésicos. El efecto adverso más importante fue la diarrea que ocasionó más abandonos en el grupo tratado con la dosis de 150 mg. Otro ensayo controlado aleatorizado previo de dos meses de duración en 200 sujetos con artrosis sintomática de cadera había observado eficacia sintomática frente a placebo (10). Sin embargo en otro estudio posterior de tres años de duración con 500 sujetos con artrosis de cadera no se observó beneficio sintomático (11).

EFICACIA ESTRUCTURAL

Los datos de eficacia estructural de los SYSADOA provienen fundamentalmente del sulfato de glucosamina. En el ensayo clínico de referencia (4) se aleatorizó a 212 sujetos con artrosis en el compartimento interno de la rodilla a recibir 1500 mg diarios de *sulfato de glucosamina* o placebo durante tres años. Se documentó una diferencia media estadísticamente significativa de 0,3 mm en el grosor del espacio articular tras tres años de tratamiento. La evaluación se realizó mediante la medición del espacio articular en radiografías obtenidas de forma estandarizada. Estos resultados han sido reproducidos en otro estudio de diseño similar (5). Ambos estudios han sido financiados por la compañía farmacéutica, que ha participado en la redacción de las publicaciones. Ya se ha mencionado en este texto, en el apartado sobre eficacia sintomática, las características de los sujetos incluidos en estos estudios, la mayor parte con gonartrosis leve.

Se han realizado críticas metodológicas sobre el método de evaluación del grosor del cartílago y la posible influencia de la mejoría sintomática producida por la glucosamina en el grado de extensión de la rodilla, y por lo tanto en la medición. En el segundo estudio (5) se rebate este argumento al no encontrar relación entre la modificación sintomática y la variación en el grosor del espacio articular. Por otra parte se sabe que la relación entre el grosor de la interlinea articular y la clínica en la artrosis es mala, ya que el dolor y la función dependen de muchos mas factores interrelacionados y complejos. Así, la cuestión fundamental que plantean estos resultados, además de la importancia de que sean confirmados por estudios independien-

tes, es su relevancia clínica. Se desconoce cuales son las implicaciones clínicas de la diferencia observada en el grosor de la interlinea articular tras tres años de tratamiento. Aunque algunos lo pueden contemplar de forma optimista, otros miran con cautela unos resultados que el clínico no puede observar en la práctica y de trascendencia desconocida. Desde un punto de vista más riguroso hay que evaluar los resultados condroprotectores de la glucosamina desde el punto de vista de la epidemiología y la medicina preventiva, ya que se está planteando una intervención farmacológica crónica como prevención secundaria de un proceso crónico; y desde éste punto de vista falta información crítica: la población candidata a la intervención, y el beneficio real que la intervención produce. En la historia natural de la gonartrosis el grosor de la interlinea articular, como estimación del grosor del cartílago, es una variable intermedia de lo que deben ser las variables finales realmente a considerar como discapacidad o necesidad de intervención quirúrgica, y no hay datos sobre estas variables finales. La evidencia disponible sobre el potencial uso de la glucosamina como modificador estructural es todavía limitada e insuficiente como para considerarla un fármaco modificador estructural.

Con respecto a *los otros fármacos* los estudios son de menor trascendencia. Con condroitin sulfato se han publicado los resultados preliminares y parciales de un estudio de un año de seguimiento en el que la modificación estructural no era el objetivo primario del estudio (12). Pese a que se comunican resultados positivos, éstos no se pueden considerar relevantes.

Con la *diacereína* hay un estudio que está siendo ampliamente divulgado por la empresa farmacéutica que lo comercializa (11). En este estudio se aleatorizó a 500 sujetos con artrosis sintomática de cadera a recibir placebo o diacereína 50 mg dos veces al día durante tres años. Los resultados estructurales de este estudio son imposibles de valorar por varios motivos, el mas importante es que siendo la variable principal del estudio la variación de la interlinea articular, la publicación en ningún momento proporciona los resultados iniciales y finales de las mediciones. Es fácil pensar que si hubiera habido una significación estadística en esta variable principal del estudio los redactores no hubieran olvidado reflejarlo claramente. Así, sin poder evaluar el resultado principal del estudio, el resto de los resultados "post hoc" que ofrece en términos como velocidad media del estrechamiento del cartílago o número de pacientes que es necesario tratar para que la disminución del grosor de la interlinea articular sea menor de 0,5 mm, no se pueden tener en consideración. También llama la atención que en este estudio no se observó beneficio sintomático.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

• PRESCRIPCIÓN SINTOMÁTICA O PREVENTIVA

La consideración de estos fármacos como modificadores estructurales o como tratamientos sintomáticos es decisiva para la forma en que se utilicen en la práctica clínica. Tiene sentido la prescripción crónica de un tratamiento preventivo (estructural), pero es difícil de entender la prescripción crónica sintomática en un proceso de evolución fluctuante y variable. Ya se ha revisado la información disponible, y sus limitaciones, para utilizar los SYSADOA como tratamientos sintomáticos. También se ha revisado la información como tratamiento estructural. No hay base suficiente para la prescripción como tratamiento estructural de ningún SYSADOA. En España se están divulgando y utilizando las recomendaciones europeas (13) y americanas (14), ninguna de estas recomendaciones contempla ningún fármaco para la artrosis como estructural. Las recomendaciones EULAR 2003 contemplan la posibilidad de que los SYSADOA puedan tener capacidad de modificación estructural, pero dejándola de forma explícita como posible en base a los datos que lo sugieren sin clasificar ningún medicamento como modificador estructural. La prescripción de SYSADOA debe ser sintomática, y por lo tanto durante periodos de dos o tres meses.

• USO COMBINADO

No hay datos que avalen el beneficio del uso combinado de SYSADOA. Solo hay un estudio que evalúa el tratamiento conjunto con glucosamina, condroitin sulfato y manganeso frente a placebo, sin evaluar la ventaja frente a cualquiera de ellos por separado (15). Si la prescripción de un SYSADOA en un paciente concreto de la práctica clínica ya tiene un importante margen de duda sobre el beneficio real que produce frente a placebo, la prescripción de tratamiento combinado con varios SYSADOA carece de base científica.

• LOCALIZACIÓN

Los estudios disponibles avalan la utilización de *glucosamina* y condroitin sulfato en artrosis de rodilla. Los estudios en otras localizaciones como manos o columna son escasos y de baja calidad, y no permiten sacar conclusiones. El síndrome de dolor fémoro-patelar es frecuente en adultos jóvenes. Se ha intentado tratamiento con polisulfatos de glicosaminoglicanos inyectados con resultados conflictivos (16), pero no con glucosamina. En cuanto a la *diacereína* ya se han mencionado los escasos datos positivos en gonartrosis. En artrosis de cadera el resultado favorable obtenido a

corto plazo en un estudio queda cuestionado al no reproducirse en otro ensayo clínico de más duración. Por lo tanto en la práctica clínica los SYSADOA deben considerarse como tratamientos sintomáticos de la artrosis de rodilla, siendo conscientes de que no hay base suficiente para su generalización a otros problemas como la artrosis de cadera, la espónido artrosis o la artrosis en las manos. Hay que recordar que la artrosis es un problema heterogéneo y complejo y que la historia natural, las características clínicas, y la correlación clínico radiológica varía mucho de unas localizaciones a otras.

• ELECCIÓN

(¿Dónde entre las opciones de tratamiento?)

Teniendo en cuenta las dificultades mencionadas para la aplicación en la práctica clínica habitual de los resultados de los ensayos clínicos, es difícil posicionar los SYSADOA entre las opciones de tratamiento de la gonartrosis. La base del tratamiento es la información al paciente, las medidas no farmacológicas como los ejercicios para el fortalecimiento de cuádriceps, y la analgesia oral con paracetamol (13,17-19); con estas medidas se consigue un aceptable control sintomático en muchos pacientes. Los AINE orales se pueden considerar opciones sintomáticas para los sujetos que no se controlen, sobre todo si tienen dolor agudo y tienen la ventaja de que es más fácil para el clínico y para el paciente valorar si mejoran o no el dolor, y la elección del AINE eficaz en cada caso. También disponemos de opciones tópicas como la capsaicina o los AINEs tópicos, que se pueden usar en épocas de empeoramiento. (20-22). En los pacientes con dolor agudo y factores de riesgo para complicaciones por AINE también se puede intentar medidas no orales como la infiltración periartricular (generalmente de la inserción anserina) o intra-articular. Los SYSADOA tienen la ventaja de no tener los efectos adversos de los AINE, y el problema, entre los varios ya señalados, de que no funcionan a corto plazo y es prácticamente imposible evaluar su beneficio individual. Además es fácil que su prescripción se realice por motivos que van más allá de lo estrictamente clínico sintomáticos.

• POLIMEDICACIÓN

Hay una creciente tendencia al uso de la poli medicación en la artrosis. Hay pacientes a los que se les ha prescrito simultáneamente paracetamol, un AINE (COX-2 específico o no) junto con un inhibidor de la bomba de protones y uno o más SYSADOA. No hay base científica que avale esta poli medicación. Posiblemente en los pacientes que tienen un mal control sintomático hay que hacer un replanteamiento diagnóstico terapéutico antes que una escalada en la prescripción.

ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico, componente natural del líquido sinovial, es un glicosaminoglicano compuesto de disacáridos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. Su administración, también llamada viscosuplementación, se realiza mediante inyecciones intra-articulares semanales, de tres a cinco inyecciones cada tratamiento dependiendo del preparado. La utilización del ácido hialurónico es creciente en los últimos años a pesar de que se ha mantenido una *controversia* sobre su utilidad debido a los sesgos de los ensayos clínicos publicados. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de los ensayos clínicos con ácido hialurónico intra-articular (23). Además de que la mayoría de los estudios han sido financiados por el fabricante, hay un sesgo de publicación favorable a la publicación de los resultados positivos y problemas metodológicos en la mayoría de los estudios. El resultado de este meta-análisis es que, en el mejor de los casos, el beneficio de la inyección de ácido hialurónico es pequeño en comparación con la inyección de placebo. Considera que el 80 % del beneficio se debe al procedimiento que incluye el aspirado del líquido intra-articular. Este meta-análisis también examina el beneficio del ácido hialurónico de mayor peso molecular frente al de menor peso molecular. Pese a que dos estudios encuentran un beneficio importante con el de mayor peso molecular, el resultado es prácticamente nulo en otro estudio. Recientemente se han publicado otros estudios que no modifican las conclusiones previas. Un estudio con más de 200 pacientes investiga cinco inyecciones de ácido hialurónico frente a placebo. Se obtiene un beneficio discreto con ácido hialurónico observándose de nuevo una gran mejoría en el grupo placebo y sin diferencia en el consumo de analgésicos (24). Otro estudio ha comparado tres inyecciones de ácido hialurónico de alto peso molecular con hexacetónido de triamcinolona (25). Se excluyeron pacientes con sinovitis aguda o derrame articular de más de 10 ml. El ácido hialurónico resultó mejor a largo plazo aunque solo se programó estudio estadístico a partir de las 12 semanas. En este estudio el consumo de analgésicos es similar entre los dos grupos y no hay grupo placebo.

Este beneficio discreto del ácido hialurónico hay que considerarlo en el contexto de un procedimiento invasivo, reiterado, que requiere varias consultas médicas, generalmente en el contexto de atención especializada, y no exento de efectos secundarios que incluyen dolor en el procedimiento. Un reciente informe de evaluación de tecnología sanitaria ha concluido que el tratamiento con ácido hialurónico intra-articular es eficaz pero no coste-efectivo, hasta el punto de recomendar a las autoridades sanitarias su no financiación pública (26)

Desde el punto de vista de la posible selección de pacientes a los que administrar ácido hialurónico hay

que señalar que la mayoría de los estudios han excluido los pacientes con artrosis severa, y es razonable expresar la cautela de que posiblemente es precisamente a los pacientes con artrosis mas severa y que no han mejorado con tratamientos previos a los que se les está inyectando el ácido hialurónico en nuestro medio.

Desde el punto de vista estructural, los estudios con ácido hialurónico son limitados y artroscópicos y no hay datos que permitan clasificar al ácido hialurónico como medicación estructural para la artrosis, ni administrarlo con esta intención.

CONCLUSIONES

La glucosamina y el condroitin sulfato han demostrado eficacia en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla con buen perfil de seguridad. Sin embargo la aplicabilidad clínica de los resultados es cuestionable, hay que tener en cuenta que: el beneficio sintomático es discreto, los datos en pacientes similares a los de la práctica clínica habitual son limitados o negativos, y que la frecuencia de respuesta al placebo es alta.

La diacereína ha demostrado eficacia sintomática en artrosis de rodilla en un ensayo clínico, aunque la eficacia se puede considerar discreta y de cuestionable relevancia clínica. Los resultados de eficacia sintomática en artrosis de cadera son contradictorios.

No hay base para la utilización combinada de SYSADOA, ni para su utilización en situaciones diferentes a la artrosis de rodilla.

El beneficio clínico de la inyección de ácido hialurónico es, en el mejor de los casos, discreto. Es cuestionable que compense frente a la necesidad de realizar consultas e inyecciones intra-articulares reiteradas.

No hay suficiente base científica para la prescripción ni inyección de ningún fármaco como tratamiento modificador estructural en la artrosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis. A Systematic Quality asesment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469-1475.
3. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 14; 163(13):1514-1522.

4. Reginster JY et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-256.
5. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18):2113-2123.
6. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27(1):205-211.
7. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2002;41(3):279-284.
8. Mazieres B, Combe B, Phan Van A et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol* 2001;28(1):173-181.
9. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2339-2348.
10. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):529-536.
11. Dougados M, Nguyen M, Berdah L et al. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in osteoarthritis of the Hip. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2539-2547.
12. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 (Suppl A) :39-46.
13. 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(12):1145-1155.
14. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-1901.
15. Das A Jr, Hammad TA. Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(5):343-350.
16. Heintjes E, Berger MY, Bierma-Zeinstra SMA et al. Pharmacotherapy for patellofemoral pain syndrome (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
17. NIH Conference. Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, McAlindon T et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 2: Treatment Approaches. *Ann Intern Med* 2000;133(9):726-737.
18. Baker KR, Nelson ME, Felson DT et al. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2001;28(7):1655-1665.
19. Penninx BW, Messier SP, Rejeski WJ et al. Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2001;161(19):2309-2316.
20. Moore RA, Tramer MR, Carroll D et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316(7128):333-338.
21. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004;329: 324-326.
22. Mason L, Moore RA, Derry S et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328: 991-994.
23. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115-3121.
24. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004; 31(4):775-782.
25. Caborn D, Rush J, Lanzer W et al. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2004;31(2):333-343.
26. Medical Services Advisory Committee. Intra-articular viscosupplementation for treatment of osteoarthritis of the knee. Canberra: Medical Services Advisory Committee (MSAC). 2003. 88. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Accedido <http://www.msac.gov.au/> 25 de Agosto de 2004.