

Rev. Soc. Esp. Dolor
7: 485-496; 2006

Farmacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartrosis

E. Mongil¹, I. Sánchez¹, F. Torre², A. Callejo², A. Arizaga³.

INDICE

1. INTRODUCCION
2. SULFATO DE GLUCOSAMINA
3. CONDROITIN SULFATO
4. DIACEREINA
5. ACIDO HIALURONICO
6. OTROS FARMACOS
7. CONCLUSIONES

Mongil E., Sánchez I., Torre F., Callejo A., Arizaga A.

Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (Sysadoa)

SUMMARY

Arthrosis, or osteoarthritis (OA) is the most common disease of the musculoskeletal system, generates the largest medical expense and is the main cause for disability or invalidity of all the chronic diseases. Its incidence is around 11 % in the Spanish population, bearing an important medical expense. It is an arthropathy characterized by degeneration and loss of the articular cartilage. Pain and functional impotence are present, and can affect one or more joints. Nowadays the concept of the pathology of the disease has changed, giving more importance to the chondrocyte and the inflammatory response, looking for the possibility of acting pharmacologically on the chondrocyte, which would delay this degenerative process. Since the nineties there is an increasing interest in the so called chondroprotector or chondromodulating agents. They are known as SYSA-DOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis). Clinical trials carried out with these substances have demonstrated a moderate improvement in the OA's symptomatology, acting upon the slow onset symptoms.

The European Society of Rheumatology 2003 Recommendations state the efficacy of glucosamine, chondroitin sulphate, diacerein and hyaluronic acid for the treatment of the disease, being recommended to improve the symptoms and as possible modifiers in the progression of the cartilage structural damage. The aim of this article is to provide information regarding these drugs, their mechanism of action, indication, dose and route of administration.

Key words: osteoarthritis, SYSA-DOA, glucosamine sulphate, chondroitin sulphate, diacerein, hyaluronic acid

RESUMEN

La osteoartrosis (OA) es la enfermedad más frecuente del

¹ Residente del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

² Adjunto al Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

³ Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

Secretaría de Anestesiología y Reanimación
Hospital de Galdakao
Barrio Ibañeta s/n
48960 GALDAKAO (Bizkaia)
Tlf: 944007030
Fax: 944007079

Recibido: 29/05/2006
Aceptado: 10/05/2006

aparato locomotor, la que genera mayor gasto sanitario y la principal causa de incapacidad o invalidez de todas las enfermedades crónicas. Se estima una incidencia en la población española de un 11%, conllevando un importante gasto sanitario.

Es una artropatía que se caracteriza por la degeneración y pérdida del cartílago articular. Cursa con dolor e impotencia funcional y puede afectar a una o más articulaciones. Actualmente el concepto sobre la patogenia de la enfermedad se ha modificado, dando más importancia al condrocito y a la respuesta inflamatoria, buscando la posibilidad de actuar farmacológicamente sobre el condrocito, lo que retrasaría este proceso degenerativo.

Desde la década de los 90 existe un creciente interés por los llamados agentes condroprotectores o condromoduladores. Atendiendo se denominan: fármacos modificadores de síntomas de acción lenta SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis). Los ensayos clínicos realizados con estas sustancias han demostrado una mejoría moderada en la sintomatología de la OA, actuando sobre los síntomas con un comienzo de acción lento.

En las recomendaciones del tratamiento de la osteoartritis de la Sociedad Europea de Reumatología del 2003 se afirma la eficacia de la glucosamina, el condroitín sulfato, la diacereína y el ácido hialurónico en el tratamiento de la enfermedad, siendo recomendados para mejorar los síntomas y como posibles modificadores de la progresión del daño estructural del cartílago. El objetivo de este artículo es aportar información acerca de estos fármacos, sobre su mecanismo de acción, indicación, posología y formas de administración.

Palabras clave: osteoartritis, SYSADOA, sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereína, ácido hialurónico.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son el motivo de numerosas consultas tanto ambulatorias como hospitalarias (1). Se estima que en España entre un 10 y un 15% de las personas mayores de 15 años padecen enfermedades reumáticas, siendo la artrosis la de mayor incidencia. Además es la causa más común de dolor crónico, teniendo éste una prevalencia en la población española del 11% según los datos que reflejan el estudio "Pain in Europe" (2).

Es la artrosis u osteoartritis (OA) la enfermedad más frecuente del aparato locomotor, la que genera mayor gasto sanitario y la principal causante de incapacidad o invalidez de todas las enfermedades crónicas (3). Según un informe de la OMS del año 1.997 se catalogaba a la artrosis de rodilla como la cuarta causa de discapacidad en mujeres y la octava en hombres, atribuyendo un importantísimo coste anual a esta patología (4). En el año 1.993 se realizó en España una

cuantificación económica general del gasto inducido por la artrosis estimándose en un 4,5% del PIB (5,6).

La OA es una artropatía degenerativa que se caracteriza por la degeneración y pérdida del cartílago articular, se alteran las propiedades mecánicas del cartílago y del hueso subcondral (7). Cursa con dolor e impotencia funcional y puede afectar a una o más articulaciones. El dolor es el síntoma principal, presenta características mecánicas, nociceptivas, aparece con el movimiento y remite en reposo, también puede presentarse de forma nocturna. En fases avanzadas se puede observar la limitación a la movilidad y deformidad articular.

Los hallazgos radiológicos típicos son la disminución de la línea interarticular, la esclerosis subcondral, los osteofitos, los quistes subcondrales, el contorno alterado de los límites óseos y los cuerpos libres intraarticulares (8). Hay que tener en cuenta que no hay correlación entre los cambios en la radiología y los síntomas, tendiendo los criterios radiológicos a sobreestimar la incidencia de la artrosis. Por lo tanto, el diagnóstico es clínico, exploratorio y radiológico.

Como factores predisponentes destacan la edad, entre los 50 y 60 años ocurre el pico de máxima incidencia, el sexo, más prevalente en mujeres a partir de los 55 años, siendo antes ligeramente más frecuente en hombres, y la obesidad. También, en estudios realizados en gemelos, se ha encontrado un componente genético importante (9).

Las principales articulaciones afectadas son las rodillas, articulaciones interfalángicas distales y proximales, caderas y pequeñas articulaciones de la columna. La rodilla es la articulación que con más frecuencia se afecta, por sexos hay un ligero predominio de la artrosis de cadera en hombres y de rodilla y manos en mujeres (10). La prevalencias de artrosis asintomática en la población española se estima en un 43% (29,4% en hombres y 52,3% en mujeres). Según el estudio epidemiológico EPISER del año 2000, promovido por la Sociedad Española de Reumatología, la prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla en la población adulta española es del 10,2% (5,7% en hombres y 14,0% en mujeres) y la de manos del 6,2% (2,3% en hombres y 9,5% en mujeres) (11).

Los estudios de prevalencia radiológica de artrosis de manos señalan la afectación de la interfalángicas distales en el 75% de las mujeres con edades comprendidas entre 70 y 80 años, y artrosis grave de manos o pies en el 10-20% de las personas en la década de los 40 años. En necropsias de rodilla se han

encontrado erosiones cartilaginosa, reacción subcondral y osteofitos en el 60% de los varones y en el 70% de las mujeres fallecidas entre los 60 y 80 años de edad (12). Hay pocos estudios de incidencia de artrosis. Uno realizado en Estados Unidos sobre artrosis sintomática de rodilla y cadera estimó una incidencia de 200 por 100000 persona/año (13).

La OA se produce por una alteración inicial en el cartílago hialino, cartílago que favorece el desplazamiento de las superficies articulares y evita el rozamiento de las mismas. Carece de inervación, por lo que inicialmente no duele. El dolor, el síntoma principal de la artrosis, aparece cuando se alteran otras estructuras de la articulación como el hueso subcondral o la membrana sinovial (13).

Es un síndrome clínico-histopatológico desencadenado por diferentes mecanismos y cuya definición es fundamentalmente anatomopatológica: la desestructuración progresiva del cartílago acompañada de una respuesta reparadora ósea. En su conjunto estas modificaciones estructurales de la articulación quedan reflejadas en las imágenes radiológicas tan características de esta enfermedad. La artrosis afecta a toda la anatomía de la articulación donde se observa una inflamación casi continua intensificada durante los brotes.

El mayor conocimiento fisiopatológico de los cambios inmunológicos y enzimáticos que actúan en la artrosis han modificado el concepto de la patogenia de la enfermedad. Se ha pasado de una concepción exclusivamente mecanicista en la que las fibras de colágeno se rompían por efecto de las sobrecargas y se iniciaban así modificaciones fisicoquímicas en cascada que conducían al debilitamiento del tejido cartilaginoso, a otra biomecánica, en la que se atribuye una gran importancia al condrocito, que aumenta su actividad metabólica y su proliferación en un intento de reparar el cartílago. Además, la respuesta inflamatoria que ocurre en este proceso degenerativo es fundamental en la patogenia de la enfermedad.

Este mayor conocimiento de la enfermedad ha hecho que se renueve el interés por ella, viendo la posibilidad de actuar farmacológicamente sobre el condrocito, lo que retrasaría el proceso degenerativo.

Actualmente el tratamiento es sintomático, pretendiéndose el alivio del dolor, la educación del paciente y la mejora en la funcionalidad articular. Se realiza con diversas medidas dentro de un enfoque multidisciplinar, siendo cada vez más evidente que un tratamiento preventivo y una intervención temprana son muy importantes para la evolución posterior de la enfermedad (14).

Como tratamiento no farmacológico se incluyen las técnicas educacionales, las medidas higiénico dietéticas (disminución de peso, caminar), la terapia física ocupacional y diversos programas de ejercicios.

Entre los fármacos más frecuentemente utilizados para este proceso se incluyen el paracetamol, los AINEs y los opioides, tanto menores como mayores, estos últimos frecuentemente utilizados en su presentación transdérmica. También se utilizan analgésicos tópicos y la terapia intrarticular.

A su vez, dentro de las opciones terapéuticas, se encuentra el lavado articular y el tratamiento quirúrgico (15), cuyas indicaciones quedan fuera de los objetivos del presente artículo.

Desde el nuevo marco conceptual de la enfermedad, más biológico y dinámico, surge la posibilidad de que pueda evitarse o retrasarse el deterioro articular mediante la acción farmacológica sobre el cartílago. Se pasa por tanto de la idea fatalista de la enfermedad donde nada se podía hacer para detener su progreso y en la que sólo era posible un tratamiento sintomático, a una nueva concepción de la enfermedad no sólo teórica sino con unas nuevas armas terapéuticas.

Hay que entender a la osteoartrosis como entidad muy ligada a la actividad metabólica del condrocito y de su capacidad de regeneración, y donde existe la oportunidad terapéutica de mejorar su situación anabólica. Los factores externos influyen de un modo importante y diferente en cada persona con lo que para prevenir que el condrocito envejezca hay que disminuir el estrés articular y realizar una intervención terapéutica temprana.

Desde la década de los 90 existe un creciente interés por los llamados agentes condroprotectores o condromoduladores. Atendiendo a su forma de actuación se denominan: fármacos modificadores de síntomas de acción lenta **SYSADOA** (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

El American Collage of Rheumatology (16) y la European League Against Rheumatism (3) clasifican el tratamiento farmacológico utilizado en la osteoartrosis en dos grupos:

1. Fármacos que modifican la sintomatología: **SMOADS** (Symptom Modifying OsteArthritis Drugs).
 - a. Fármacos de acción rápida.
 - Analgésicos
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
 - Glucocorticoides intraarticulares
 - b. Fármacos de acción lenta **SYSADOA** (Sympto-

matic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis):

- **Precusores de la matriz cartilaginosa:** Glucosamina, Condroitín sulfato y ac. hialurónico.
- **Moduladores de las citoquinas:** Diacereína, Piasclidine y los Inhibidores de las metaloproteasas.

2. Fármacos modificadores de la enfermedad artrósica: (DMOADS) Disease Modifying Osteo-Arthritis Drugs. Actualmente no existe ningún fármaco al que se la haya reconocido capacidad para frenar la enfermedad artrósica.

Los ensayos clínicos realizados con estas sustancias demuestran que son eficaces en el tratamiento de la artrosis, su acción es similar a la de los AINEs, aunque su inicio de acción es más lento, si bien, son también menores los efectos secundarios y sus efectos se prolongan en el tiempo, incluso algunos meses después de la suspensión del tratamiento (17).

Que duda cabe que el control sintomático es prioritario en esta entidad, si bien, en el futuro tratamiento de la artrosis tienen que jugar un importante papel fármacos que prevengan y retrasen el progreso de la enfermedad. En las recomendaciones del tratamiento de la osteoartrosis de la Sociedad Europea de Reumatología del 2.003 se afirma la eficacia de la glucosamina, el condroitín sulfato, la diacereína y el ácido hialurónico en el tratamiento de la enfermedad, siendo recomendados para mejorar los síntomas y como posibles modificadores de la progresión del daño estructural del cartílago. El nivel de evidencia y su grado de recomendación se indican en la Tabla I.

El objetivo de este artículo es aportar información acerca de estos fármacos, sobre su mecanismo de acción, indicación, posología y formas de administración.

Tabla I. Nivel de evidencia y grado de recomendación. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003 (3).

Fármaco	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Glucosamina	1 A	A
Condroitín Sulfato	1 A	A
Diacereína	1 B	B
Ac. Hialurónico intraarticular	1 B	B

SULFATO DE GLUCOSAMINA

La glucosamina es un aminomonosacárido, pre-

cursor básico de la estructura de los glucosaminglucanos que forman la parte no celular del tejido conectivo del organismo. Este componente intercelular es el principal responsable de la función mecánica del cartílago.

A dosis de 1500 mg/24 h el sulfato glucosamina (SG) se absorbe rápidamente por vía oral y sus niveles plasmáticos aumentan treinta veces por encima de la línea de base. Se distribuye al compartimento extravascular y sus niveles permanecen elevados hasta la siguiente toma. Además la farmacocinética interindividual presenta una baja variabilidad. La evolución del nivel plasmático con una dosis de 3000 mg es comparativamente peor, por lo que no supone ventaja frente a la dosis de 1500 mg (18).

In vitro, la glucosamina tiene efectos anabólicos al acelerar la síntesis de ácido Hialurónico (AH) y prostaglandinas (PG), y este efecto no se debe sólo a su condición de precursor, sino que también parece aumentar la expresión génica destinada a la biosíntesis. Con determinadas concentraciones se ha observado que es capaz de disminuir la expresión de la iNOS y de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), en condrocitos animales (19,20). En preparaciones con células humanas, la N acetil glucosamina es capaz de disminuir la expresión de COX-2 e IL6 inducidas por IL-1 (21). También se ha constatado que es capaz de regular la transcripción de enzimas degradantes de la matriz extracelular (22). En la revisión bibliográfica de Ponce y Herrero-Beaumont se citan otros efectos como el bloqueo del factor de transcripción NFκB, que activa genes codificantes de proteínas y mediadores proinflamatorios como citosina, COX2 y algunas metaloproteasas que participan en la degradación del cartílago (23).

Desgraciadamente, los resultados de los estudios *in vitro* no se suelen corresponder con logros a nivel clínico. En el caso de la glucosamina, a parte de los factores habituales como la calidad de los estudios, se suma la existencia de diversas presentaciones moleculares en los preparados. Así se establecen distintos resultados para el clorhidrato de glucosamina y el sulfato de glucosamina, siendo los resultados más favorables para el SG.

En la revisión Cochrane de Towheed et al. (24) que incluye 2.570 pacientes, se seleccionan estudios prospectivos controlados, comparando glucosamina clorhidrato y sulfato de glucosamina con placebo o antiinflamatorios. Se realiza un análisis por subgrupos, que se expone en la Tabla II.

El primer apartado de la tabla se refiere a los estudios en general, el segundo, aquellos que han sido realizados con una adecuada ocultación de la aleato-



Tabla II. Representación del metaanálisis sobre glucosamina de Towheed para Cochrane. Dolor: medido por diversos métodos. DS: diferencias significativas. DNS: diferencias no significativas. GS. Sulfato de glucosamina. GH: clorhidrato de glucosamina.

	Dolor	WOMAC dolor	WOMAC rigidez	WOMAC función	WOMAC total	Lequesne	Lequesne RR
Todos los estudios							
GS/GH VS PLACEBO	DS	DNS	DNS	DNS	DNS		
GS VS PLACEBO						DS	DS
GS VS AINES	DS						
Estudios con ocultación de la asignación aleatoria explícita							
GS/GH VS PLACEBO	DNS	DNS	DNS	DNS	DNS		
GS VS PLACEBO						DS	DS
GS de laboratorios Rotta							
GS VS PLACEBO	DS	DNS	DNS	DNS	DS	DS	DS
GS de otros fabricantes							
GS VS PLACEBO	DNS	DNS	DNS	DNS			
GS/GH VS PLACEBO					DNS		

rización, validada para la evitación del sesgo de selección y el de confusión, la tercera analiza los estudios con el sulfato de glucosamina de los laboratorios Rotta y en la cuarta aquellos realizados con otras presentaciones.

Lo relevante del análisis de los datos es que la glucosamina se comporta como un fármaco eficaz siempre que se utiliza el índice de Lequesne. Si se valora la escala WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) parece que ya no lo es tanto (tanto el índice de Lequesne como la escala WOMAC, son escalas de valoración funcional de la osteoartritis). Otro detalle interesante es que no todos los estudios que evalúan el dolor medido por distintos métodos comparando la formulación de Rotta con placebo están provistos de una adecuada ocultación de la asignación en la aleatorización. El SG comparado con AINES parece tener igual efecto analgésico, aunque al analizar de forma conjunta estudios que utilizan distintas escalas de medida, y sin una adecuada ocultación de la aleatorización en todos los casos, quizá este dato no sea del todo confiable.

Richy F. et al (25), realizan un meta-análisis donde incluyen 15 ensayos clínicos que evalúan la eficacia estructural (medida por los cambios en el estrechamiento articular) y sintomática de glucosamina sulfato y condroitin sulfato en 1.775 pacientes con artrosis de rodilla. En el caso de la glucosamina se incluyeron 7 ensayos. El SG mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la

reducción del estrechamiento articular y en la mejoría de los síntomas, incluido el índice WOMAC.

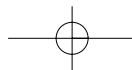
El SG ha demostrado enlentecer la progresión radiológica de la OA de rodilla en dos estudios de tres años de duración (26,27). Presenta un inicio de acción analgésica lento, con mejoría de la función tras 2-3 semanas de tratamiento, que persiste durante 2 a 6 meses tras cesar en su administración (23). Respecto al perfil de seguridad este es aceptable, los acontecimientos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (dolor epigástrico, náuseas, diarrea), prurito, reacciones cutáneas y cefaleas.

El sulfato de glucosamina es un fármaco con cierta evidencia de eficacia sobre la osteoartritis, el nivel de evidencia es I y el de recomendación A. Dos estudios de elevada a calidad avalan el retraso radiológico de la enfermedad y un buen perfil de seguridad. La posología recomendada es de 1500mg al día, disuelto en agua y preferentemente antes de las comidas. La presentación comercial es en sobres de 1500 mg.

CONDROITIN SULFATO

El condroitin sulfato (CS) es un polisacárido lineal formado por repeticiones de disacáridos compuestos de un amino azúcar y un ácido urónico, es decir, es un componente de la familia de los glucosaminoglucanos (GAG). En el caso concreto del CS estos azúcares son la N-acetil-glucosamina y ácido





glucurónico, que se pueden repetir hasta 250 veces, unidos en sus carbonos 4 y 6 a grupos sulfato. Esta estructura presenta multitud de cargas negativas en su superficie, que se repelen unas a otras atrayendo agua y cationes haciendo que la molécula se expanda ocupando un gran volumen. Estos complejos se unen a una proteína central dando lugar a un proteoglucano, que a su vez se unirá por otra proteína a otro GAG, el ácido hialurónico, de 50000 repeticiones, dando lugar a una estructura hidratada más grande que una bacteria que se presenta en la matriz extracelular del tejido conectivo. Las funciones de esta materia son múltiples, por un lado sirve de vehículo para nutrientes, hormonas y factores de crecimiento, y por otro, tiene una importante función mecánica. La repulsión que existe entre sus cargas negativas hace que recupere su volumen e hidratación después de la compresión, siendo un relleno perfecto para las estructuras de soporte antigravitatorio del organismo (28,29).

En estudios farmacocinéticos se ha visto que tanto con la dosis de 800 mg al día como con la de 400 mg en dos tomas diarias se consiguen niveles plasmáticos significativos, acumulándose a las 36 horas en intestino, cartílago y líquido sinovial de ratas y perros. En humano se observan en cinco días aumentos significativos del peso molecular y concentración del ácido hialurónico en líquido sinovial de pacientes con OA (30).

En un metanálisis que incluyó 372 pacientes de siete estudios, los resultados basados en el índice de Lequesne y el EVA indican que el CS por vía oral podría ser de cierta utilidad en el tratamiento sintomático de la OA, aunque se admite que el tratamiento se combinaba con analgésicos y AINES, con lo que los resultados pueden no ser del todo fiables (31).

En 2004 se realiza otro estudio en el que se administran 800 mg durante dos períodos de tres meses a lo largo de un año. En este estudio que incluyó a 120 pacientes se observó una reducción del índice de Lequesne del 36% contra un 23% en el grupo placebo, también se apreció una disminución del espacio femorotibial que no se comprobó en el grupo placebo. Describen haber apreciado un efecto residual del CS tras la suspensión del tratamiento (32).

La presentación es en cápsulas de 400 mg y la forma de administración es de 800-1200 mg durante 3 meses, seguido de periodos de descanso de 2 meses.

DIACEREÍNA

La diacereína es un compuesto heterocíclico con estructura antraquinónica de bajo peso molecular, el

5,5 Bis (acetiloxido)-9, 10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico. Tiene una actividad modificadora de los síntomas de la osteoartritis, a través de su metabolito activo, la reína, que actúa como un inhibidor de la Interleukina-1. La reína se encontró en plantas del género Cassia y tiene una moderada actividad antiinflamatoria y analgésica, junto con un débil efecto laxante (33).

La diacereína se muestra como inhibidora, tanto in vivo como in vitro, de la producción y actividad de la IL-1 y de la secreción de metaloproteasas, sin afectar a la síntesis de las prostaglandinas (34-37). También se ha objetivado la reducción de la expresión de la enzima colagenasa que produce degradación del cartílago articular, disminución de la actividad fibrinolítica en el líquido sinovial y en los fibroblastos sinoviales, disminución de la producción de anión superóxido, y otras acciones involucradas en la compleja fisiopatología de la artrosis (38, 34, 39-41).

La diacereína no afecta a la síntesis de prostaglandinas, al contrario que los AINES, con lo que se ha objetivado una ausencia de lesión renal (42) y de la mucosa gástrica (43).

Respecto a la farmacocinética la diacereína, tras su administración oral, se metaboliza completamente en reína, su metabolito activo, antes de alcanzar la circulación sistémica. 100 mg de diacereína contienen 77,2 mg de reína. Un 80% de la reína es metabolizada en el hígado en dos metabolitos y tanto el 20% de reína libre como los 2 metabolitos (60% glucuronido reína, 20% sulfato reína) son eliminados por vía renal (44).

La reína tiene una vida media de 5 a 7 horas. Presenta una buena biodisponibilidad y absorción, que se incrementa en un 24% con las comidas (13). Se une en un 99% a las proteínas del plasma y no se conocen interacciones con otros fármacos salvo una disminución de su absorción al asociarse con antiácidos (45).

No se han objetivado cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en pacientes ancianos o hepatópatas, por lo que en cirrosis o hepatopatías leves o moderadas no es necesario modificar la posología (46). En cambio, en pacientes con insuficiencia renal (ClCr < 40-50 ml/min) se recomienda una disminución en la dosis del 50%, aunque no está relacionada la acumulación de reína con el ClCr, por lo que la dosificación debe adaptarse a la tolerabilidad y al beneficio clínico.

La reína alcanza el líquido sinovial a unas concentraciones parecidas a las del plasma (1-10 $\mu\text{mol/l}$), siendo estas concentraciones suficientes para que se produzca el inicio de la inhibición de la IL-1 (45).



La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados. En el ensayo clínico EHODIAH (47) se objetivó que el efecto secundario más frecuente es la diarrea (46% en el grupo tratado con diacereína y 12% en el control). Esta diarrea fue de intensidad leve o moderada y ocasionó una interrupción del 12% de los tratamientos con diacereína. Este efecto adverso se presenta principalmente al inicio del tratamiento siendo posteriormente cada vez menos frecuente, por lo que se recomienda empezar con la mitad de la dosis (50 mg) y a partir de la segunda semana continuar con la dosis plena (100 mg) (13). El segundo efecto adverso más frecuente es el cambio de color de la orina, adquiriendo ésta un tinte amarillo-marrón relacionado con la estructura de la molécula, pero que careció de importancia clínica. Prurito, exantema y eccema fueron otros efectos secundarios, pero de considerable menor frecuencia e intensidad.

Hay estudios que han objetivado un efecto laxante de la diacereína asociado a diarrea o heces blandas que se presenta en un 20-30% después de las primeras dosis. Este efecto parece estar relacionado con la estructura química del fármaco y su degradación bacteriana en el colon (45).

Respecto a ensayos clínicos con diacereína en osteoartritis, en la literatura se encuentran numerosos estudios comparando la diacereína con placebo, con AINEs o incluso con otros fármacos condromoduladores de acción lenta. En el metaanálisis realizado por Fidefix dentro del grupo de estudio del dolor músculo esquelético de la Cochrane (48) que incluía a 1.228 pacientes, aparece una diferencia estadísticamente significativa a favor de la diacereína en cuanto al dolor y a la escala analógica visual (EVA), aunque la heterogeneidad de algunos de los diferentes estudios incluidos debe tenerse en cuenta.

Nguen M et al comparando la diacereína con AINEs no encontró diferencias significativas entre ambos (49). En el estudio se objetivó que el efecto beneficioso de la diacereína se observa a partir del primer mes de tratamiento siendo necesario administrarla ininterrumpidamente hasta conseguir la analgesia.

Así mismo, la diacereína ha sido comparada con otros fármacos condromoduladores, no encontrándose diferencias entre ambos. Es el caso del estudio de Chantre (50) en el que se evaluaba artrosis de rodilla y cadera durante cuatro meses y el estudio de Pham (51) que evaluó artrosis de rodillas durante un año.

En resumen, se puede concluir que los estudios muestran un moderado efecto beneficioso de la diacereína en los signos y síntomas de la osteoartritis,

apareciendo esos efectos a partir de la cuarta semana de inicio del tratamiento, ya que modifica significativamente la estructura de las articulaciones con osteoartritis en comparación con placebo. Se necesitarán más estudios para ver su efectividad a más largo plazo y donde se puedan comparar sus resultados de forma más homogénea, para comprobar realmente su seguridad y efectividad y la reducción del daño estructural en la osteoartritis.

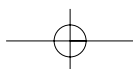
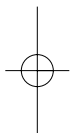
La posología es de 100 mg al día, se presenta en cápsulas de 50 mg. No obstante, para favorecer la tolerancia del preparado (posible aparición de heces blandas), puede iniciarse el tratamiento con una cápsula de 50 mg durante la primera semana para continuar con 2 cápsulas las siguientes semanas.

ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico (AH) es una glucosaminglicano lineal de longitud variable que es parte estructural de la pars amorfa de la matriz extracelular del tejido conectivo, siendo especialmente relevante en el cartílago y el líquido sinovial, a los que confiere sus propiedades viscoelásticas, contribuyendo a la homeostasis articular (52). Está constituido por una única cadena de un disacárido formado a su vez por n-acetil-glucosamina y ácido glucurónico, que se repite n veces para formar moléculas de diversos pesos moleculares. Se ha observado que en el curso patológico de la OA disminuyen tanto la concentración como el peso de las moléculas de AH en el líquido sinovial (53), y este concepto es la base teórica para la utilización terapéutica del AH en forma de infiltraciones intrarticulares en un intento de restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial.

El objetivo de este tratamiento sería tanto la atenuación del dolor y de la impotencia funcional como la restauración de la homeostasis articular. Se piensa que a corto plazo el efecto terapéutico se debe a las características físicas del fármaco. A largo plazo la recuperación de la movilidad, favorecida por la disminución del dolor, promovería una serie de acontecimientos que restaurarían el flujo trans-sinovial, con lo que la articulación recuperaría su metabolismo normal y el líquido sinovial sus propiedades reológicas (54).

Para la infiltración del AH es necesario seguir una serie de normas. Se deben aplicar las normas de asepsia propias de todo procedimiento invasivo, drenar el derrame articular si lo hubiera y dejar la articulación en reposo 48 horas tras la punción. Si hubiera un pro-



ceso inflamatorio concomitante a que proceder a su control antes de la inyección.

Actualmente están disponibles diversos preparados de AH se diferencian fundamentalmente en el peso molecular y en su naturaleza (obtenido por biotecnología o de origen animal). Así se distinguen preparados de alto peso molecular, representados por hylano G-F, que son moléculas de hialurónico entrecruzadas y preparados de bajo peso molecular.

La eficacia y seguridad de las infiltraciones con AH ha sido ampliamente testada, arrojando un alto grado de controversia. Modawal y cols. (55) realizaron un metanálisis en el que seleccionaron 9 ensayos clínicos tras búsqueda sistemática de estudios randomizados, a doble ciego, controlados por placebo con ácido hialurónico para el tratamiento del dolor en la gonartrosis. Su objetivo fue analizar en conjunto aquellos ensayos donde se hubiera medido el EVA, para evaluar la eficacia del AH sobre el dolor. Concluyeron que la viscosuplementación provee de un control moderado del dolor en la gonartrosis en las semanas 5 a 7 y 8 a 10 tras la última infiltración, pero no de la 15 a la 22 ni en la primera. Los estudios con hylan GF20 (AH estabilizado de origen no animal) obtuvieron mejores resultados que aquellos con hialuronato en las semanas 5 a 7 y 8 a 12, pero tanto el número como la calidad de los estudios no hacían confiable este dato.

Arrich y cols (56) realizaron otro metaanálisis, en el que compararon ensayos controlados randomizados que evaluaran el dolor en reposo, durante el movimiento, función articular y efectos adversos. No observaron en conjunto ningún beneficio significativo en el dolor en reposo ni mejora en la función articular, tan solo una mejoría muy limitada para el dolor al movimiento además de una alta tasa de efectos adversos, en su mayor parte dolor transitorio en el lugar de punción.

Se han sucedido diversos estudios y metanálisis (57) que se contradicen en cuanto a la eficacia global del AH, como a la comparativa entre los distintos tipos de moléculas. La revisión Cochrane (58) incluye 63 ensayos aleatorizados controlados, a simple o doble ciego, comparados con placebo, AINES e infiltraciones con corticosteroides, con un período de observación de un año. La calidad media de los estudios fue de 3 sobre 5. El análisis se refirió a cada preparado por separado, y los autores insisten en la utilidad práctica de esta guía a la hora de trabajar con uno de ellos en concreto. Aluden que la eficacia en general del AH es difícil de valorar ya que se observan resultados diferentes con las distintas moléculas respecto a distintas variables en distintos momentos, con lo que podrían no ser del todo comparables. También recomiendan cautela a la hora de comparar la efi-

Tabla III. Presentaciones comerciales, posología y origen del ácido hialurónico. (PM) peso molecular, (D) daltons.

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	POSOLOGIA	ORIGEN PM
ADANT, (Hialuronato sódico)	Jeringa 25 mg/2.5ml	5 inyecciones, una semanal	Biotecnología, (Streptococcus) PM: 700000 D
DUROLANE, (Ac. Hialurónico estabilizado)	Jeringa 60 mg/3 ml	1 inyección única	Biosintético, NASHA, purificado, estabilizado
SUPLASYN, (hialuronato sódico)	Jeringa 20mg/2ml	3-5 inyecciones	Biotecnología (Streptococcus sp) PM: 730000 D
OSTENIL, (hialuronato sódico)	Jeringa 20mg/2ml	3-5 inyecciones	Biotecnología (Streptococcus)
HYALGAN, (hialuronato sódico)	Jeringa 20mg/2ml	3-5 inyecciones	Origen animal, cresta de gallo PM: 730000 D
ORTHOVISC, (hialuronato sódico)	Jeringa 30mg/2ml	3 inyecciones	Origen animal, aves PM: 1100000 D
SYNVISC, (hylano G-F 20)	Jeringa 16mg/2ml	3 inyecciones	Origen animal, aves PM: 6000000 D MAYOR PM

cacia de los distintos compuestos entre si, ya que hay pocos estudios a este respecto. En general creen que el análisis aunado de los estudios contra placebo da consistencia a este tipo de tratamiento, en cuanto al dolor, la recuperación de la función y la valoración global del paciente, con especial trascendencia entre las semanas 5 y 13 tras la última infiltración. Respecto a los AINES tendría un efecto similar y frente a los corticoides infiltrados presentaría un efecto más duradero.

Los efectos adversos suelen ser de poca importancia clínica, en su mayoría dolor e inflamación en el lugar de punción, aunque en algunos casos pueden llevar a la suspensión del tratamiento.

Existen varias presentaciones comerciales con diferentes pautas de administración, en número de 3 a 5, con una frecuencia semanal, la concentración es de 10 mg/ml. También existe una preparación de AH estabilizado mediante tecnología NASHA, de mayor concentración (20mg/ml), con una vida media intraarticular de 4 semanas y administración única (59), Tabla III.

OTROS FARMACOS

Existen una serie de fármacos a los que se les atribuyen propiedades modificadoras de la sintomatología de la osteoartrosis, entre ellos se encuentran:

1. Piascledine®

Se obtiene de extractos no saponificables del aguacate y la soja. Los estudios iniciales provienen de Francia, donde se encuentra comercializado. Ensayos *in vitro* le otorgan propiedades inhibitorias sobre la IL-1 y estimulador de la síntesis de colágeno. En un ensayo randomizado, doble ciego controlado con placebo y multicéntrico, que incluyó a 163 pacientes, el piascledine no demostró una mejoría estructural de la OA de cadera frente a placebo (60). Sin embargo se observó que el piascledine reduce significativamente la progresión en la pérdida de espacio de la cadera en comparación con placebo en aquellos pacientes con OA avanzada. Estos resultados sugieren que el fármaco puede tener un cierto efecto estructural en la OA pero requiere la confirmación con otros estudios.

Se comercializa en cápsulas de 300 mg y la posología es de una cápsula al día durante 6 meses.

2. Tetraciclinas

La minociclina y la doxiciclina, tienen otros efectos biológicos independientes de su acción antibacteriana. Entre estos se encuentran la inhibición de la actividad de las metaloproteasas (MMP), inhiben la resorción ósea, la angiogénesis y la degradación de la matriz del cartílago (61, 62). La administración de doxiciclina profiláctica en modelos caninos de osteoartritis, ha mostrado reducción de la degeneración del cartílago (63). A pesar de estos estudios bioquímicos y experimentales que demuestran la acción de las tetraciclinas sobre el cartílago articular no existen estudios controlados en humanos para realizar un análisis de evidencia y recomendación en humanos.

3. Antioxidantes

Los radicales libres de oxígeno, pueden mediar o aumentar el daño tisular en la articulación osteoartrosica por varios mecanismos como el aumento de la presión intraarticular, la inflamación y el aumento de la actividad metabólica. La vitamina C es un antioxidante y un elemento esencial para la síntesis de colágeno tipo II. El consumo de antioxidantes, especialmente de vitamina C, beta carotenos y vitamina E, protegen contra la progresión de la OA, aunque no tienen efecto sobre su incidencia. Dosis de 150 mg de vitamina C disminuyen el dolor, reducen el riesgo de pérdida de cartílago y progresión de la enfermedad (64). Se necesitan más estudios para su recomendación.

CONCLUSIONES

El término “fármacos modificadores de síntomas de acción lenta” SYSADOA se propuso en 1994 en un comité de la ILAR (Internacional League of Associations for Rheumatology) para proporcionar una metodología de estudio y clasificación de estos fármacos (65). Se introdujo también el adjetivo “sintomático” frente al de “condroprotectores” ya que en los diferentes estudios se obtiene una mejoría de los síntomas de la OA pero queda en entredicho el efecto condroprotector o modulador de estructuras como el cartílago.

En los estudios realizados a largo plazo, de 2 ó 3 años de duración (26, 41, 60), los resultados obtenidos acerca de la sintomatología y de los cambios estructurales de las articulaciones no se correlacionan. Así los

pacientes que disminuían la intensidad del dolor, no lo hacían en la progresión de la OA y viceversa.

Como conclusiones decir que por el momento no hay un fármaco que haya demostrado modificar la enfermedad artrósica. La relación existente entre los cambios estructurales y el dolor, la funcionalidad o la evolución de la enfermedad, no se conoce todavía.

La glucosamina, condroitin sulfato, diacereína y ácido hialurónico actúan sobre los síntomas de la OA con un comienzo de acción lento, han demostrado una mejoría moderada en la sintomatología de la OA.

CORRESPONDENCIA:
Eduardo Mongil Escudero.
Hospital de Galdakao.
Barrio Labeaga s/n.
48960 Galdakao. Bizcaya
E-mail: edmongil@kaixo.com

BIBLIOGRAFIA

- Balint G, Szebenyi B. Diagnosis of osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52(Suppl 3):1-13.
- Fricke J. "Pain in Europe". Encuesta europea del dolor. En: Manual SED sobre epidemiología del dolor en España. La Coruña: edit. de la SED; 2005, 25-45.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M 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 Therapeutics Trials (ES-CISIT): *Ann Rheum* 2003; 62:1145-55.
- Murray CJL, López AD. The global burden of disease. Geneva: World Health Organisation. 1997.
- Paulino J, Miranda MD, Cuadra JL. Epidemiología y morbilidad de la artrosis. *Dolor* 1999; 14: 77-81.
- Battle-Gualda E, Vega C, Ivona J, Pascual E. Las enfermedades del aparato locomotor en España. Magnitud y recursos humanos especializados. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 91-105.
- Benito Ruiz P, Monfort Faure J. Etiopatogenia, clasificación y epidemiología de la artrosis. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid, edit Panamericana 2000; 463-75.
- Martín A, Cano JF. Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica. Madrid, edit. Harcourt-Brace. 1999;1128-52.
- Holderbaum D, Haqqi TM, Moskowitz RW. Genetics and osteoarthritis: exposing the iceberg. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-40.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Revisión Artrosis. Panorama actual de medicamento 2000; 238. <http://www.portalfarma.com>
- Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*; 2002, 41(1):88-95.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rehin on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritis synovium and chondrocytes. *J Rheumatol* 1998; 25: 753-62.
- Acosta A, Rodríguez de la Serna A. Diacereína. Nuevo enfoque terapéutico en osteoartrosis. *Dolor* 2004; 19:221-6.
- Rodríguez de la Serna A. Actualidad en el tratamiento farmacológico de la artrosis. *Dolor* 1999; 14:103-109.
- Morgado I, Pérez AC, Moguel M, Pérez-Bustamante FJ, Torres LM. Guía de manejo clínico de la artrosis de cadera y rodilla. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 289-302.
- 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): 1905-15
- Lequesne M, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 221(S 41): 65-71.
- Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacovelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine in man. *Osteoarthritis & Cartilage*; 2005;13(12):1041-1049.
- Chan PS, Caron JP, Rosa GJ, Orth MW. Glucosamine and Chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandine E2 in articular cartilage explants. *Osteoarthritis & Cartilage*; 2005;13(5):387-94.
- Neil KM, Orth MW, Coussens PM, Chan PS, Caron JP. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin 1beta. *American Journal of Veterinary Research*. 2005; 66(11):1861-9
- Shikhman AR, Kuhn K, Alaaeddine N, Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1beta-mediated activation of human chondrocytes. *Journal of immunology*; 2001;166(8) 5155-5160.
- Chan PS, Caron JP, Orth MW. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation on proteolytic

- enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants. *American Journal of Veterinary Research*; 2005;66(11):1870-6.
23. Ponce Vargas A, Herrero-Beaumont G. Sulfato de glucosamina en el tratamiento de la osteoartrosis. *Dolor* 2004;19:27-36
 24. Towheed, TE, Maxwell, L, Anastassiades, TP, Shea B., Houpt J., Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 25. Richy F, Bruyere O, Etghen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and Symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch intern Med*. 2003; 163(13):1514-1522
 26. Reginster JY, deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-56.
 27. Pavelka K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek G, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate delays progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113-2123
 28. I. Moller, G. Martinez, J. Verges. Condroitín sulfato. *DOLOR* 2004 ;19 :141-150.
 29. Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzeinmiettelforschung* 1995; 45(8):918-925.
 30. Rubio-Terres C, Moller Parera I, Campeny ET, Verges Milano J. Pharmacoeconomic análisis of artrosis treatment with chondroitin sulfate in comparison to NSAIDs. *Atencion farmaceutica* 2004;6(1):15-27.
 31. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthrosis. *Journal of Rheumatology* 2000; 27(1): 205-211.
 32. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, De Vathairell F, Piperno M, Mailleux E, Fiovaranti A, Matoso L, Vignon E. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: A one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12(4):269-276.
 33. Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997; 53(1):98-106
 34. Boittin M, Redini F, Loyau G, et al. Effect of diacerein (ART 50) on matrix synthesis and collagenase secretion by cultured rabbit joint chondrocytes. *Revue du Rhumatisme* 1993;60:68S-76S.
 35. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:19-23.
 36. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:753-62.
 37. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Martel-Pelletier J. Diacerein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:2417-24.
 38. Berdah L, Bono I, BodiniercMC, et al. Effects du metabolite actif de la diacerein sur la production d'IL1B par les monocytes humains en culture. *Revue du Rhumatisme* 1993;15;60(10):678.
 39. Cruz TF, Tang J, Pujol J-P. Mechanisms involved in diacerein inhibition of collagenase expression. *Revue du Praticien* 1996;(S 6):S15-9.
 40. Del Rosso M, Fibbi G, Magnelli L, et al. Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic chondrocytes by diacetylrhein. *Internal Journal of Tissue Reactions* 1990;12 (2):91-100.
 41. Mian M, Brunelleschi S, Tarli S, et al. Rhein: an anthraquinone that modulates superoxide anion production from human neutrophils. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1987;39:845-7.
 42. La Villa G, Marra F, Laffi G, et al. Effects of rhein on renal arachidonic acid metabolism and renal function in patients with congestive heart failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37:1-5.
 43. Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, et al. Endoscopic evaluation of diacetylrhein-induced gastric mucosal lesions. *Current Therapeutic Research* 1991;;49:10-5.
 44. Uchino K, Yamamura Y, et al. Determination of rhein and its conjugates in urine by HPLC. *J Chromatogr* 1986;380:462-7.
 45. Nicolas P, Tod M, et al. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:347-59.
 46. Pacifi GM, Viani A, et al. Conjugation pathways in liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:427-35.
 47. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B., Vignon E, Lequesne M. EHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44(11):2539-47.
 48. Fidelix, TSA. Soares, BGDO. Trevisani, VF M. Diacerein for osteoarthritis. [Systematic Review] *Cochra-*

- ne Musculoskeletal Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006.
49. Nguven M, Dougados M, Berdahl M, et al. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994;37:529-36.
 50. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and Tolerance of Harpagophytum Procumbens versus Diacerhein in Treatment of Osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000;7:177-183.
 51. Pham T, Heijde DV, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, et al. Outcome Variables for Osteoarthritis Clinical Trials: The OMERACT-OARSI Set of Responder Criteria. *Journal of Rheumatology* 2003;30:1648-54.
 52. Laurent Tc, Fraser Jr. Hyaluronan. *FASEB J*.1992;6:2397-404
 53. Balazs, Watson, Duff, Roseman. Hyaluronic acid in sinovial fluid. I. Molecular parameters fo hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum.* 1967;10:357-76
 54. Adams; Atkinsons; Lussiers; et al .The role of viscosupplementation with hylan GF-20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing Hylan GF-20 alone, hylan GF-20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) and NSAIDS alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3: 213-25.
 55. Modawal, Arvind et al. Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *The Journal of Family Practice* 2005; 54(9):758-767.
 56. Arrich, Jasmin et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of the osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association.* 2005; 172(8):1039-1043.
 57. Lo, Grace H, et al. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of Knee Osteoarthritic: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 290 (23): 3115-21.
 58. Bellamy, N. Campbell, J. Robinson, V. Gee, T. Bourne, R. Wells, G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. [Systematic Review] *Cochrane Musculoskeletal Group Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1, 2006.
 59. M.J. Rodriguez. Nueva generación de ácido hialurónico: experiencias y uso clínico. *DOLOR* 2005; 20:5-12.
 60. M. Lequesne, E Maheu, C Cadet, RL Dreiser. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in oosteoarthritis of the hip. *Arthritis Care & Research* 2002 ;47 (1) : 50-58.
 61. Uitto VJ, Firth JD, Nip L, Golub LM. Doxycycline and chemically modified tetracyclines inhibit gelatinase A (MMP-2) gene expression in human skin keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 732: 140-151
 62. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, et al. A novel mechanism of action of tetracyclines : effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14014-19.
 63. Yu LP, Smith GN, Brandt KD, Myers SL, et al. Reduction of te severity of canine osteoarthritis by profilacticc treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1150-55.
 64. Mc Alindon TE, Jacques P, Zhang Y,Hannan MT, et al. Do antioxidant micronutrients project against the development and progresión of knee osteoarthritis?. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 648-656.
 65. Lequesne M. Symtomatic slow acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev. Rheum* 1994; 61: 69-73.