

# Osteoartritis: Actualización en manejo

Reinaldo Badillo A,<sup>1</sup> Omar Yecid Lizarazo H<sup>2</sup>

La osteoartritis, caracterizada por una pérdida progresiva del cartílago, es la enfermedad articular más frecuente en la población adulta y una causa importante de morbilidad e incapacidad física. Su curso es lento y progresivo, siendo el dolor mecánico la manifestación más común. El manejo óptimo de la osteoartritis requiere de medidas no farmacológicas, farmacológicas e intervenciones quirúrgicas en casos avanzados. La educación, el control de los factores de riesgo, la terapia física, la abolición de actividades de soporte, y el uso de bastones, muletas y caminadores, son fundamentales en el manejo de esta enfermedad. El acetaminofeno es la droga de primera elección. Los antiinflamatorios se recomiendan si no hay respuesta. La glucosamina y el condroitin sulfato, aparentemente tienen efectos sobre los síntomas en algunos pacientes, y la glucosamina puede modificar la estructura articular. El reemplazo quirúrgico es el tratamiento recomendado en caso de pacientes refractarios al tratamiento convencional **SaludUIS 2007; 39:23-29**

**Palabras clave:** Osteoartritis, artrosis, enfermedad articular degenerativa

Osteoarthritis, characterized by a progressive loss of the cartilage, is the arthritis more frequent in the adult population and an important cause of physical incapacity. Its course is slow and progressive, being the mechanical pain the most common manifestation. Optimum management of the osteoarthritis requires pharmacological, not pharmacological measures and surgical interventions in cases advanced. Education, control of the factors of risk, physical therapy, backup activities abolition, and use of canes; are basic in the management of this illness. Acetaminophen is the drug of first election. Non steroidal anti-inflammatory drugs are recommended if there is not answer. Glucosamine and chondroitin sulfate, apparently have effects on the symptoms in some patients, and glucosamine can modify the articular structure. Replace surgical is the processing recommended in case of patient refractory at conventional treatment **SaludUIS 2007; 39:23-29**

**Key words:** Osteoarthritis, arthrosis, degenerative articular diseases

---

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es un grupo de condiciones, que a través de una vía patológica común, conducen a la pérdida progresiva del cartílago y a cambios reactivos en los demás tejidos articulares. Resulta de la asociación de diferentes eventos mecánicos y biológicos, que desestabilizan el ajuste normal de la degradación y la síntesis de los condrocitos, la matriz extracelular y el hueso subcondral. Los cambios morfológicos, bioquímicos, moleculares, y biomecánicos de las células y de la matriz, conducen a la fibrilación, ulceración y pérdida de cartílago articular, con la siguiente esclerosis del hueso subcondral.<sup>1</sup>

En la mayoría de los casos la degeneración del cartílago ocurre en ausencia de una causa identificable; pero, la

edad avanzada, la carga articular excesiva, la obesidad, diversas enfermedades metabólicas, traumas y factores ocupacionales y mecánicos, aumentan el riesgo. En años recientes el progreso médico especialmente en el área de la bioquímica del cartílago y el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que determinan el daño articular en la OA, han llevado a tener una mejor aproximación terapéutica para esta común enfermedad.

## EPIDEMIOLOGÍA

Es la enfermedad articular más frecuente en la población adulta, causando importante morbilidad y discapacidad, particularmente en las personas mayores. Cerca de 21 millones de personas tienen OA en los Estados Unidos.<sup>2</sup> Es rara antes de los 45 años de edad, pero a los 65 la mitad de las personas tienen evidencias radiológicas de OA; después de los 75 años los cambios radiológicos se observan en el 80%. Las mujeres perimenopáusicas y mayores, son más propensas que los hombres a desarrollar OA de rodillas, cadera y manos. En la cohorte de Framingham, las mujeres con edad media de 70 años, desarrollaron OA radiográfica de rodillas, a una tasa de 2% por año; y, OA sintomática de rodillas a una tasa de 1% por año; mientras que estas cifras en hombres eran 1,4 y 0,7 %, respectivamente.<sup>3</sup> La tercera encuesta

---

<sup>1</sup> Internista. Reumatólogo. Profesor asociado Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander (UIS).

<sup>2</sup> Internista UIS Residente Gastroenterología Hospital Militar Central Bogotá

**Correspondencia:** Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Santander. Carrera 33 No. 28-126 Piso 10. Bucaramanga, Colombia. E-mail: reybadillo@hotmail.com.

**Recibido:** Octubre 27 2006 **Aceptado:** febrero 28 2007

nacional de salud y nutrición de Estados Unidos (NHANES III), de una muestra de adultos mayores de 60 años, muestra que el 58% de esta población tiene nódulos de Heberden, 29,9% nódulos de Bouchard y 18,2% deformidades en la primera articulación carpo-metacarpiana. Los síntomas generales de OA de mano se presentan en el 8% de los afectados (2,9 millones de personas).<sup>4</sup>

Es ampliamente conocida la capacidad de esta enfermedad de interferir en la calidad de vida y en el desempeño diario de los pacientes.<sup>5</sup> La OA es la segunda causa de discapacidad entre los pacientes ancianos.<sup>6</sup> Según la OMS la OA de rodillas es la cuarta causa de incapacidad en mujeres y la octava en hombres. Además de la morbilidad y la incapacidad física que conlleva, esta enfermedad es una frecuente razón de utilización de servicios de salud en mayores de 65 años y la causa más común de reemplazo articular.

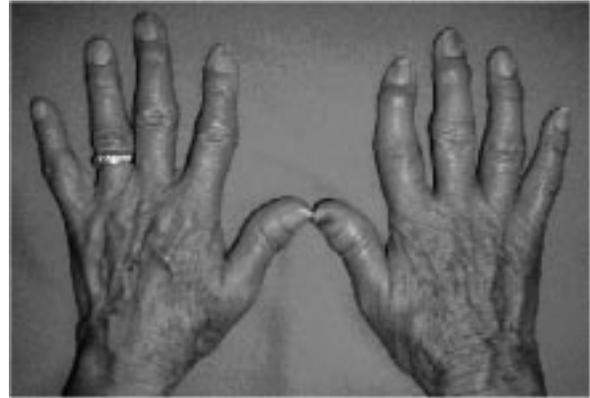
### HALLAZGOS CLÍNICOS

La OA es una enfermedad localizada en las articulaciones, sin manifestaciones sistémicas. El curso es lento y progresivo. El síntoma cardinal es el dolor con el uso de la articulación comprometida; al progresar la enfermedad el dolor se presenta con el movimiento mínimo y aun en reposo. Debido a el alto predominio de cambios radiográficos de OA en individuos asintomáticos, es importante asegurarse de que el dolor en un paciente con evidencia radiográfica de OA, no es debido a alguna otra causa, como reumatismo de tejidos blandos, radiculopatía, neuropatía por compresión, enfermedad vascular o a otros tipos de artritis.

En el examen físico se puede encontrar engrosamiento de la articulación afectada, con presencia de crepitaciones gruesas en articulaciones grandes como las rodillas. Los pacientes pueden desarrollar deformidad en valgo de la rodilla, debido a la pérdida de cartílago en el compartimiento interno de la articulación. En las articulaciones interfalángicas distales y proximales, se pueden encontrar los nódulos óseos conocidos como nódulos de Heberden y de Bouchard respectivamente (Figura 1).

### EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Por ser una enfermedad localizada en las articulaciones, la OA no produce anomalías en las pruebas de laboratorio de rutina. La radiología es una herramienta muy útil para el diagnóstico, evaluar la severidad de la enfermedad, excluir otras patologías y para el seguimiento de los pacientes; sin embargo, tiene baja



**Figura 1.** Nódulos de Heberden en interfalángicas distales y nódulos de Bouchard en interfalángicas proximales.

sensibilidad para establecer la pérdida temprana del cartílago y existe una considerable discrepancia entre los síntomas y las anomalías radiográficas.<sup>7</sup> Los hallazgos radiológicos incluyen la pérdida asimétrica del espacio articular, esclerosis subcondral, formación de osteofitos, y algunas veces quistes subcondrales y subluxaciones.

### MANEJO

Los objetivos del manejo son controlar el dolor, reducir al mínimo la incapacidad, mejorar la calidad de vida, prevenir la progresión del proceso, y educar al paciente sobre su papel en el cuidado de esta enfermedad. El manejo debe ser individualizado a las expectativas, al nivel de la función y a la actividad del paciente; a las articulaciones comprometidas y a su severidad; igualmente, a las necesidades ocupacionales y vocacionales, y a la naturaleza de cualquier problema médico coexistente. Existen varias modalidades terapéuticas para esta entidad. El manejo óptimo requiere la combinación de medidas no farmacológicas, farmacológicas (tópica, oral e intra-articular) y algunas intervenciones quirúrgicas en casos avanzados.

#### Manejo no farmacológico

La educación y provisión de información al paciente acerca de la OA y su manejo, reduce el dolor, los costos de la atención y las visitas al médico tratante.<sup>8,9</sup> Programas de auto-manejo, positivamente influyen la percepción del dolor articular y el nivel funcional auto-reportados, en grupos de pacientes con OA comparados con grupos controles.<sup>10</sup> Se debe recomendar la suspensión del tabaquismo, teniendo en cuenta los resultados de un estudio reciente que sugieren que el fumar puede tener un efecto deletéreo

en la progresión de la osteoartritis sintomática de la rodilla entre hombres.<sup>11</sup>

El control de los factores de riesgo como la obesidad, los traumas ocupacionales y deportivos, son objetivos importantes en la prevención primaria de la enfermedad. La obesidad, es el factor modificable más fuerte para el desarrollo de OA de rodilla. El estudio Chingford mostró que por cada 2 unidades de incremento en el índice de masa corporal (unos 5 kilogramos), la probabilidad de desarrollar OA radiológica de rodillas, se aumenta por 1,36.<sup>12</sup> Perder peso, unos 5 kilogramos en promedio, puede reducir hasta en un 50% el riesgo de desarrollar OA sintomática de la rodilla en mujeres.<sup>13</sup> Los programas de terapia física y de ejercicios, al igual que el reposo de la articulación comprometida y la abolición de actividades de soporte, lo mismo que la corrección de anomalías mecánicas y el uso de bastones, muletas y caminadores, cuando la enfermedad está establecida, disminuyen el dolor y mejoran la función.<sup>14,15</sup>

En pacientes con OA de rodilla, la debilidad del cuádriceps es causada por el desuso y por la inhibición de la contracción del músculo en presencia de tumefacción capsular. La severidad del dolor se correlaciona directamente con el grado de debilidad muscular; por lo tanto, el fortalecimiento muscular, con terapia física y ejercicios, son muy importantes para mejorar la estabilidad de la articulación y para disminuir el dolor.<sup>16</sup> Los masajes terapéuticos han sido evaluados recientemente en un ensayo clínico aleatorizado controlado en pacientes con OA de rodillas. El grupo de pacientes que recibió el masaje terapéutico presentó mejoría significativa en el dolor.<sup>17</sup> Aparentemente, la terapia con masajes puede disminuir los síntomas, incrementando la circulación local del área afectada, mejorando el tono de los músculos de soporte y aumentando la flexibilidad articular. Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos datos y determinar la eficacia real de estos procedimientos.

Los mal alineamientos, como las deformidades en varo o valgo, se han relacionado con OA medial y lateral de la rodilla.<sup>18</sup> Los ortesis, elementos que se insertan en los zapatos para corregir deformidades, pueden cambiar las fuerzas mecánicas en la rodilla, e influenciar el ángulo fémoro-tibial, reduciendo los síntomas y el uso de drogas; además, logran controlar hasta cierto punto, la progresión de la enfermedad.<sup>19</sup>

### Manejo farmacológico

El dolor y otros síntomas de la OA se pueden confundir con procesos de los tejidos blandos, como bursitis o

tendinitis; además, el dolor en un área particular se puede referir de OA de otra área, o puede ser debida en a una causa no articular. Es esencial en el desarrollo de un plan terapéutico, la atribución correcta de los síntomas dolorosos.

En el manejo del dolor el acetaminofen es la droga de elección. La OA no es un desorden inflamatorio y el acetaminofen es más eficaz que el placebo y comparable en eficacia que los antiinflamatorios no esteroides (AINES); tiene además menos efectos secundarios que estos y un excelente perfil de seguridad. El acetaminofen, es la droga inicial según recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la Asociación Europea de Ligas contra el Reumatismo (EULAR) y la Asociación Colombiana de Reumatología (ACR).<sup>20,21</sup> El acetaminofen parece menos eficaz entre los pacientes que ya han recibido tratamiento con AINES.

Los AINES deben ser considerados en pacientes sin respuesta al acetaminofen. Las dosis bajas de AINES, como 1200 miligramos de ibuprofen por día, son menos eficaces, pero mejor tolerados que las dosis altas.<sup>22</sup> Aunque estas drogas son generalmente bien toleradas, los efectos adversos de tipo gastrointestinal y cardiovascular, ocurren en un importante porcentaje de pacientes. En Estados Unidos se producen alrededor de 17.000 muertes anuales por hemorragia y perforación de úlceras gástricas, relacionadas con el consumo de estos medicamentos,<sup>23</sup> principalmente en pacientes con riesgo gastrointestinal (mayores de 60 años, comorbilidad, historia de úlcera péptica o hemorragia digestiva, uso de anticoagulantes, presencia de *Helicobacter pylori*, etc.).

La introducción de los AINE con acción preferencial o selectiva sobre la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2), ha demostrado un adecuado control de los síntomas con disminución de los efectos secundarios a nivel gástrico. Sin embargo, estos medicamentos pueden llevar a retención de agua y sal; producir edemas; precipitar una insuficiencia cardíaca, dificultar el control de la presión arterial y aumentar la incidencia de eventos coronarios agudos.<sup>24</sup> El estudio VIGOR, que comparó rofecoxib con naproxeno, encontró un inexplicable aumento de incidencia de infarto de miocardio con el uso de rofecoxib.<sup>25</sup> Posteriormente el estudio APPROVE demostró un aumento de eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y eventos cerebrovasculares, con el uso de rofecoxib a dosis de 25 miligramos día por períodos prolongados.<sup>26</sup> Un medicamento emparentado, el valdecoxib, también mostró efectos cardiovasculares adversos a corto plazo, en un estudio de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.<sup>27</sup>

También ha habido preocupación por el celecoxib, debido al riesgo aumentado de infarto de miocardio, encontrado en un estudio de prevención de pólipos adenomatosos.<sup>28</sup> Sin embargo, este riesgo no fue confirmado en seis estudios de observación.<sup>29</sup>

Los riesgos sobre el sistema cardiovascular se han visto también con AINES no selectivos. En una reciente revisión sistemática de estudios de observación centrados en el riesgo cardiovascular de AINES selectivos y no selectivos, los resultados demostraron que el riesgo cardiovascular se aumenta con diclofenaco, indometacina, meloxicam y rofecoxib; con dosis bajas de celecoxib no se incrementa el riesgo y el naproxeno parece tener un riesgo neutral; los resultados con ibuprofeno fueron poco concluyentes.<sup>30</sup> Aunque el rofecoxib y el valdecoxib, fueron retirados del mercado por las casas farmacéuticas comercializadoras, todas estas complicaciones dejan varias lecciones; una de ellas tiene que ver con lo inadecuado de los sistemas de notificación que existen para rastrear los efectos adversos de los medicamentos; la influencia de la poderosa industria farmacéutica para obviar los controles y manipular hasta cierto punto la información; y, por último, las fallas de las agencias reguladoras estadounidense y europea, que no identificaron las debilidades de los estudios realizados antes de autorizar la comercialización de estos medicamentos.

La recomendación actual en cuanto al uso de este tipo de medicamentos selectivos y no selectivos contra la COX-2, es el de restringirlos a pacientes sin enfermedades cardiovasculares o sin riesgo de padecerlas. La terapia combinada, empleando drogas con mecanismos de acción complementarios, acetaminofeno, tramadol, opiodes (oxicodona) y AINES, puede tener eficacia aditiva, en muchos pacientes que no respondan a la monoterapia.<sup>31,32</sup> Emkey y colaboradores, evaluaron el efecto de agregar tramadol más acetaminofeno, a la terapia con un inhibidor de COX-2 en pacientes con OA, cuyo dolor no fue adecuadamente controlado únicamente con el COX-2 selectivo, encontrando significativa mejoría en el alivio del dolor y en la función física, en pacientes tomando la combinación.<sup>33</sup> Sin embargo, en una revisión de ensayos clínicos evaluando el efecto del tramadol o tramadol más acetaminofeno, sobre los niveles de dolor y función física de pacientes con osteoartritis, los beneficios fueron pocos; además, los eventos adversos fueron relativamente comunes e hicieron discontinuar la medicación a muchos pacientes.<sup>34</sup>

Los esteroides por vía oral o parenteral no están indicados, pero la inyección intraarticular de esteroides

puede ser útil en algunos casos. La viscosuplementación con inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico, Hialuran (natural) e Hylan G-F 20 (sintético), incrementan la viscosidad sinovial transitoriamente. Un meta-análisis de 11 estudios con estos agentes, solamente encontró un beneficio leve o moderado.<sup>35</sup> Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados para establecer los mejores predictores clínicos de respuesta y determinar los subgrupos de pacientes beneficiarios de esta terapia.<sup>36</sup>

La glucosamina y el condroitin sulfato, dos de los componentes naturales encontrados en el cartílago sano, han sido investigados por más de 20 años. Su papel específico como estrategia terapéutica en la OA es aún debatido. Estas sustancias son frecuentemente utilizadas para disminuir los síntomas de la OA de rodillas y disminuir la pérdida del espacio articular con el uso continuado. Son medicamentos aún no aprobados para OA por la Food and Drug Administration (F.D.A.) y no existen estudios bien diseñados, de alta calidad. En 12 estudios donde participó el fabricante, en todos, los resultados fueron positivos 37; sin embargo, en 3 estudios sin participación del fabricante, no se encontró más efectividad que el placebo.<sup>38-40</sup> Sin embargo, el meta-análisis de McAlindon, encontró un moderado beneficio sintomático para la glucosamina y el condroitin sulfato.<sup>41</sup> Otro meta-análisis en el cual se recogieron datos de 1775 pacientes en 15 estudios, demostró una notable mejoría sintomática con el uso continuado de glucosamina y condroitin, y cambios en la estructura de la lesión del cartílago, solo con la glucosamina.<sup>42</sup> Un reciente estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con celecoxib, evaluó 1583 pacientes con OA sintomática de rodillas en cuatro grupos, para recibir 1500 mgs. de glucosamina, 1200 mgs. de condroitin, la asociación de estos dos medicamentos, celecoxib 200 mgs, o placebo, por 24 semanas. Los resultados no sorprenden mucho, la glucosamina y el condroitin, solos o en combinación, no reducen el dolor efectivamente en el grupo general de pacientes con OA; solo la combinación puede ser efectiva en el subgrupo de pacientes con dolor de rodillas entre moderado a severo.<sup>43</sup> De estos resultados se desprende que la selección de pacientes puede ser importante en la maximización de cualquier ventaja potencial de la terapia con glucosamina y condroitin. Al interpretar los resultados del estudio, es importante observar que fue utilizado el clorhidrato de glucosamina en vez del sulfato. Actualmente, es dudoso si las preparaciones de clorhidrato tienen las mismas ventajas clínicas potenciales que las preparaciones del sulfato, porque la mayoría de estudios han utilizado el sulfato de glucosamina.<sup>44</sup>

Manejo quirúrgico: el lavado y debridamiento artroscópico, una práctica muy frecuentemente utilizada por los cirujanos ortopedistas (más de 650.000 procedimientos al año en Estados Unidos), para remover detritus, fragmentos de cartílago, osteofitos y tejido sinovial; no fue superior a una artroscopia fingida, donde no se invadía la articulación, en un estudio controlado de cirugía artroscópica para OA de rodilla.<sup>45</sup> En pacientes con osteoartritis de un compartimiento de la rodilla, la osteotomía tibial alta disminuye las cargas, mejora la marcha y retarda la progresión de la pérdida del cartílago en el compartimiento afectado.<sup>46</sup> Aunque lo anterior aparentemente es beneficioso, debe ser evaluado cuidadosamente, ya que la mayoría de estos estudios no son en general de alta calidad metodológica.

La artroplastia de las articulaciones de rodilla y cadera, puede aliviar definitivamente el dolor y mejorar la función. La mayoría de pacientes con OA de cadera o de rodilla, sometidos a una artroplastia total experimentaron mejoría clínica significativa en el dolor articular, función y calidad de vida.<sup>47</sup>

## CONCLUSIONES

El manejo óptimo de la OA requiere la combinación de medidas no farmacológicas, farmacológicas e intervenciones quirúrgicas en casos avanzados.

La educación, la información al paciente, el control de los factores de riesgo, programas de terapia física, abolición de actividades de soporte, la corrección de anormalidades mecánicas y el uso de bastones, muletas y caminadores, son fundamentales en el manejo de esta enfermedad.

El acetaminofeno es la droga de primera elección. Los AINES no selectivos y los de acción preferencial contra la COX-2 se recomiendan a dosis analgésica, si no hay respuesta al acetaminofeno.

La recomendación actual en cuanto al uso de AINES selectivos y no selectivos contra la COX-2, es no utilizarlos en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con riesgo aumentado de padecerlas.

Los analgésicos opiodes y el tramadol, solos o en combinación con acetaminofeno, están recomendados si los AINES están contraindicados, son inefectivos o mal tolerados.

La glucosamina y el condroitin sulfato, preferentemente en combinación, tienen efectos sobre los síntomas en

algunos subgrupos de pacientes y la glucosamina puede, aparentemente, modificar la estructura articular con su uso continuo.

Las inyecciones intra-articulares de esteroides están indicadas para fases de recaídas agudas, sobre todo si hay derrames.

El lavado y debridamiento artroscópico, se recomiendan solo en casos muy bien seleccionados.

El reemplazo quirúrgico es el tratamiento recomendado en caso de pacientes refractarios al tratamiento convencional.

## REFERENCIAS

1. Issa SN., Sharma L. "Epidemiology of osteoarthritis: An update." *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 7-15
2. Superio-Cabuslay E., Ward MM., Korig KR. "Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analytic comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment." *Arthritis Care Res* 1995; 9: 292-301
3. Felson DT., Zhang Y., Hannan MT., et al. "The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham osteoarthritis study." *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5
4. Dillon CF., Hirsch Rasch EK., Gu Q MD. "Symptomatic Hand Osteoarthritis in the United States: Prevalence and Functional Impairment Estimates from the Third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 1991-1994." *Am J Phys Med* 2007; 86: 12-21
5. Richey F., Bruyere O., Tejen O., Cucherat M., Henrotin Y., Reginster JY. "Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis." *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514-22
6. Guccione AA., Felson DT., Anderson JJ., et al. "Specific diseases and their effects on functional limitations in elders in the Framingham Study." *Am J Public Health* 1994; 84: 351-8
7. Swagerty DL., Hellinger D. "Radiographic assessment of osteoarthritis." *Am Fam Physician* 2001; 6: 279-86
8. 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
9. Jordan KM., Arden NK., Doherty BB., Bijlsma JWJ., Dieppe P., et al. "EULAR: 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: 1905-15

10. Heuts PH., de Bie R., Drieteelaar M., Aretz K., Hopman-Rock M., Bastiaenen CH., et al. "Self-management in osteoarthritis of hip or knee: A randomized clinical trial in a primary healthcare setting." *J Rheumatol* 2005; 32: 543-9
11. Amin S., Niu J., Guermazi A., Grigoryan M., Hunter DJ., Clancy M., et al. "Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 18-22
12. Hart DJ., Spector TD. "The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population. The Chingford Study." *J Rheumatol* 1993; 20: 331-5
13. Pai YC., Rymer WZ., Chang RW., Sharma L. "Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception." *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2260-5
14. Van Baar ME., Dekker J., Oostendorp RAB., Voorn TB., Bijlsma JWJ. "Effectiveness of exercise in patients with osteoarthritis of hip or knee: Nine months' follow-up." *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1123-30
15. Tak E., Staats P., Van Hespden A., Hopman-Rock M. "The effects of an exercise program for older adults with osteoarthritis of the hip." *J Rheumatol* 2005; 32: 1106-13
16. Sharma L., Dunlop DD., Cahue S., Song J., Hayes KW. "Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees." *Ann Intern Med* 2003; 138: 613-9
17. Perlman AI, Sabina A, Williams AL, Njike VY, Katz DL. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006; 166:2533-8.
18. Felson DT., Goggins J., Niu J., et al. "The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment." *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3904-9
19. Krohn K. "Footwear alterations and bracing as treatments for knee osteoarthritis." *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 653-6
20. "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 (ESCSIT)." *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55
21. Jordan KM., Arden NK., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma JWJ., Dieppe P., et al. "EULAR 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: 1905-15
22. Felson DT. "Osteoarthritis of the knee." *N Engl J Med* 2006; 354: 841-8
23. Wolfe MM., Lichtenstein DR., Singh G. "Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs." *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99
24. Zhang J., Ding EL., Song Y. "Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: Meta-analysis of randomized trials." *JAMA* 2006; 296: 1619-32
25. Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., David B., et al. "The VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8
26. Bresalier RS., Sandler HQ. "Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial (APPROVe)." *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102
27. Nussmeier NA., Whelton AA., Brown MT., Langford RM., Hoeft A., Parlow JL., et al. "Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery." *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91
28. Silverstein FE., Faich G., Goldstein JL., Simon LS., Pincus T., Whelton A., et al. "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomised controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study." *J Am Med J* 2000; 284: 1247-55
29. Solomon DH. "Selective cyclooxygenase 2 inhibitors and cardiovascular events." *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1968-78
30. McGettigan P., Henry D. "Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2." *JAMA* 2006; 296: 1633-44
31. Altman RD. "Pain Relief in Osteoarthritis: The Rationale for Combination Therapy." *J Rheumatol* 2004; 31: 5-7
32. Zautra AJ., Smith BW. "Impact of controlled-release oxycodone on efficacy beliefs and coping efforts among osteoarthritis patients with moderate to severe pain." *Clin J Pain* 2005; 2: 471-7
33. Emkey R., Rosenthal N., Wu SC., Jordan D., Kamin M. "Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 NSAID: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *J Rheumatol* 2004; 31: 150-6
34. Cepeda MS., Camargo F., Zea C., Valencia L. "Tramadol for osteoarthritis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3. Art.No: CD005522.DOI:10.1002/14651858.CD005522.pub2

35. Brandt KD. "Non-surgical treatment of osteoarthritis: A half century of advances". *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 117-22
36. Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G. "Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4 DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2
37. Chard J., Dieppe P. "Glucosamine for osteoarthritis: Magic, hype, or confusion? It's probably safe-but there's no good evidence that it works." *BMJ* 2001; 322: 1439-40
38. 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: 279-84
39. Rindone JP. "Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee." *West J Med* 2000; 172: 91-4
40. Houpt JB., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio SD. "Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of osteoarthritis of the knee." *J Rheumatol* 1999; 26: 2423-30
41. McAlindon TE., LaValley MP., Gulin JP., Felson DT. "Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis." *JAMA* 2000; 283: 1469-75
42. Hochberg MC., Dougados M. "Pharmacological therapy of osteoarthritis." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 583-93
43. Clegg DO., Reda DJ., Harris CL., Klein MA., O'Dell JR., Hooper MM. "Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis." *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808
44. Hogenmiller MS., Lozada CJ. "An update on osteoarthritis therapeutics." *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 256-60
45. Moseley JB., O'Malley K., Petersen NJ., Menke TJ., Brody BA., Kuykendall DH., et al. "A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee." *N Engl J Med* 2002; 347: 81-8
46. Felson DT. "The sources of pain in knee osteoarthritis." *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 624-8
47. Wiklund I., Romanus B. "A comparison of quality of life before and after arthroplasty in patients who had arthrosis of the hip joint." *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 765-9