

Montalvo-Obregón G.
Torres-González R



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio de la Fuente Narváez"
Distrito Federal.



Tesis de posgrado para obtener la especialización médica en:

Ortopedia

TITULO:

Seguridad y la Eficacia de las flavonas utilizadas vía oral en la Osteoartritis de la rodilla: *Revisión Sistemática.*

Presenta:

Dr. Guillermo Montalvo Obregón

Investigador Responsable:

Dr. Rubén Torres González.

Tutor:

Dr. Rubén Torres González.

Número de registro: R-2010-3401-13

Diplomación oportuna Agosto 2010
Egreso Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio de la Fuente Narváez"
Distrito Federal.**

HOJA DE APROBACION

**Dr. Lorenzo Rogelio Bárcenas Jiménez.
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio De La Fuente Narváez". Distrito Federal.**

**Dr. Uriah M. Guevara López.
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio De La Fuente Narváez". Distrito Federal.**

**Dr. Rubén Torres González.
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio De La Fuente Narváez". Distrito Federal.**

**Dr. L. Roberto Palapa García.
Jefe de División de Educación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
"Dr. Victorio De La Fuente Narváez". Distrito Federal.**

**Dra. Elizabeth Pérez Hernández.
Jefe de División de Educación e Investigación Médica del Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica
de Alta Especialidad "Dr. Victorio De La Fuente Narváez". Distrito Federal.**

**Dr. Manuel Ignacio Barrera García.
Médico Especialista en Traumatología y Ortopedia, Profesor Titular de la Especialidad de Ortopedia
Coordinador de Educación e Investigación en Salud del
Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Victorio De La Fuente Narváez".
Distrito Federal.**

**Dr. Rubén Torres González.
Tutor.**

Índice

I Resumen.....	3
II Antecedentes.....	4
III Justificación y planteamiento del problema.....	8
IV Pregunta de Investigación.....	9
V Objetivos.....	9
V.1 Primer objetivo.....	9
V.2 Segundo objetivo.....	9
VI Hipótesis general.....	10
VII Material y Métodos.....	11
VII.1 Diseño.....	11
VII.2 Sitio.....	11
VII.3 Período.....	11
VII.4 Material.....	11
VII.4.1 Criterios de selección.....	11
VII.5 Métodos.....	12
VII.5.1 Metodología.....	12
VII.5.2 Modelo conceptual.....	14
VII.5.3 Descripción de variables.....	16
VII.5.4 Recursos Humanos.....	17
VII.5.5 Recursos materiales.....	17
VII.5.6 Cálculo de tamaño de muestra.....	18
VIII Análisis de resultados.....	19
IX Consideraciones éticas.....	19
X Factibilidad.....	21
XI Resultados.....	22
XII Discusión.....	31
XIII Conclusiones.....	33
XIV Referencias.....	34

I. RESUMEN

Objetivo: Identificar la Seguridad y la Eficacia de las flavonas utilizadas vía oral en la artrosis de rodilla, mediante una *revisión sistemática*.

Material y métodos: Se realizó un estudio con diseño de Revisión Sistemática acorde a las recomendaciones del Grupo Cochrane, estableciéndose 2 niveles o nodos 1.- Flavonas 2.- Nivel de evidencia y grado de recomendación en fase clínica y preclínica en la que se encuentre. Se realizó la identificación de palabras clave de búsqueda acorde a los criterios del Medical Subject Headings (MeSH). Se utilizaron en forma complementaria mediante algebra booleano en gestores de búsqueda de fuente primaria: Pubmed y como fuente secundaria para la descarga de artículos con OVID, Cochrane, EBSCO host, Elsevier, Medigraphic y Google. Los artículos obtenidos acorde a los criterios de búsqueda fueron evaluados por duplicado de forma estandarizada y cegada entre 2 observadores, mediante los métodos Delphi y Jadad. Así mismo se evaluó el nivel de evidencia, grado de recomendación y Nivel de Alcance Terapéutico de Torres (NATT).

Análisis estadístico: Se realizó mediante el programa SPSS v.15; una descripción de las variables, análisis de homogeneidad posteriormente se identificaron los valores de concordancia entre los observadores de acuerdo a los estadísticos Kappa y coeficiente de correlación intraclase (CCI), siendo considerados como confiables los valores ≥ 0.80 ; así como análisis inferencial mediante estadístico Ji cuadrado, habiendo sido considerados con significancia estadística los valores de p menor a 0.05. Número de autorización y registro R-2010-3401-13 por el Comité Local de Investigación en Salud.

Resultados: Respecto a la variabilidad inter-observador para el método Delphi, Kappa de 1.00, $p < 0.001$; Jadad, Kappa de 1.00, $p < 0.001$. Para el nivel de evidencia, el CCI fue de 0.98, $p < 0.001$. Grado de recomendación, el CCI fue de 0.93, $p < 0.001$. El NATT es de 1.0, $p < 0.001$.

De él total de la búsqueda se seleccionaron para la revisión sistemática los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y que se referían a la utilización de flavonas y que tenían relación con la osteoartritis de rodilla, obteniéndose los siguientes resultados: se encontraron 3 artículos preclínicos y 4 artículos clínicos No Se encontraron revisiones de literatura, ni revisiones sistemáticas y 1 artículo repetido.

Artículos obtenidos con términos MeSH: osteoarthritis/knee 13852/1814, Flavonoids and knee osteoarthritis animals (preclinics) 21/8, Flavonoids and knee osteoarthritis animals (preclinics) 5, Flavonoids and knee osteoarthritis humans (clinic) 12. Cumplieron criterios de selección solo 7 artículos (3 pre-clínicos y 4 clínicos), El nivel de evidencia de los estudios clínicos es 1B, grado de recomendación A, NATT 6-7.

Conclusiones: Los autores concuerdan que las flavonas estudiadas son efectivas desde el primer mes de tratamiento en cuanto a mejoría de la sintomatología de la osteoartritis leve a moderada de rodilla, así como que es una opción segura por lo que sería una interesante alternativa de tratamiento para este tipo de patología, sin embargo todos los estudios son a corto plazo y ningún estudio clínico menciona evidencia respecto a la modificación de la enfermedad.

II: Antecedentes.

La osteoartritis es la causa más común de enfermedad musculoesquelética, se estima que el 65 por ciento de las personas de alrededor de 65 años tienen síntomas de osteoartritis en al menos una articulación. La osteoartritis es consecuencia de complejas interacciones entre los condrocitos y la matriz extracelular. Aunque la colágena en la matriz es estática, los proteoglicanos se mantienen activados por los condrocitos. Aunque los detalles precisos del proceso que inicia la degeneración del cartílago permanecen mal definidos, es sabido que los condrocitos en el cartílago osteoartítico producen interleucina 1, que después, activa una cascada de citocinas, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento beta y diversas prostaglandinas. Estas citocinas estimulan a los condrocitos a liberar enzimas líticas, tales como las metaloproteinasas, que degradan la colágena II y los proteoglicanos. Simultáneamente, la síntesis normal de matriz por los condrocitos es inhibida. Adicionalmente, la cantidad de condroitina 4 sulfato es reducida y el porcentaje de queratina sulfato a condroitina sulfato se incrementa. La condroitina sulfato se une a otros glicosaminoglicanos y colágena tipo II mejor que a análogos de la condroitina sulfato. La ausencia de condroitina sulfato resulta en debilidad de la matriz y en un incremento en la cantidad de agua en la matriz. Estos cambios bioquímicos alteran la competencia biomecánica de la matriz para transmitir la fuerza y el soporte a los condrocitos, y se convierte un ciclo vicioso.

La progresión típica de la enfermedad es la pérdida de cartílago, microfracturas y esclerosis del hueso subcondral, así como formación de quistes óseos y osteofitos.¹

El actual tratamiento de la osteoartritis incluye manejo farmacológico y no farmacológico. La terapia farmacológica ha sido confinada a analgésicos o inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo el uso de estos es limitado por sus efectos negativos en el tracto gastrointestinal, en el metabolismo del cartílago y el uso de es asociado a incremento en efectos adversos cardiovasculares. Se han realizados múltiples estudios para identificar agentes disponibles para prevenir, retardar, o estabilizar los cambios patológicos que ocurren en las articulaciones osteoartríticas y de tal modo limitar la progresión de la enfermedad. Estas drogas han sido clasificadas como modificadores de la enfermedad o drogas modificadores estructurales de la osteoartritis.²

Dentro del grupo de los medicamentos llamados modificadores de la enfermedad se encuentran los flavonoides, para los cuales se ha demostrado que inhiben directamente las enzimas ciclooxigenasas y lipoxigenasas, sugiriendo que estos compuestos naturales encontrados en la comida pueden actuar como componentes anti-inflamatorios. Adicionalmente una variedad de moléculas flavonoides han demostrado que modulan el factor nuclear- κ B, el factor controlador de la transcripción de las citoquinas inflamatorias inducidas, esta probablemente sea la vía de mecanismo de acción de la antioxidación. Estos flavonoides han sido reconocidos desde 1973 por su potencial de tratar la

inflamación articular, pocos estudios clínicos han probado su seguridad y eficacia en la osteoartritis. Sin embargo, recientes estudios clínicos controlados utilizando *Garcinia Kola* y extracto de corteza de pino derivados bioflavonoides han demostrado un nuevo interés en el uso de moléculas naturales en el manejo de la osteoartritis. Existen otro flavonoide conocido como flavocoxid un medicamento clasificado como medicamento alimenticio, el cual es un concentrado compuesto por baicalina, un flavonoide con un anillo-B extraído de la *Scutellari baicalensis*, y de catequina, un flavonoide de la *Acacia catechu* contenidos en un excipiente con agua pero 90% más puro. En Asia, estos compuestos han sido utilizados por más de 1000 años para el tratamiento de varias condiciones inflamatorias. En ensayos bioquímicos preclínicos, mezclas mas impuras de la baicalina y la catequina han demostrado que poseen actividad significativa contra los vías enzimáticas primarias que envuelven el metabolismo del ácido araquidónico, las cuales incluyen, la ciclooxigenasa-1, ciclooxigenasa-2 y la 5-lipooxigenasa. Previos estudios preclínicos y estudios clínicos exploratorios han sugerido que el flavocoxid puede tener un efecto benéfico en el manejo de la osteoartritis.³

III. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente existen terapias para mejorar la salud articular y la osteoartritis de rodilla que incluyen el uso de antiinflamatorios para la mejora del dolor. El uso de agentes flavonoides han sido explorados para el tratamiento de la osteoartritis. Miles de flavonoides han sido descubiertos y muchos tienen la característica de ser antioxidantes y poseer efectos antiinflamatorios.⁴ Debido a la poca cantidad de datos publicados, así como la poca información que se tiene respecto a la seguridad y eficacia de estos componentes que se han propuesto para el manejo de la osteoartritis, es necesario el tener la información ponderada de forma objetiva mediante la identificación por niveles de evidencia y grados de recomendación de la información disponible a este respecto, la cual permita orientar de forma objetiva el curso de acción clínico al respecto.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el nivel de evidencia y grado de recomendación respecto a la seguridad y eficacia de flavonas en la de rodilla?

V. OBJETIVOS

V.1 Objetivo General.

Identificar el Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación con respecto a la Seguridad y la Eficacia de las diferentes flavonas administradas vía oral en la osteoartritis de rodilla.

V.2 Objetivos específicos

V.2.1 Primer Objetivo

Identificar el Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación de la **Seguridad** de las diferentes flavonas administradas vía oral en la osteoartritis de rodilla.

V.2.2 Segundo Objetivo

Identificar el Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación de la **Eficacia** de las diferentes flavonas administradas vía oral en la osteoartritis de rodilla.

VI Hipótesis.

Por medio de la elaboración de una revisión sistemática se podrá identificar el Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación con respecto a la Seguridad y la Eficacia de las diferentes flavonas administradas vía oral en la osteoartritis de rodilla.

VII Material y Métodos

VII.1 Diseño

Tipo de estudio

Revisión sistemática.

VII.2 Sitio

Hospitales de Traumatología y Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Distrito Federal, Instituto Mexicano del Seguro Social, colector 15 s/n col. Magdalena de las salinas, Delegación Gustavo A. Madero México DF.

VII.3 Periodo

Periodo de búsqueda de 1960 a la fecha.

VII.4 Material

VII.4.1 Criterios de Selección.

- ***Criterios de Inclusión :***

1. Artículos relacionados con flavonas utilizados en la osteoartritis de rodilla.
2. Artículos de revistas indizadas (Medline-Pubmed).
3. Artículos publicados de 1960 a la fecha
4. Artículos publicados en lenguaje: Ingles y/o español.
5. Estudios realizados en fase: fase clínica (pacientes) con patología degenerativa de rodilla y fase preclínica (modelos animales, tisulares o celulares).
6. Artículos realizados de acuerdo a su diseño: prospectivo, retrospectivo, meta análisis.

- **Criterios de No Inclusión.**

1. Artículos publicados en otra lengua diferente al inglés o español.
2. Artículos que no cumplan con las reglas internacionales de bioética.
3. Artículos que presenten sesgos en su diseño.
4. Artículos de revisión de la literatura y revisiones sistemáticas.
5. Artículos publicados en 2 revistas (publicación duplicada).

- **Criterios de eliminación.**

No aplican por la naturaleza del estudio, ya que la variable dependiente solo será medida en una ocasión.

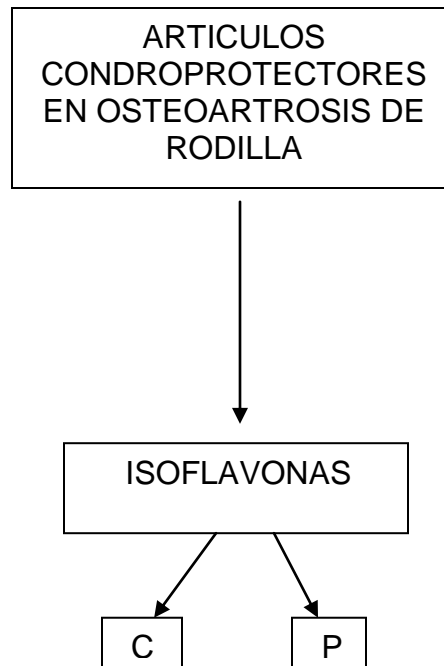
VII.5 Métodos

VII.5.1 Metodología.

1. Utilización del Método del Grupo Cochrane.
2. Generación de los límites de búsqueda mediante la identificación de las palabras clave adecuadas en el Medical Subject Headings (MeSH).
3. Utilización del Método Booleano para identificación de los artículos que cumplan con los criterios de selección con la clasificación de los mismos en 2 niveles o nodos 1.- flavonas 2.- Nivel de evidencia y grado de recomendación en fase clínica y preclínica en la que se encuentre.
4. Análisis y ponderación de los artículos acorde por Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación acorde a las recomendaciones de JAMA.

5. Utilización del método Delphi para análisis y ponderación de los artículos.
De manera complementaria el análisis de los artículos y ponderación con la escala de Jadad y escala propuesta para el nivel de alcance terapéutico de Torres (NATT).
6. Todos los artículos se evaluarán a través del método Delphi, la escala de validación de Jadad por 2 observadores en forma estandarizada y cegada, así como la escala de la JAMA para la evaluación de artículos de tratamiento para clasificar en nivel de evidencia y grado de recomendación y por último la escala propuesta de nivel de alcance terapéutico de Torres (NATT) de los artículos.
7. Los registros se vaciaron en los anexos para su registro de concentrados y analizados con el método estadístico de análisis inferencial de Ji cuadrado.
8. Validación de 2 revisores de cada uno de los artículos.

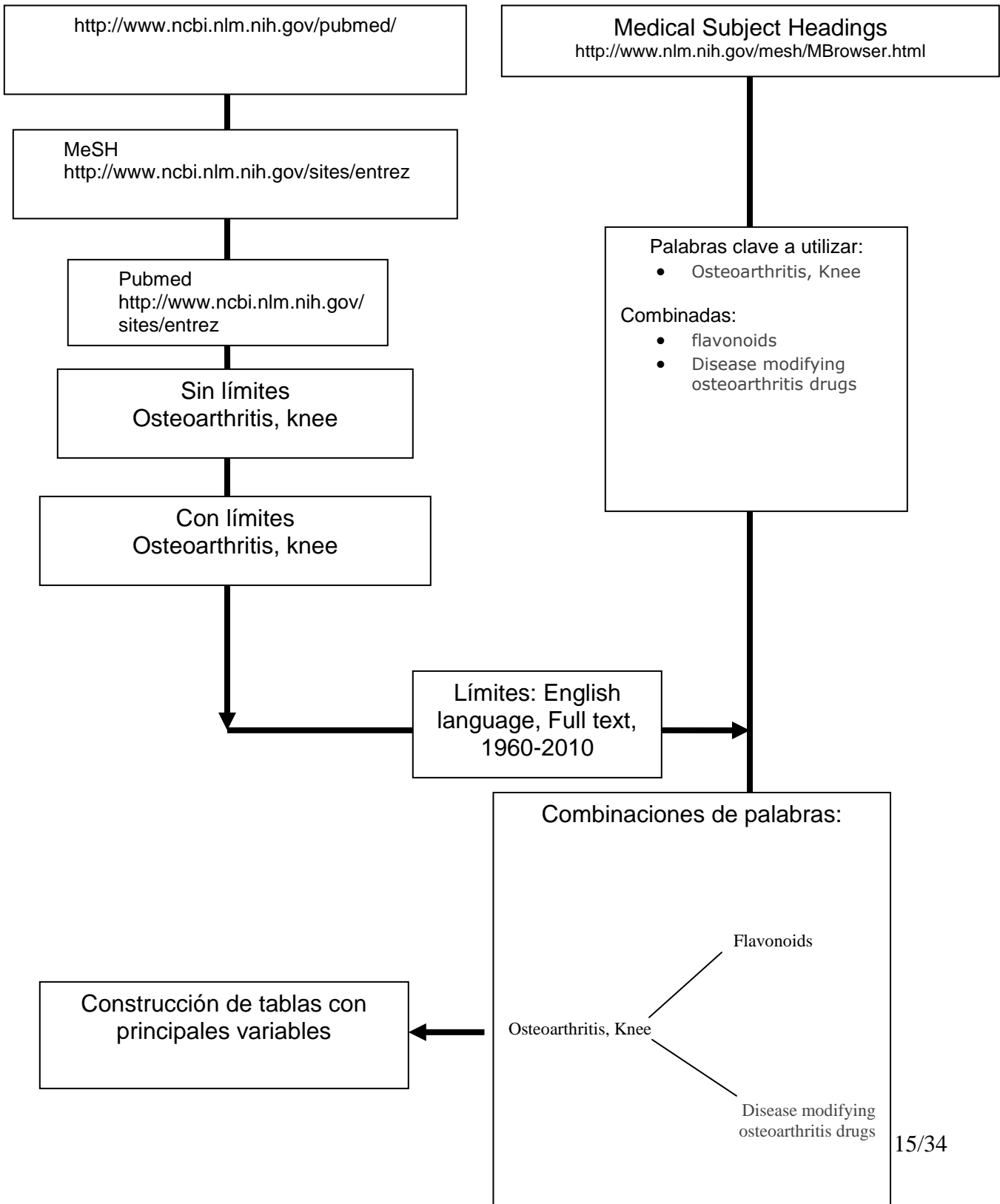
VII.5.2 Modelo Conceptual.



C=CLINICO

P= PRECLINICO

Explorador Pubmed



VII.5.3 Descripción de Variables.

Variable Dependiente

Seguridad-Complicaciones (variable compuesta).

Eficacia- Control del Dolor (EVA-EVERA), Funcionalidad con Escalas de WOMAC, u otras validadas.

Definición conceptual.

Seguridad: Que asegura algún buen funcionamiento, precaviendo que este falle, se frustre o se violente.

Complicación: Dificultad o enredo procedentes de la concurrencia y encuentro de cosas diversas.

Eficacia: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: presente o ausente

Variable Independiente:

Tipo de condroprotector:

flavonas: definición conceptual: Las flavonas son sustancias diferentes a los esteroides endógenos humanos con capacidad de unirse a los receptores estrogénicos.

Definición operacional: Se pueden clasificar como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno. Son compuestos no esteroideos con actividad 100 a 1000 veces menor que el estradiol. Pertenecen químicamente al grupo de los

Montalvo-Obregón G.
Torres-González R

polifenoles.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Unidad de medición: presente o ausente

VII.5.4 Recursos humanos.

La participación en este estudio del siguiente personal médico: Dr. Rubén Torres González, Dr. Guillermo Montalvo Obregón.

VII.5.5 Recursos materiales.

Equipo de cómputo con acceso a Internet.

Acceso a **Bases de datos**: Pubmed, OVID, EBSCOhost, Springer link, Dynamed, Science Direct, Google-Academic.

Lápices.

Hojas de papel Bond.

Impresora

Hojas de registro (hojas de captación de la información)

Área física: aulas del Hospital de Traumatología " Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS.

VII.5.6 Cálculo de tamaño de muestra

La muestra fueron los artículos que cumplieron los criterios de selección, teniendo como población inicial de búsqueda sin límites acorde a las palabras clave de MeSH, los siguientes artículos:

BÚSQUEDA OSTEOARTROSIS RODILLA PUB MED	
Palabra clave	Resultados encontrados Sin límites/Con límites
Osteoarthritis, Knee	13852/1814
Flavonoids and knee osteoarthritis	21/8
Flavonoids and knee osteoarthritis animals (preclinics)	5
Flavonoids and knee osteoarthritis humans (clinic)	12
disease modifying osteoarthritis drugs	189/11
disease modifying osteoarthritis drugs animals (preclinics)	43
disease modifying osteoarthritis drugs (clinic)	151

Búsqueda hasta 30 de Junio del 2010

VIII Análisis estadístico

Se realizó una descripción de las variables, análisis de homogeneidad posteriormente se identificaron los valores de concordancia entre los observadores de acuerdo a los estadísticos Kappa y coeficiente de correlación intraclase (CCI), siendo considerados como confiables los valores ≥ 0.80 ; así como análisis inferencial mediante estadístico Ji cuadrado, habiendo sido considerados con significancia estadística los valores de p menor a 0.05.

IX Consideraciones éticas

Al no modificar la historia natural de ningún paciente y al optimizar los recursos provistos por las instituciones de salud, como las bases de datos gestionadas por el IMSS y la UNAM, se cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del IMSS, SSA, así como de la Declaración de Helsinki, revisada en Edimburgo en el año 2000.

Dado que la investigación para la salud, es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y la sociedad en general; para desarrollar la tecnología e instrumentos clínicos mexicanos en los servicios de salud para incrementar su productividad.

Conforme a las bases establecidas, ya que el desarrollo de la investigación debe atender los aspectos éticos que garanticen la libertad, dignidad y bienestar de la persona sujeta a investigación, que a su vez requiere de establecimientos de criterios técnicos para regular la aplicación de procedimientos relativos a la

correcta utilización de los recursos destinados a ella; que sin restringir la libertad de los investigadores en la investigación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, debe sujetarse a un control de seguridad, para obtener un mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas.

Por lo que el presente trabajo de revisión sistemática se llevo a cabo de manera observacional de la literatura mundial publicada, la cual se realizo con base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentre en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos.

Título segundo: De los aspectos éticos de la Investigación de Seres Humanos, capítulo I, Disposiciones generales. En los artículos 13 y 27.

Título tercero: De la investigación de Nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos, y de Rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes contenido en los artículos 61 a 64. Capítulo III: De la Investigación de Otros Nuevos Recursos, contenidos en los artículos 72 al 74.

Título Sexto: De la Ejecución de la Investigación de las Instituciones de Atención a la Salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120.

Así como también acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, Y enmendada por la 29ª Asamblea Médica de Tokio, Japón, Octubre 1975 52ª Asamblea General de

*Montalvo-Obregón G.
Torres-González R*

Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

El presente trabajo se presentó ante el comité local de investigación para evaluación.

Dado que no se modifica la historia natural de la enfermedad, en ningún paciente del instituto, se cumplen con las disposiciones en materia de investigación para la salud local, institucional, nacional e internacional. Además el realizar un estudio que permita identificar el nivel de evidencia y grado de recomendación de una pregunta dada en la clínica, permite sentar las bases para una mejor atención.

X Factibilidad

Se contó con los Recursos Humanos y Materiales para el estudio. Por medio del personal de base o de confianza por vía institucional con acceso al internet, así como a las principales bases de datos en texto completo, así mismo como profesor e investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México se tiene acceso a la Biblioteca Médica Digital de la UNAM. Además como miembro titular del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología A.C., antes SMO se cuenta con acceso a textos completos.

XI Resultados

1. Homogeneidad y Concordancia. La evaluación analítica del método Delphi presentó valor de Kappa de 1.00, $p < 0.001$. La evaluación analítica de la escala de evaluación de Jadad presentó valor de Kappa de 1.00, $p < 0.001$. Para el nivel de evidencia, el coeficiente de correlación intraclase (CCI) fue de 0.98, $p < 0.001$. En el grado de recomendación, el CCI fue de 0.93, $p < 0.001$. Por último el Nivel de Alcance Terapéutico de Torres (NATT). de 1.0, $p < 0.001$.

2. Análisis Inferencial.

Se realizó el análisis inferencial con el método estadístico de Ji cuadrado obteniendo los siguientes resultados descritos en los cuadros, de las diferentes escalas de medición: Delphi, Jadad, Nivel de evidencia, Grado de recomendación y Nivel de alcance el cual es una nueva escala propuesta por el Dr. Rubén Torres González la cual consta de 4 niveles preclínicos los cuales son: nivel 1- modelos no vivos, nivel 2- modelos celulares, nivel 3- especies menores y 4- especies mayores, así como 4 niveles clínicos que son: nivel 5- estudio de seguridad en sujetos sanos, nivel 6- estudio de seguridad en sujetos enfermos, nivel 7- eficacia que se refiere al éxito en condiciones controladas y por último nivel 8- eficacia que se refiere al éxito bajo condiciones habituales de uso, que se aplicaron a cada una de las variables y la resultante de valor estadístico de cada variable obteniendo los siguientes resultados mostrando en cada cuadro cada una de las variables y escala de medición correspondiente.

Delphi Observador 1

Tabla 1

		Flavonas							Total
		articulo 1	articulo 2	articulo 3	articulo 4	articulo 5	articulo 6	articulo 7	
Delphi	igual o mayor a 4 puntos	0	0	0	1	1	1	1	4
	Recuento del % Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	57,1%
Delphi	igual o menor a 3 puntos	1	1	1	0	0	0	0	3
	Recuento del % Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de p = 0.32

Delphi Observador 2

Tabla 1.1

		Flavonas							Total
		articulo 1	articulo 2	articulo 3	articulo 4	articulo 5	articulo 6	articulo 7	
Delphi	igual o mayor a 4 puntos	0	0	0	1	1	1	1	4
	Recuento del % Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	57,1%
Delphi	igual o menor a 3 puntos	1	1	1	0	0	0	0	3
	Recuento del % Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de p = 0.32

Jadad Observador 1

Tabla 2

		Flavonas						Total		
		articulo 1	articulo 2	articulo 3	articulo 4	articulo 5	articulo 6		articulo 7	
Jadad	igual o mayor a 4 puntos	Recuento del	0	0	0	0	0	1	1	2
		% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	28,6%
Jadad	igual o menor a 3 puntos	Recuento del	1	1	1	1	1	0	0	5
		% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	71,4%
Total		Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
		% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.32$

Jadad Observador 2

Tabla 2.1

		Flavonas						Total		
		articulo 1	articulo 2	articulo 3	articulo 4	articulo 5	articulo 6		articulo 7	
Jadad	igual o mayor a 4 puntos	Recuento del	0	0	0	0	0	1	1	2
		% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	28,6%
Jadad	igual o menor a 3 puntos	Recuento del	1	1	1	1	1	0	0	5
		% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	71,4%
Total		Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
		% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.32$

Nivel de Evidencia Observador 1

Tabla 3

		Flavonas						Total	
		artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6		artículo 7
Evidencia	Recuento del IB	0	0	0	1	1	1	1	4
	% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	57,1%
	Recuento del IV	1	1	1	0	0	0	0	3
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.32$

Nivel de Evidencia Observador 2

Tabla 3.1

		Flavonas						Total	
		artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6		artículo 7
Evidencia IB	Recuento del	0	0	0	1	1	0	1	3
	% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	,0%	14,3%	42,9%
Evidencia IIA	Recuento del	0	0	0	0	0	1	0	1
	% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	,0%	14,3%
Evidencia IV	Recuento del	1	1	1	0	0	0	0	3
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.30$

Nivel de Recomendación Observador 1

Tabla 4

		Flavonas						Total	
		artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6		artículo 7
Recomendación A	Recuento del	0	0	0	1	1	1	1	4
	% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	57,1%
Recomendación C	Recuento del	1	1	1	0	0	0	0	3
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.32$

Grado de Recomendación Observador 2

Tabla 4.1

		Flavonas						Total	
		artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6		artículo 7
Recomendación A	Recuento del	0	0	0	1	1	0	1	3
	% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	,0%	14,3%	42,9%
Recomendación B	Recuento del	0	0	0	0	0	1	0	1
	% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	,0%	14,3%
Recomendación C	Recuento del	1	1	1	0	0	0	0	3
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	42,9%
Total	Recuento del	1	1	1	1	1	1	1	7
	% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.30$

Nivel de Alcance Observador 1

Tabla 5

	Flavonas							Total
	artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6	artículo 7	
Recuento del 2,00	1	0	0	0	0	0	0	1
% Total	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 3,00	0	0	1	0	0	0	0	1
% Total	,0%	,0%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 4,00	0	1	0	0	0	0	0	1
% Total	,0%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 6,00	0	0	0	0	0	1	0	1
% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	,0%	14,3%
Recuento del 7,00	0	0	0	1	1	0	1	3
% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	,0%	14,3%	42,9%
Recuento del Total	1	1	1	1	1	1	1	7
% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de $p = 0.26$

Nivel de Alcance Observador 2

Tabla 5.1

	Flavonas							Total
	artículo 1	artículo 2	artículo 3	artículo 4	artículo 5	artículo 6	artículo 7	
Recuento del 2,00	1	0	0	0	0	0	0	1
% Total	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 3,00	0	0	1	0	0	0	0	1
% Total	,0%	,0%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 4,00	0	1	0	0	0	0	0	1
% Total	,0%	14,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%
Recuento del 6,00	0	0	0	0	0	1	0	1
% Total	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	14,3%	,0%	14,3%
Recuento del 7,00	0	0	0	1	1	0	1	3
% Total	,0%	,0%	,0%	14,3%	14,3%	,0%	14,3%	42,9%
Recuento del Total	1	1	1	1	1	1	1	7
% Total	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	14,3%	100,0%

Estadístico χ^2 con un valor de p = 0.26

De él total de la búsqueda se seleccionaron para la revisión sistemática los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y que se referían a la utilización de flavonas y que tenían relación con la osteoartritis de rodilla, obteniéndose los siguientes resultados: se encontraron 3 artículos preclínicos y 4 artículos clínicos No Se encontraron revisiones de literatura, ni revisiones sistemáticas y 1 articulo repetido.

Los resultados de la búsqueda con las principales variables se resumen en los cuadros 6 y 7.

Cuadro 6.- Evaluación de los artículos

TIPO DE ARTÍCULOS	FLAVONAS		TOTAL	
PRECLÍNICO*	3		3	
CLÍNICO	4		4	
DELPHI PRE-CLÍNICOS <3PTS	OBS 1 3	OBS 2 3	OBS 1 3	OBS 2 3
DELPHI CLÍNICOS <3PTS	0	0	0	0
DELPHI CLÍNICOS >4PTS	4	4	4	4
JADAD PRE-CLÍNICOS <3PTS	3	3	3	3
JADAD CLÍNICOS <3PTS	2	2	2	2
JADAD CLÍNICOS >4PTS	2	2	2	2
NIVEL EVIDENCIA	IA IB 4 IIA IIB III IV 3	IA IB 3 IIA1 IIB III IV 3	IA IB 4 IIA IIB III IV 3	IA IB 3 IIA 1 IIB III IV 3
GRADO DE RECOMENDACIÓN	A 4 B C 3 D	A 3 B 1 C 3 D	A 4 B C 3 D	A 3 B 1 C 3 D
NIVEL DE ALCANCE TERAPEUTICO DE TORRES (NATT) DEL ESTUDIO**	Nivel 1 Nivel 2= 1 Nivel 3= 1 Nivel 4= 1 Nivel 5 Nivel 6= 1 Nivel 7= 3 Nivel 8		Nivel 1 Nivel 2= 1 Nivel 3= 1 Nivel 4= 1 Nivel 5= Nivel 6= 1 Nivel 7= 3 Nivel 8=	
ARTÍCULOS*** EXCLUIDOS	REVISION DE LA LITERATURA: REPETIDO: 1 REVISION SISTEMATICA:		REVISION DE LA LITERATURA: REPETIDO: 1 REVISION SISTEMATICA:	

Evaluación de la Calidad Metodológica de los artículos.

* Los artículos pre-clínicos serán evaluados con nivel de evidencia IV y grado de recomendación C.

** Clasificación propuesta para clasificar diseño del estudio en base al modelo experimental ó clínico utilizado.

***Se mencionaran el número de artículos no incluidos, el motivo y el año de publicación.

**Cuadro 7.- EVALUACION DE ARTICULOS DELPHI- JADAD POR
OBSERVADORES-
CONGRUENCIA INTEROBSERVACIONAL**

NUM. DE ARTICULO	DEPLHI OBS 1	DELPHI OBS 2	JADAD OBS 1	JADAD OBS 2	N.EVID OBS 1	N.EVID OBS 2	G.REC OBS 1	G.REC OBS 2	ALCA NCE OBS 1	ALCA NCE OBS 2
1	1	1	0	0	IV	IV	C	C	2	2
2	3	3	1	1	IV	IV	C	C	4	4
3	3	3	1	1	IV	IV	C	C	3	3
4	8	8	3	3	IB	IB	A	A	7	7
5	8	8	3	3	IB	IB	A	A	7	7
6	8	8	4	4	IB	IIA	A	B	6	6
7	8	8	4	4	IB	IB	A	A	7	7

XII. Discusión.

Existe poca evidencia publicada que respalda la eficacia y la seguridad de los flavonoides en el manejo de la sintomatología y el retraso en la progresión del daño estructural en la osteoartritis de rodilla aunque es alentadora.

Durante esta revisión se encontraron 3 artículos preclínicos y 4 artículos clínicos la mayoría presentan un nivel de evidencia IB, los resultados se publican con la utilización de diferentes tipos de flavonas.

Aunque no existe literatura reportada en México, a nivel internacional la utilización de los flavonoides a despertado interés para el manejo de las enfermedades inflamatorias como la osteoartritis de rodilla, en los artículos preclínicos se estudian 3 flavonoides la epigallocatequina-3-Galata (EGCG), fitoestrogeno de soya y el calicosin-7-o- β -D-glucopiranosido (CG) extraído de la *Astragali radix* (AR), en diferentes niveles de alcance 2, 4 y 3 respectivamente, el primero de ellos menciona que el EGCG inhibe la interleucina-1 β productora de oxido nítrico en los condrocitos humanos lo que provoca un efecto antiinflamatorio en los condrocitos humanos con osteoartritis. El segundo que se refiere al fitoestrogeno de soya falla en su intento por demostrar los efectos de esta sustancia como modificador de la osteoartritis de rodilla en monos. Por último S. I. Choi y colaboradores demuestran en su estudio en conejos que la CG puede ser una terapia efectiva para frenar la degradación del cartílago en la osteoartritis.^{5,6,7}

Por otra parte los estudios clínicos que mencionan la utilización de otros tipos de flavonoides como los rutosidos, extracto de corteza de pino (Pycnogenol) y flavocoxid, valoran la disminución de la sintomatología con escalas visuales análogas o mediante cuestionarios para evaluar el dolor articular (Lequesne y Womac), otro aspecto revisado es la seguridad de las flavonas reportando los efectos adversos del mismo tanto clínicos como mediante pruebas bioquímicas en sangre, no se valoran aspectos radiográficos los cuales podrían contribuir a valorar el retraso de la progresión de la enfermedad.^{2,3,4,8}

XIII. Conclusión.

Todos los autores concuerdan en que los medicamentos que poseen este tipo de componentes son efectivo desde el primer mes de tratamiento en cuanto a mejoría de la sintomatología de la osteoartritis leve a moderada de rodilla se refiere, así como que es una opción segura por lo que sería una interesante alternativa de tratamiento para este tipo de patología, sin embargo todos los estudios son a corto plazo y ningún estudio clínico menciona algo en relación al aspecto de la progresión de la enfermedad, por lo que resultaría atractivo un estudio que abordara estos tópicos.

No se encontró ningún estudio similar de flavonas por lo que sería el primer estudio realizado de este tipo sobre dichos componentes.

XII REFERENCIAS.

- 1.- Hungerford MW. Chondroprotective agents. *Foot Ankle Clinics* 2003; 3: 201-219.
- 2.- Cisar P, Jany R, Waczulikova I, Sumegova K, Muchova J, Vojtassak J, Durackova Z, Lisy M, Rohdewald P. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008; 22 : 1087-1092.
- 3.- Levy R, Saikosky R. Flavocoxid is an effective as naproxen for managing the signs and symptoms of osteoarthritis of the knee in humans: a short-term, randomized, double-blind pilot study. *Nutrition Research* 2009; 29: 298-304.
- 4- Belcaro G. Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen value in patients with osteoarthritis treated with Pycnogenol. *Redox Report* 2008; 6 (13): 271-276.
- 5- Singh R, Ahmed S, Islam N, Goldberg V, Haqqi T. Epigallocatechin-3-Gallate Inhibits interleukin-1 β -induced expression of nitric oxide synthase and production Of nitric oxide in human chondrocytes. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 8 (46): 2079-2086.
- 6- Ham K, Oegema T, Loeser R, Carlson C. Effects of long-term estrogen replacement therapy on articular cartilage IGFBP-2, IGFBP-3, collagen and proteoglycan levels in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004; 12: 160-168.
- 7- Choi S, Heo T, Min B, Cui J, Choi B, Park R. Allevation of osteoarthritis by calycosin-7-O- β -D-glucopyranoside (CG) isolated from *Astragali radix* (AR) in rabbit osteoarthritis (OA) model. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 1086-1092.
- 8- Akhtar M, Naseer R, Farooqi A, Aziz W, Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee – a double-blind prospective randomized study. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 410-415.
9. - Diccionario de la real academia española 22va edición Espasa Calpe España.