

ARTÍCULOS ORIGINALES

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CREMA BACCHALIS LATIFOLIA “CHILLK’A” EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTRITIS DE RODILLA

EFFICACY AND SAFETY OF BACCHALIS LATIFOLIA “CHILLK’A” CREAM IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Dr. Vladimir Aroja Santos¹, Dr. Jaime Omar Velasco Flores², Dra. Lourdes Acarapi Quispe³, Dra. Ines Vilelo Ruiz⁴, Lic. Nataly Clavijo Chambi⁵, Lic. Marco Antonio Arancibia Yujra⁶, Lic. Elmer Siles Ruiz⁶, Lic. Maria Elena Medrano Flores⁶, Lic. Hugo Rolando Huaranca Condori⁶, Dra. Lily Salcedo Ortiz³

RECIBIDO: 19/09/2024

ACEPTADO: 26/05/2025

RESUMEN

Introducción. – La Osteoartritis en la patología osteoarticular más común del mundo. Los antiinflamatorios tópicos son una de las principales herramientas en su tratamiento, sin embargo, pierden su eficacia con el pasar del tiempo o pueden presentar reacciones adversas locales, por lo tanto, se tiene que buscar otras alternativas que sean igual de eficaces y seguros.

Objetivos. – Evaluar la eficacia y seguridad de la crema *Baccharis latifolia* al 2% en el tratamiento de la Osteoartritis de rodilla, comparándola con una crema de diclofenaco al 2%.

Material y métodos. – Ensayo clínico, comparativo, doble ciego, realizado en personas adultas con Osteoartritis sintomática de rodilla, dividiéndolas en dos grupos de forma aleatorizada y cegada para el participante y el médico tratante, administrando al primer grupo *Baccharis latifolia* al 2% y al segundo grupo diclofenaco al 2% (tratamiento tópico), junto a sesiones de fisioterapia. Se monitorizó la respuesta al tratamiento con EVA del dolor y WOMAC al inicio y al décimo segundo día de tratamiento.

Resultados. – Obtuvimos 100 pacientes mayores de edad, en su mayoría del género femenino con un segundo grado de Osteoartritis de rodilla. Observamos una disminución del dolor, la rigidez y mejoría de funcionalidad estadísticamente significativa en ambos grupos ($p < 0.0001$), no se observó reacciones adversas locales en ambos grupos.

Conclusiones. – La eficacia y seguridad de la crema *Baccharis latifolia* al 2% fue similar al diclofenaco gel al 2%, siendo esta una posible alternativa en pacientes que pierdan efectividad o presenten reacciones adversas al tratamiento estándar.

Palabras clave: Osteoartritis. Articulación de la rodilla. Extractos de plantas. Medicina herbaria. Ensayos clínicos. Diclofenaco tópico. AINE.

ABSTRACT

Introduction. – The Osteoarthritis in the most common osteoarticular pathology in the world. Topical anti-inflammatory drugs are one of the main tools in its treatment, however, they lose their effectiveness over

1. Medico Reumatologo del Hospital Municipal La Portada, La Paz-Bolivia
2. Medico Fisiatra del Hospital Municipal La Portada, La Paz-Bolivia
3. Docente de la Cátedra de Bioquímica de la Universidad Mayor de San Andres
4. Medico General del Hospital Santa Barbara, Sucre-Bolivia
5. Licenciado de Fisioterapia de Centro Medico Privado, La Paz-Bolivia
6. Licenciado de Fisioterapia del Hospital Santa Barbara, Sucre-Bolivia

Correspondencia: Dr. Vladimir Aroja Santos

Correo electrónico: vladi.aroja.reumato@hotmail.com • Celular: +59161198923

time or may present local adverse reactions, therefore, we have to look for other therapeutic options that are just as effective and safe.

Objectives. - To evaluate the efficacy and safety of *Baccharis latifolia* 2% cream in the treatment of knee Osteoarthritis, comparing it with diclofenac 2% cream.

Material and methods. - Clinical trials, comparative, double-blind study, carried out in adults with symptomatic knee osteoarthritis, dividing them into two groups in a randomized and blinded way for the participant and the treating physician, administering the herbal medicine to the first group and the second group topical anti-inflammatory, together with physiotherapy sessions, monitoring the response to pain treatment with VAS and WOMAC at the beginning and on the twelfth day of treatment.

Results. - We obtained 100 patients of legal age, mostly female with a second degree of Osteoarthritis according to radiological images. We observed a decrease in pain, stiffness and improvement of functionality statistically significant in both groups ($p < 0.0001$), no adverse reactions were observed in both groups.

Conclusions. - The efficacy and safety of *Baccharis latifolia* 2% cream was similar to diclofenac 2% gel, this being a possible alternative in patients who lose effectiveness or have adverse reactions to standard treatment.

Key words: Osteoarthritis. Knee joint. Plant extracts. Herbal medicine. Clinical trials. Topical diclofenac. NSAID.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad osteoarticular más común en todo el mundo ¹, de igual forma es uno de los principales motivos de consulta en Reumatología, posee el segundo lugar en discapacidad después de las enfermedades cardiovasculares, tiene un alto impacto a nivel mundial y en los sistemas de salud pública. La prevalencia reportada varía de 0.5% al 40% de la población total ². Esta amplia variación se atribuye a la variabilidad de sus características clínicas y los diferentes criterios utilizados para su diagnóstico ³⁻⁵. En un estudio multicéntrico realizado en 13 países de América Latina se estableció a la OA de rodilla como la patología más predominante ⁶. Por otra parte, en Bolivia existe un amplio abanico de plantas medicinales, entre las cuales se encuentra *Baccharis latifolia* conocida en nuestra región como “Chillk’a”, “Yurak chilca” o “Huma chillca”, que se utiliza tradicionalmente como cataplasma para aliviar el dolor articular mecánico, inflamatorio, contusiones o esguinces. Tomando en cuenta su uso milenario un equipo de trabajo multidisciplinario de la Universidad Mayor de San Andrés (UMSA) constituido por bioquímicos, químicos, químico-farmacéuticos, biólogos, biotecnología, fisioterapeutas y médicos desarrollaron un fitoterápico que tiene como principio activo el extracto etanólico de *Baccharis latifolia* al 2%, constituido principalmente por flavonoides con demostrada actividad antiinflamatoria ⁷, introduciéndose al mercado farmacéutico de local el 2016 como crema antiinflamatoria tópica, es así que el objetivo del presente trabajo

fue evaluar la eficacia y seguridad de la crema *Baccharis latifolia* al 2% en el tratamiento de la OA de rodilla, comparándola con una crema de diclofenaco al 2%, en una población pareada en edad, género, índice de masa corporal y años de evolución de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes

Estudio clínico, comparativo, doble ciego, realizado en personas adultas, mayores de edad, con el diagnóstico establecido de OA de rodilla según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) ⁴ que cumplan los siguientes criterios de inclusión: 1) dolor articular mecánico en ambas rodillas, 2) que no hayan recibido tratamiento analgésico ni antiinflamatorio las últimas 2 semanas ni infiltraciones de glucocorticoides los últimos 3 meses, 3) que no tengan indicación de prótesis articular y 4) que no padezcan de ninguna enfermedad sistémica autoinmune.

Definiciones sobre respuesta al tratamiento

1. **Leve respuesta al tratamiento:** Disminución del dolor, rigidez y mejoría en la funcionalidad menor al 20% en relación al control basal.
2. **Moderada respuesta al tratamiento:** Disminución del dolor, rigidez y mejoría en la funcionalidad entre un 20 y 50% en relación al control basal.
3. **Alta respuesta al tratamiento:** Disminución del dolor, rigidez y mejoría en la funcionalidad entre un 51 y 80% en relación al control basal.

4. **Muy alta respuesta al tratamiento:** Disminución del dolor, rigidez y mejoría en la funcionalidad mayor al 81% en relación al control basal.

Recolección de datos

Después de verificar que los pacientes cumplan con nuestros criterios de inclusión y firmen el consentimiento informado se procedió a la recolección de los datos demográficos, continuamos con un interrogatorio y un examen físico dirigido a la articulación de la rodilla, recolectamos datos basales sobre la Escala Visual Análoga (EVA) del dolor del 0 a 100 y el cuestionario Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)⁸. El estudio procedió realizando una radiografía simple anteroposterior de ambas rodillas en bipedestación antes de iniciar el tratamiento, usando la clasificación de Kellgren y Lawrence⁹ para su estratificación. Se dividió a los pacientes en dos grupos de forma aleatorizada y cegada para el participante y el médico tratante. La administración del tratamiento se realizó en el gabinete de fisioterapia, bajo la supervisión de un licenciado de fisioterapia capacitado sobre la enfermedad y en conocimiento del protocolo del estudio. Ambas cremas (*Baccharis latifolia* al 2% y diclofenaco al 2%) tenían las mismas características físicas y fueron aplicadas junto al ultrasonido pulsátil durante 5 minutos, tres veces al día, durante doce días. La monitorización mediante EVA del dolor y WOMAC se realizó al inicio y al décimo segundo día de tratamiento.

Consideraciones éticas

El Comité de Ética e Investigación del Hospital Santa Bárbara y el Hospital Municipal La Portada aprobaron el trabajo, clasificándolo como *sin riesgo* siguiendo la Declaración de Helsinki. De igual forma tiene el aval de la Universidad Mayor de San Andres (UMSA) mediante el proyecto IDH Desarrollo de productos fitoterapéuticos y partir de plantas nativas de Bolivia. Estudio clínico de cremas antiinflamatorias en base al extracto de *Baccharis latifolia*, en voluntarios con inflamaciones secundarias

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.0 para Windows 10. Para el análisis de los resultados descriptivos se utilizaron medias, porcentajes y desviación estándar. Se utilizaron las pruebas de *chi cuadrada* (χ^2) y *t de student* para comparar las variables cualitativas y cuantitativas en ambos grupos de estudio según corresponda el caso. La significancia estadística se asumió con un valor $p = < 0.05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 100 pacientes mayores de edad, en su mayoría del género femenino, con sobrepeso y más de 2 años de evolución de la enfermedad. Ambos grupos presentaron una mayor frecuencia de OA grado dos según la clasificación radiológica de Kellgren y Lawrence ($p=0.027$) y no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las variables clínicas (Tabla 1).

Tabla 1: Características clínicas y radiológicas

	<i>Baccharis latifolia</i> al 2% (n=50)	Diclofenaco al 2% (n=50)	Valor p
Edad (años)	64.12 ± 10.34	61.12 ± 8.89	0.123
Género femenino	42 (84%)	38 (76%)	0.317
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28.26 ± 4.3	29.62 ± 5.68	0.162
Evolución de la enfermedad (años)	2.34 ± 2.45	2.25 ± 2.99	0.884
Clasificación de Kellgren y Lawrence			
✓ Grado I	8 (16%)	4 (8%)	0.218
✓ Grado II	22 (44%)	33 (66%)	0.027
✓ Grado III	19 (38%)	11 (22%)	0.081
✓ Grado IV	1 (2%)	2 (4%)	0.558

Ambos grupos iniciaron el tratamiento con valores similares de EVA del dolor (58.20 vs 54.20), WOMAC dolor (8.00 vs 7.12), WOMAC rigidez (2.74 vs 1.66) y WOMAC funcionalidad (27.68 vs 23.68), de igual forma, al concluir el

tratamiento ambos valores disminuyeron de manera estadísticamente significativa (37.60 vs 31.60, 5.04 vs 4.00, 1.26 vs 0.78 y 15.88 vs 12.70 [$p = < 0.0001$] respectivamente) (Tabla 2)

Tabla 2: Control basal y al 12 do día de tratamiento

	Baccharis latifolia al 2% (n=50)	Diclofenaco al 2% (n=50)	Valor p
EVA del dolor (0-100)			
✓ Control basal	58.20 ± 18.37	54.20 ± 19.17	0.289
✓ 12 ^{do} día	37.60 ± 23.78	31.60 ± 20.13	0.176
Valor p	< 0.0001	< 0.0001	
WOMAC dolor (0-20)			
✓ Control basal	8.00 ± 3.84	7.12 ± 4.14	0.274
✓ 12 ^{do} día	5.04 ± 3-95	4.00 ± 3-90	0.189
Valor p	< 0.0001	< 0.0001	
WOMAC rigidez (0-8)			
✓ Control basal	2.74 ± 4.31	1.66 ± 1.86	0.108
✓ 12 ^{do} día	1.26 ± 1.87	0.78 ± 1.16	0.127
Valor p	< 0.0001	< 0.0001	
WOMAC funcionalidad (0-68)			
✓ Control basal	27.68 ± 15.38	23.68 ± 15.28	0.195
✓ 12 ^{do} día	15.88 ± 13.11	12.70 ± 12.45	0.217
Valor p	< 0.0001	< 0.0001	

La mayoría de los pacientes en ambos grupos tuvieron una respuesta al tratamiento de moderada a alta utilizando EVA del dolor, WOMAC dolor, WOMAC funcionalidad y WOMAC total, sin embargo, con WOMAC rigidez

la mayoría de los pacientes presentaron una respuesta leve, sin embargo, dichos cambios no fueron estadísticamente significativos (Tabla 3). No observamos reacciones adversas locales en ambos grupos de estudio.

Tabla 3: Respuesta al tratamiento

	Baccharis latifolia al 2% (n=50)	Diclofenaco al 2% (n=50)	Valor p
EVA dolor			
✓ Respuesta leve al tratamiento	9 (18%)	6 (12%)	0.425
✓ Respuesta moderada al tratamiento	19 (38%)	15 (30%)	0.398
✓ Respuesta alta al tratamiento	16 (32%)	23 (46%)	0.216
✓ Respuesta muy alta tratamiento	6 (12%)	6 (12%)	1.000
WOMAC dolor			
✓ Respuesta leve al tratamiento	16 (32%)	12 (24%)	0.374
✓ Respuesta moderada al tratamiento	10 (20%)	12 (24%)	0.629
✓ Respuesta alta al tratamiento	18 (36%)	17 (34%)	0.834
✓ Respuesta muy alta tratamiento	6 (12%)	9 (18%)	0.401
WOMAC rigidez			
✓ Respuesta leve al tratamiento	21 (42%)	25 (50%)	0.422
✓ Respuesta moderada al tratamiento	5 (10%)	5 (10%)	1.000
✓ Respuesta alta al tratamiento	14 (28%)	8 (16%)	0.148
✓ Respuesta muy alta tratamiento	10 (20%)	12 (24%)	0.629
WOMAC funcionalidad			
✓ Respuesta leve al tratamiento	9 (18%)	7 (14%)	0.585
✓ Respuesta moderada al tratamiento	16 (32%)	14 (28%)	0.663
✓ Respuesta alta al tratamiento	19 (38%)	20 (40%)	0.838
✓ Respuesta muy alta tratamiento	7 (14%)	9 (18%)	0.585

DISCUSIÓN

Los dos grupos de estudio muestran homogeneidad en sus características demográficas y clínicas, datos que coinciden con las características descritas por Reginato y colaboradores⁶, de igual forma la mayoría de los pacientes presentaron entre un segundo y tercer

grado de OA según la clasificación de Kellgren y Lawrence^{6,9}.

En nuestro estudio evidenciamos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) en ambos grupos de estudio comparando los valores de inicio y de conclusión del tratamiento, utilizando todas las herramientas

de clinimetría. La mayoría de los pacientes respondieron al dolor de forma moderada y alta utilizando EVA del dolor, WOMAC dolor y WOMAC funcionalidad. En nuestra revisión de la literatura no encontramos estudios realizados con *Baccharis latifolia* como tratamiento de OA, sin embargo, Walzer y colaboradores en una revisión realizada el 2015 encontraron resultados similares tras analizar estudios realizados con extractos de plantas medicinales como: *Scutellaria baicalensis*, *Acaria catechu*, *Boswellia serrata*, Cereza, Cúrcuma, Achicoria y Jengibre en el tratamiento de OA de rodilla, comparada con un AINE ¹⁰, cabe mencionar que ninguna de estas plantas estudiadas son originarias de Sudamérica.

Las diferentes recomendaciones en el manejo de OA de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR), la Liga Europea Contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR), la Sociedad Internacional de Investigación de la Osteoartritis (OARSI) y ACR recomiendan el uso de AINE tópicos en pacientes que no respondan al tratamiento con paracetamol o en pacientes que presenten dolor articular de leve a moderado o donde evidenciamos datos de inflamación articular ^{2, 11, 12 y 13}, siendo estos medicamentos ampliamente utilizados por amplio rango de seguridad ^{14, 15}, sin embargo, no estas exentos de perder su eficacia con el pasar del tiempo y/o presentar reacciones adversas locales como erupciones cutáneas, picazón o ardor, tal como los describe Jinying Lin en un metanálisis publicado el 2004 ¹⁶, es en ese sentido que el presente estudio pretende visibilizar productos fitoterapéuticos desarrollados en nuestro país que posean una comprobada actividad antiinflamatoria tanto *in vitro* en blancos

farmacológicos como ciclooxigenasa-2 (COX-2), prostaglandina E2 (PGE₂), lipoxigenasa-5 (LOX-5), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) como *in vivo* en modelos experimentales en animales ⁷, que pudieran ser una alternativa natural en el tratamiento de la OA en pacientes que ya utilizaron AINE tópicos o sean alérgicos a los mismos.

Los resultados del presente trabajo tienen que analizarse en base a las siguientes limitaciones: 1) El número limitado de pacientes en ambos grupos de trabajo, 2) Es posible que las sesiones de fisioterapia pudieran potenciar el efecto terapéutico y por ende la respuesta al tratamiento, 3) La ausencia de un grupo placebo. Sin embargo, creemos que el estudio aporta en los siguientes puntos: 1) Es el primer estudio realizado con un fitoterápico producido en nuestra región Sudamericana 2) Fomenta la investigación de este y otros potenciales productos naturales alternativos en el tratamiento de la OA de rodilla en América Latina.

CONCLUSIONES

En el presente estudio evidenciamos una eficacia y seguridad de la crema *Baccharis latifolia* al 2% similar a la crema de diclofenaco al 2%, siendo este fitoterápico una posible alternativa en pacientes que pierdan efectividad o presenten reacciones adversas al tratamiento estándar.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

El proyecto fue financiado con los recursos IDH para el desarrollo de productos fitoterapéuticos y partir de plantas nativas de Bolivia de la UMSA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):376-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25748615.
2. Rillo O, Riera H, Acosta C, Liendo V, Bolaños J, Monterola L, Nieto E, Arape R, Franco LM, Vera M, Papasidero S, Espinosa R, Esquivel JA, Souto R, Rossi C, Molina JF, Salas J, Ballesteros F, Radrigan F, Guibert M, Reyes G, Chico A, Camacho W, Urioste L, García A, Iraheta I, Gutiérrez CE, Aragón R, Duarte M, Gonzalez M, Castañeda O, Angulo J, Coimbra I, Munoz-Louis R, Saenz R, Vallejo C, Briceño J, Acuña RP, De León A, Reginato AM, Möller I, Caballero CV, Quintero M. PANLAR Consensus Recommendations for the Management in Osteoarthritis of Hand, Hip, and Knee. *J Clin Rheumatol*. 2016 Oct;22(7):345-54. doi: 10.1097/RHU.0000000000000449. PMID: 27660931.
3. Altman R, Alarcón G, Appellrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Feldman D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991 May;34(5):505-14. doi: 10.1002/art.1780340502. PMID: 2025304.
4. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816. PMID: 3741515.

5. Altman R, Alarcón G, Appellrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, Brown C, Cooke TD, Daniel W, Gray R, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990 Nov;33(11):1601-10. doi: 10.1002/art.1780331101. PMID: 2242058.
6. Reginato AM, Riera H, Vera M, Torres AR, Espinosa R, Esquivel JA, Felipe OJ, Blas JR, Rillo O, Papasidero S, Souto R, Rossi C, Molina JF, Ballesteros F, Radrigan F, Guibert M, Chico A, Gil ML, Camacho W, Urioste L, García AK, Iraheta I, Gutierrez CE, Duarte M, Castañeda O, Coimbra I, Muñoz Louis R, Reveille J, Quintero M; Pan-American League of Associations for Rheumatology (PANLAR) Osteoarthritis Study Group. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol.* 2015 Dec;21(8):391-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281. PMID: 26457483.
7. Almanza GR, Salcedo L. De la planta al medicamento. Parte I Investigaciones de *Baccharis latifolia* (Chilca), Editorial Académica Española, 1ra Edición, 2012; Saarbrücken, Alemania, 1-293.
8. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988 Dec;15(12):1833-40. PMID: 3068365.
9. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494. PMID: 13498604; PMCID: PMC1006995.
10. Walzer SM, Weinmann D, Toegel S. Medical Plant Extracts for Treating Knee Osteoarthritis: a Snapshot of Recent Clinical Trials and Their Biological Background. *Curr Rheumatol Rep.* 2015 Aug;17(8):54. doi: 10.1007/s11926-015-0530-3. PMID: 26163305.
11. Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br J Sports Med.* 2006 Aug;40(8):664-9. doi: 10.1136/bjsm.2004.016840. PMID: 16864563; PMCID: PMC2579446
12. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462672.
13. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, Callahan L, Copenhaver C, Dodge C, Felson D, Gellar K, Harvey WF, Hawker G, Herzig E, Kwoh CK, Nelson AE, Samuels J, Scanzello C, White D, Wise B, Altman RD, DiRenzo D, Fontanarosa J, Giradi G, Ishimori M, Misra D, Shah AA, Shmagel AK, Thoma LM, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2021 May;73(5):799. doi: 10.1002/art.41761. PMID: 31908163; PMCID: PMC10518852.
14. Hui X, Hewitt PG, Poblete N, Maibach HI, Shainhouse JZ, Wester RC. In vivo bioavailability and metabolism of topical diclofenac lotion in human volunteers. *Pharm Res.* 1998 Oct;15(10):1589-95. doi: 10.1023/a:1011911302005. PMID: 9794502.
15. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AAM, Shainhouse ZJ. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain.* 2009 Jun;143(3):238-245. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008. Epub 2009 Apr 19. PMID: 19380203.
16. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2004 Aug 7;329(7461):324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C. Epub 2004 Jul 30. PMID: 15286056; PMCID: PMC506853