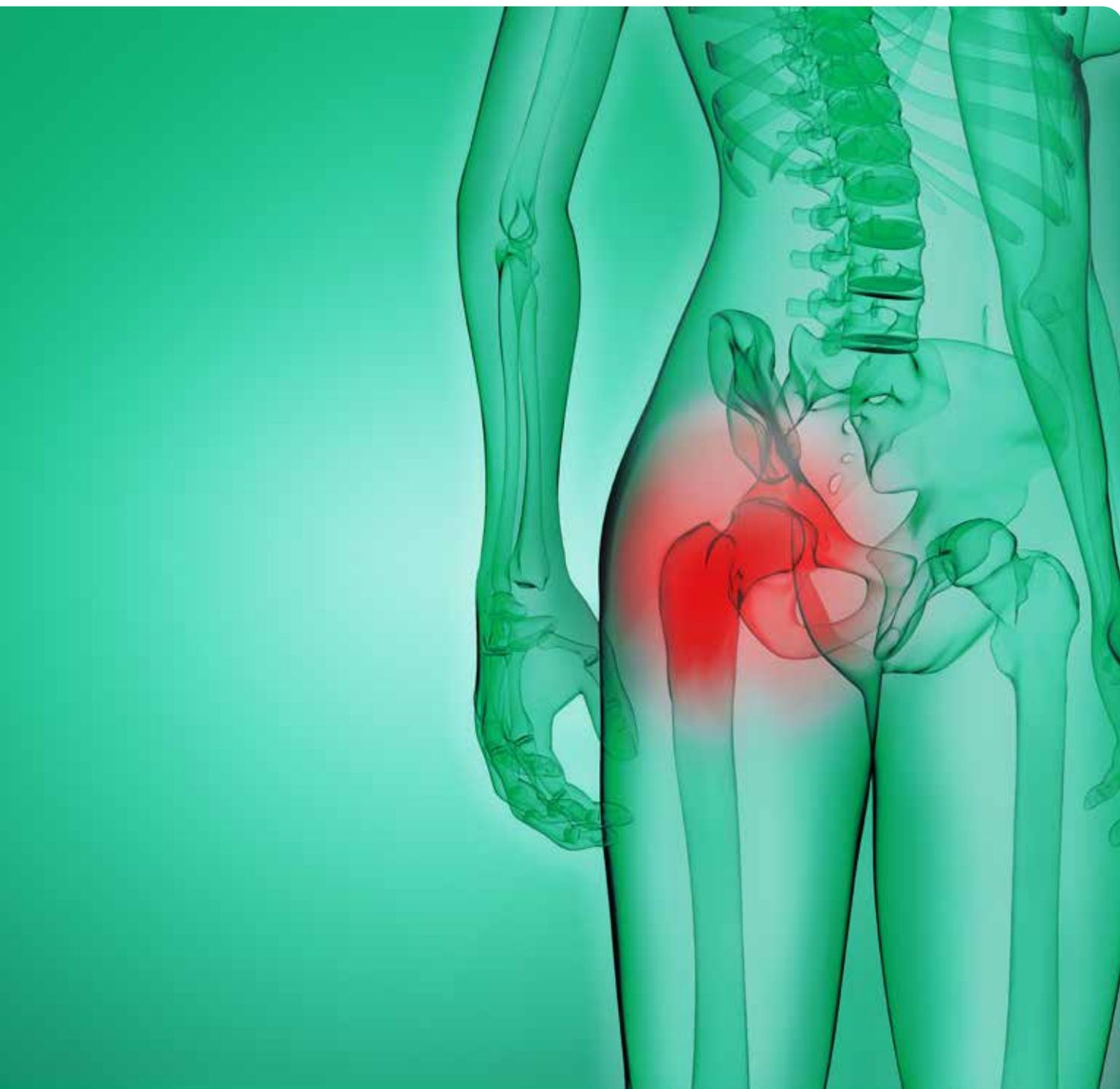


Monografía de Producto



Zeel[®]_T

Primera publicación en inglés, 2013
Primera Edición en español, 2015
Actualizada según la Segunda Edición en inglés, de junio de 2015

© 2015 by Biologische Heilmittel Heel GmbH, Alemania
79216 15/06

Biologische Heilmittel Heel GmbH
Dr.-Reckeweg-Straße 2-4, 76532 Baden-Baden, Alemania
Teléfono +49 7221 501-00, Fax +49 7221 501-450
www.heel.com

Índice

1	Introducción	5
2	Indicaciones terapéuticas	6
3	Composición	7
4	Mecanismo de acción	8
5	Osteoartritis	21
6	La base de evidencia: eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad	24
	Zeel® T solución inyectable para artritis en diversas articulaciones	24
	Zeel® T solución inyectable para osteoporosis de rodilla	26
	Zeel® T pomada para trastornos articulares degenerativos	30
	Traumeel® coadministrado con Zeel® T (inyecciones intraarticulares) para el tratamiento de osteoartritis de rodilla: el estudio MOZArT	34
7	Información farmacéutica	38
	Contraindicaciones	38
	Efectos adversos	38
	Embarazo y lactancia	38
	Sobredosis	38
	Advertencias y precauciones especiales de empleo	38
	Interacción con otros medicamentos	38
	Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	38
8	Utilización en la práctica clínica	39
	Utilidad terapéutica	39
	Para los pacientes	39
	Para los profesionales sanitarios	39
	Formulaciones	39
	Recomendaciones de dosis	40
	Datos farmacéuticos	41
	Conservación	41
9	Resumen: los beneficios de Zeel® T	42
10	Bibliografía	43
11	Resumen de las características del producto	46
12	Descargo de responsabilidad	49

1 Introducción

Zeel® T ha sido investigado durante más de 40 años, y ha sido usado ampliamente por pacientes en más de 30 países. Cada año, casi un millón de pacientes en todo el mundo se tratan con Zeel®.

Los trastornos articulares degenerativos (TAD), como la osteoartritis (OA) son afecciones frecuentes y debilitantes que pueden deberse a muchas causas y etiologías. Los tratamientos convencionales están apoyados por una razonable base de evidencia, pero están asociados con limitaciones de uso, por ejemplo, a causa de sus reacciones adversas y de restricciones de uso a largo plazo. Zeel® T ofrece a los pacientes con OA y enfermedades articulares reumáticas una alternativa natural a los tratamientos convencionales, sin sus efectos secundarios y limitaciones asociados. El reciente estudio MOZArT, un estudio controlado y aleatorizado de gran tamaño, demostró que la coadministración de inyecciones intraarticulares de Traumeel® y Zeel® T es eficaz para reducir el dolor asociado con la osteoartritis de rodilla (véase la Sección 5).¹

Diversos estudios con Zeel® T demuestran su excelente eficacia, seguridad y tolerabilidad en los trastornos articulares degenerativos.²⁻⁵ Además, la satisfacción del paciente con la eficacia del tratamiento con Zeel® T es elevada.^{3,5}

No tiene interacciones farmacológicas conocidas y muy pocas contraindicaciones, y muy rara vez se producen reacciones adversas con Zeel® T. Zeel® T puede usarse con confianza en pacientes que toman otros medicamentos, y en quienes sufren de afecciones concomitantes, tales como hipertensión, enfermedad cardiovascular, problemas gastrointestinales y enfermedad renal. Zeel® T es apto para uso agudo y a largo plazo. Puede combinarse con seguridad con tratamientos naturales o convencionales^{3,4} pero es eficaz como monoterapia.²⁻⁵

Los estudios *in vitro* y con animales indican que el mecanismo de acción de Zeel® T es múltiple y está mediado por sus diversos ingredientes, que están dirigidos a la prevención de la inflamación crónica,⁶⁻⁸ prevención de vascularización del cartílago y el endocondrio,^{9,10} remodelación y protección del cartílago¹¹⁻¹³ y alteración de la mecánica del cartílago¹⁴ (véase la Sección 4). La acción múltiple de Zeel® T, y la inclusión de productos vegetales en su formulación, apoya un potencial terapéutico estrechamente alineado con la reciente comprensión de la inmunopatogénesis de la OA, lo que sugiera que se necesita “desarrollar más enfoques novedosos para tratar la OA, que podrían incluir terapias que actúan sobre objetivos múltiples. Los productos naturistas vegetales cuentan con este tipo de propiedades y pueden considerarse para el futuro desarrollo de fármacos.”¹⁵

Zeel® T contiene diversos ingredientes activos (14 en las ampollas inyectables, y 15 en los comprimidos y la pomada (véase la Sección 3).

Zeel® T se encuentra disponible en tres formulaciones diferentes: solución inyectable, pomada y comprimidos. Estas tres formulaciones maximizan la conveniencia y la flexibilidad de uso. La indicación exacta y la posología de las formulaciones de Zeel® T pueden hallarse en los prospectos específicos para cada país.

Zeel® T ofrece un tratamiento natural eficaz, seguro y bien tolerado para la osteoartritis y las enfermedades articulares reumáticas



2 Indicaciones terapéuticas

La indicación terapéutica de las formulaciones de Zeel® T es:

- Osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares.

3 Composición

Hay tres formulaciones de Zeel® T: ampollas inyectables, pomada y comprimidos. Sus respectivas composiciones, incluyendo cantidad y excipientes, se detallan a continuación.

<i>Ingredientes activos e inactivos</i>	Zeel® T ampollas inyectables		Zeel® T Pomada		Zeel® T Comprimidos	
	<i>Dilución</i>	<i>Cantidad por 100g</i>	<i>Dilución</i>	<i>Cantidad por 100g</i>	<i>Dilución</i>	<i>Cantidad por 100g</i>
Acidum DL-alpha liponicum	D8	0,09 g	D6	0,010 g	D6	0,01 g
Arnica montana	D4	9,09 g	D2	0,300 g	D1	0,20 g
Cartilago suis	D6	0,09 g	D2	0,001 g	D4	0,10 g
Coenzyma A	D8	0,09 g	D6	0,010 g	D6	0,01 g
Embryo totalis suis	D6	0,09 g	D2	0,001 g	D4	0,10 g
Funiculus umbilicalis suis	D6	0,09 g	D2	0,001 g	D4	0,10 g
Nadidum	D8	0,09 g	D6	0,010 g	D6	0,01 g
Natrium diethyloxalaceticum	D8	0,09 g	D6	0,010 g	D6	0,01 g
Placenta totalis suis	D6	0,09 g	D2	0,001 g	D4	0,10 g
Rhus toxicodendron	D2	0,45 g	D2	0,270 g	D2	0,18 g
Sanguinaria canadensis	D4	0,14 g	D2	0,225 g	D3	0,15 g
Solanum dulcamara	D3	0,45 g	D2	0,075 g	D2	0,05 g
Azufre	D6	0,16 g	D6	0,270 g	D6	0,18 g
Symphytum officinale	D6	0,45 g	D8	0,750 g	D8	0,05 g
Acidum silicicum	-	-	D6	1,000 g	D6	1,00 g
Cloruro de sodio	-	0,80 g	-	-	-	-
Agua para inyección	-	79,43 g	-	-	-	-
Alcohol cetosteárico (tipo A), emulsificador	-	-	-	8,01 g	-	-
Etanol 96% (V/V)	-	-	-	9,57 g	-	-
Parafina líquida	-	-	-	9,34 g	-	-
Parafina blanca suave	-	-	-	9,34 g	-	-
Agua purificada	-	-	-	60,81 g	-	-
Lactosa monohidrato	-	-	-	-	-	97,25 g
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	0,5 g

4 Mecanismo de acción

Los estudios *in vitro* y con animales señalan que Zeel® T tiene un mecanismo de acción múltiple mediado por sus diversos ingredientes, que incluye:

- Inflamación crónica^{6,7,8}
- Prevención de vascularización del cartílago and endocondrio^{9,10}
- Remodelación y protección del cartílago^{11,12,13}
- Alteración de la mecánica del cartílago.¹⁴

Inflamación crónica

DATO CLAVE

Cada vez están más reconocidos los efectos de la inflamación crónica subclínica en la OA.

i. Generalidades

Ahora están cada vez más reconocidos los efectos de la inflamación crónica subclínica en la OA.¹⁶ El inicio de la inflamación aguda por lo general es repentino, con síntomas (enrojecimiento, calor, hinchazón y pérdida adicional de la función) que se desarrollan en cuestión de minutos u horas. Los neutrófilos son las células más abundantes, y las citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 y TNF- α , son las más prominentes. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias, IL-1, TNF- α , IL-6 y otros integrantes de la superfamilia de proteínas de IL-6, tales como IL-7, IL-17 y IL-18, están asociados con las lesiones a los cartílagos, y por lo tanto, con el desarrollo de OA.^{15,17,18}

Por el contrario, la inflamación crónica se desarrolla durante un período más prolongado y puede persistir durante semanas, meses o años. Los marcadores de la inflamación crónica, tales como la proteína C reactiva (PCR), pueden ser elevados en los pacientes de OA, y pueden estar mediados por IL-6, que es una citocina importante secretada por los macrófagos.¹⁹

IL-6 también puede participar en la angiogénesis, que es otro factor contribuyente a la patología de la OA.^{20,21}

El resultado de la inflamación aguda es la eliminación de la irritación, seguida de la restauración de los tejidos hasta recuperar su estado original. Sin embargo, en la inflamación crónica, la inflamación y la reparación se producen simultáneamente, y la articulación continúa siendo anormal aun cuando la inflamación haya desaparecido. Además, en la inflamación crónica, las células predominantes son los macrófagos, y a menudo, infiltrados linfocíticos. Por lo tanto, la inflamación crónica puede considerarse un intento equívoco de los condrocitos y otras células de eliminar tejidos dañados y completar una reparación.

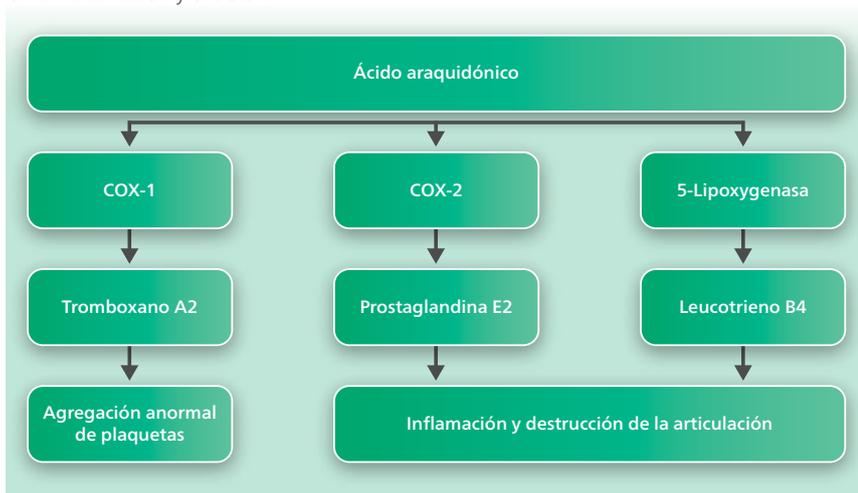
Diversas enzimas, por ej., ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), son catalizadoras de reacciones, y producen mediadores de inflamación y dolor. Las enzimas COX son responsables de la producción de mediadores de lípidos, incluyendo prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos (Figura 1).

Hay dos isoformas principales de COX: COX-1 se expresa en la mayoría de las células, y COX-2 está inducida por agentes proinflamatorios (como las citocinas).²² La mayoría de la prostaglandina E2 (PGE2) está sintetizada del ácido araquidónico en las células por las enzimas COX-2 y las prostaglandinas E sintetas terminales.^{23,24} PGE2 es un potente vasodilatador que provoca la fuga de líquido de los vasos sanguíneos en los tejidos aledaños, produciendo hinchazón. Es uno de los principales mediadores de inflamación y dolor.^{23,25}

Las enzimas LOX son responsables de la producción de leucotrienos, que son moléculas de señalización de lípidos sintetizados del ácido araquidónico. Un ejemplo es LTB4, que está sintetizada por la enzima 5-LOX, que es un potente quimioatrayente de leucocitos (glóbulos blancos),²⁶ y participa en la patogénesis de la inflamación.

Figura 1

Las enzimas lipoxigenasa (LOX) y ciclooxigenasa sintetizan mediadores involucrados en la inflamación y el dolor.



DATO CLAVE

Junto con sus funciones en la patogénesis de la inflamación, la presencia de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas y los leucotrienos, en la articulación osteoartítica reduce el umbral del dolor, y provoca sensaciones de dolor más intensas.

Junto con sus funciones en la patogénesis de la inflamación, la presencia de mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas y los leucotrienos, en la articulación osteoartítica reduce el umbral del dolor, y provoca sensaciones de dolor más intensas.²⁷

Tradicionalmente se han utilizado antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para controlar el dolor artrítico. Actúan mediante el bloqueo de la actividad de las enzimas COX. Los primeros AINE (como naproxeno) no eran selectivos e inhibían tanto a COX-1 como a COX-2. Sin embargo, se considera que la inhibición de COX-1, que se expresa extensamente en todo el cuerpo y forma las prostaglandinas que protegen de daños al estómago y al riñón,²² es responsable de la mayoría de los efectos adversos observado con los AINE no selectivos. Con posterioridad se desarrollaron AINE más selectivos de COX-2 (como celecoxib y valdecoxib).

Sin embargo, esta inhibición de las enzimas COX por parte de los AINE está asociada con un incremento en la actividad de 5-LOX. Dado que comparten el mismo sustrato (ácido araquidónico), la inhibición de las vías de COX hace que haya más sustrato disponible para 5-LOX, lo que conduce a cambios en la producción de leucotrienos.⁶ Este aumento en la producción de leucotrienos ha estado implicado en el desarrollo de úlceras estomacales,²⁸ y también en un aumento de los espasmos de los músculos lisos de las vías respiratorias y la vasculatura asociada, y por lo tanto, con un mayor riesgo de ataques de asma.^{29,30}

Además, el leucotrieno B4 (LTB4), en especial, es elevado en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoidea, y ha estado implicado en la inflamación crónica y la destrucción articular asociada con esta enfermedad.³⁰

A diferencia de los AINE y los inhibidores de COX-2, Zeel® actúa a través de la modulación de las vías de 5-LOX y COX-1 y -2 (véase a continuación).⁶ El resultado esperado de esta doble inhibición sería el alivio del dolor y la inflamación, evitando a la vez lesiones gastrointestinales adicionales.³¹ La inhibición doble previene el paso a la producción activa de leucotrienos, con los efectos gastrotóxicos adicionales³⁰ que se producen con la inhibición de COX sola.

Tras prostaglandinas/ tromboxanos	→	No hay inflamación o dolor (pérdida mínima de gastroprotección)
Tras leucotrienos	→	No hay daño adicional a la mucosa gástrica (o ningún daño activo a la mucosa gástrica)

ii. Estudio que demuestra la inhibición doble de COX/LOX por parte de Zeel®

La actividad inhibitoria de Zeel® en las vías de LOX y COX se investigó en un estudio *in vitro*.⁶

Jäggi 2004⁶

Objetivo

- Este estudio *in vitro* investigó la capacidad de Zeel® y de sus componentes de inhibir la síntesis de LTB4 por parte de 5-LOX, y de inhibir la síntesis de PGE2 por parte de COX-1 y COX-2.

Métodos

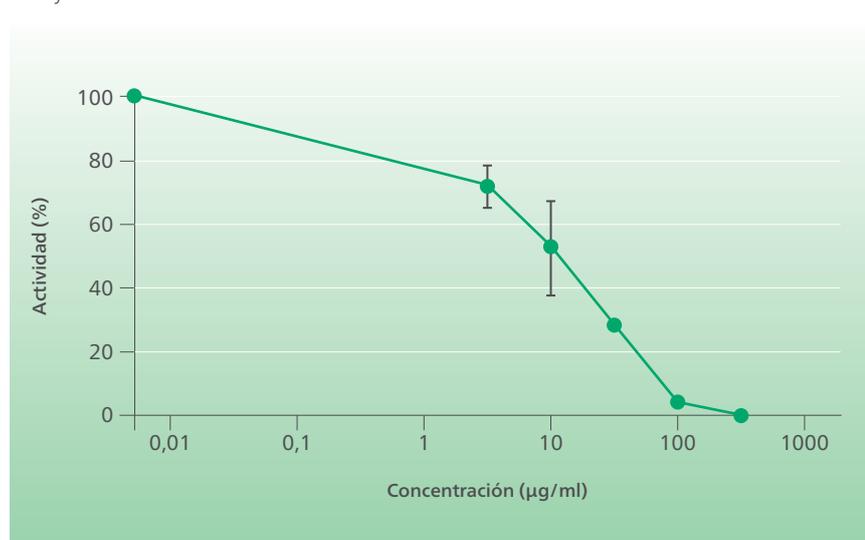
- El efecto de Zeel® en la vía de 5-LOX se evaluó mediante la incubación con una línea celular humana, seguida de un ensayo inmunoenzimático para medir la producción de LTB4.
- El efecto de Zeel® en la vía de COX se evaluó mediante la incubación con enzimas COX-1 y COX-2 purificadas, y también en una línea celular humana, seguida de un ensayo inmunoenzimático para medir la producción de PGE2.
- El valor de la concentración inhibitoria del 50% (IC50) midió cuanto Zeel® se necesita para inhibir cada enzima. La inhibición potente está evidenciada por un valor bajo de IC50.

Resultados

- Zeel® inhibió la producción de LTB4 con un valor de IC50 de 10 µg/mL (Figura 2).

Figura 2

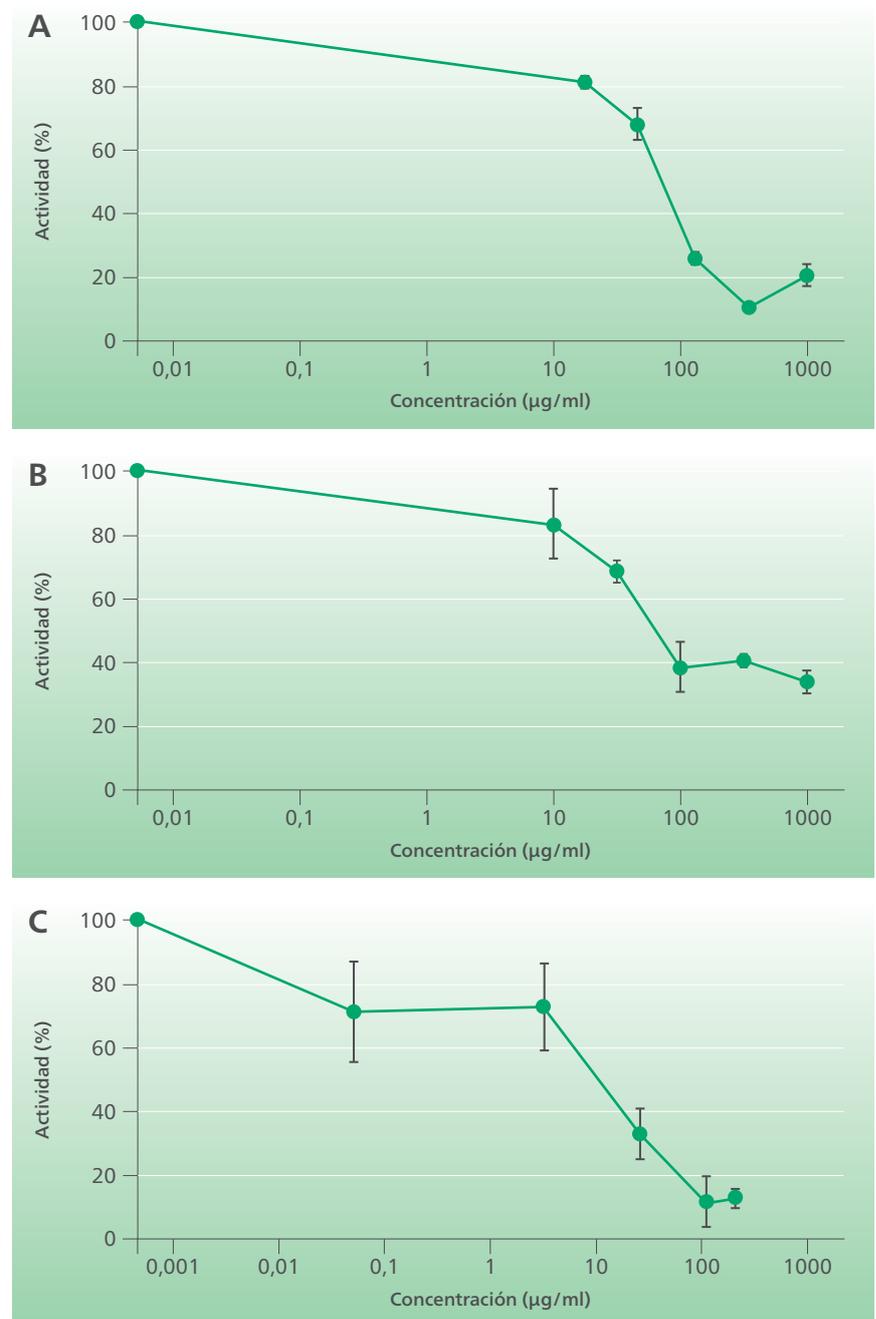
Inhibición de la producción de LTB4 (modulación de 5-lipoxigenasa) por parte de Zeel® en ensayo de 5-LOX celular.⁶



- Zeel® inhibió la producción de PGE2 por parte las enzimas purificadas COX-1 (IC₅₀ 50 µg/mL) y COX-2 (IC₅₀ 60 µg/mL), y también inhibió la producción de PGE2 en el ensayo celular (IC₅₀ 10 µg/mL) (Figura 3).

Figura 3

Inhibición de la producción de PGE2 por parte de Zeel®: A) modulación por parte de las enzimas COX-1, B) modulación por parte de las enzimas COX-2, C) modulación simultánea de COX-1 y COX-2.⁶



- Algunos de los componentes individuales de Zeel® inhibieron la síntesis de LTB4 por parte de 5-LOX, incluyendo extractos de *Arnica montana* (a un valor de IC₅₀ de 20µg/mL), *Sanguinaria canadensis* (IC₅₀ 2 µg/mL) y *Rhus toxicodendron* (IC₅₀ 5 µg/mL). El azufre también inhibió LTB4 en aproximadamente un 45% al nivel analizado.
- Algunos de los componentes individuales de Zeel® inhibieron la producción de PGE2 por parte de COX:
 - La producción de PGE2 por parte de enzimas purificadas COX-1 fue inhibida por *Arnica montana* (IC₅₀ 80 µg/mL), *Sanguinaria canadensis* (IC₅₀ 40 µg/mL), *Rhus toxicodendron* (IC₅₀ 20 µg/mL) y *Solanum dulcamara* (IC₅₀ 40µg/mL).
 - La producción de PGE2 por parte de enzimas purificadas COX-2 fue inhibida por *Arnica montana* (IC₅₀ 110 µg/mL), *Sanguinaria canadensis* (IC₅₀ 50 µg/mL), *Rhus toxicodendron* (IC₅₀ 20 µg/mL) y *Solanum dulcamara* (IC₅₀ 150µg/mL).
 - El extracto de *Solanum dulcamara* no inhibió la síntesis de LTB4.

Puntos claves

- Este estudio *in vitro* confirmó la inhibición doble de las vías de LOX-5 y COX (COX-1 y COX-2) por parte de Zeel®.
- Los componentes de Zeel® – *Arnica montana*, *Sanguinaria canadensis* y *Rhus toxicodendron* – individualmente inhiben tanto LOX-5 como COX (COX-1 y COX-2).
- *Solanum dulcamara* inhibe COX (COX-1 y COX-2, aunque relativamente poco) pero no inhibe LOX-5.

iii. Estudio que demuestra el efecto de *Solanum dulcamara* en la biosíntesis de prostaglandinas

Solanum dulcamara es uno de los componentes de Zeel®. Un estudio *in vitro* ha demostrado el efecto de este componente en la biosíntesis de prostaglandinas.⁸

Tunon 1995⁸

Objetivo

- Evaluar la actividad de *Solanum dulcamara* en la biosíntesis de prostaglandinas y en la exocitosis inducida por el factor de activación plaquetaria (FAP) *in vitro*.

Métodos

- Los extractos se analizaron *in vitro* para comprobar la actividad sobre la biosíntesis de prostaglandinas y el efecto en la exocitosis inducida por el factor de activación plaquetaria (FAP) utilizando ensayos químicos.

Resultados

- *Solanum dulcamara* inhibió la biosíntesis de prostaglandinas, produciendo una potente inhibición de la exocitosis inducida por FAP.

Puntos claves

- Se ha demostrado que el extracto de *Solanum dulcamara* tiene efectos antiinflamatorios debido a su actividad inhibitoria en la biosíntesis de prostaglandinas y en la exocitosis inducida por FAP.

DATO CLAVE

La sanguinarine (SA), un alcaloide aislado de la raíz de *Sanguinaria canadensis* y uno de los componentes de Zeel®, se conoce por sus efectos antiangiogénicos mediante la supresión del desarrollo de vasos nuevos basales o inducidos por el VEGF.

Prevención de vascularización del cartílago y el endocondrio

i. Generalidades de la angiogénesis y de la inflamación crónica

La formación de vasos sanguíneos nuevos es esencial durante el desarrollo fetal, pero rara vez se produce en los adultos, excepto durante intentos excesivos de remodelado y regeneración, como los que se observan en la OA. Los mediadores inflamatorios pueden estimular la angiogénesis tanto directa como indirectamente. Las células inflamatorias que producen este efecto incluyen los macrófagos y los mastocitos, presentes en la membrana sinovial de la OA. Por lo general, hay macrófagos siempre que se produce una angiogénesis anormal, por ejemplo, en la sinovitis y los tumores. La angiogénesis puede ser importante para potenciar o perpetuar la inflamación, más que para iniciarla.

Por otra parte, la angiogénesis puede autoperpetuarse indirectamente, porque aumenta la infiltración de células inflamatorias y de este modo aumenta las células que secretan factores angiogénicos, tales como el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF-1).^{20,21}

La vascularización de cartílago normalmente avascular y en la unión osteocondral es una de las características de la OA. En los seres humanos en desarrollo, la angiogénesis es necesaria para que la osificación endocondral normal pueda cerrar los huesos largos. Este proceso está mediado por el VEGF de condrocitos hipertróficos. Sin embargo, en la osteoartritis, el crecimiento a través de los osteofitos en el margen de la articulación también se produce mediante osificación osteocondral. Las extensiones cartilaginosas de la superficie articular se ven invadidas por vasos sanguíneos, y el hueso se extiende desde las estructuras subcondrales.²⁰

Dado que Zeel® está formulado para tratar estos aspectos, y que tiene una excelente tolerabilidad, es una opción ideal para tratar la inflamación crónica observada en la OA.

La sanguinarine (SA), un alcaloide aislado de la raíz de *Sanguinaria canadensis* y uno de los componentes de Zeel®, se conoce por sus efectos antiangiogénicos de supresión del desarrollo de vasos nuevos basales o inducidos por el VEGF.

Estudios que demuestran el efecto de Sanguinaria canadensis en el VEGF

Basini 2007⁹

Objetivo

- Evaluar el posible efecto de Sanguinaria (300 nM) en la fosforilación de Akt en una línea celular endotelial aórtica porcina.

Métodos

- La actividad de Akt se evaluó utilizando un ensayo basado en ELISA que emplea un péptido sintético como sustrato para la proteína quinasa B (PKB) y un anticuerpo policlonal que reconoce la forma fosforilada del sustrato.

Resultados

- El alcaloide, Sanguinaria, inhibió significativamente ($p < 0,001$) el aumento de Akt inducido por VEGF.

Punto clave

- Estos datos sugieren que Sanguinaria puede ser un agente antiangiogénico que elimine íntegramente la fosforilación de Akt inducida por VEGF.

Basini 2007¹⁰

Objetivos

- Evaluar los efectos de Sanguinarine en un modelo de angiogénesis *in vitro*.

Métodos

- Se comprobó SA (300 nM) en presencia o en ausencia de VEGF (100 ng/ml) en un bioensayo angiogénico tridimensional obtenido mediante el pipetado de una suspensión de células endoteliales aórticas porcinas sobre gránulos microportadores en una solución de fibrinógeno, antes de la adición de trombina. La proliferación de células endoteliales se midió a las 48, 96, 144, 192 horas.

Resultados

- El añadido de Sanguinarine eliminó el efecto estimulador de VEGF ($p < 0,001$) en el desarrollo de células endoteliales aórticas en todos los tiempos investigados.

Punto clave

- Sanguinarine parece ser un producto natural antiangiogénico que suprime directamente el efecto proliferativo de VEGF en la línea de células endoteliales. Este efecto podría estar mediado mediante el bloqueo de la activación de Akt inducida por VEGF.

Remodelación y protección del cartílago

i. Generalidades

El cartílago articular que recubre los extremos óseos en las articulaciones aporta una superficie de baja fricción para el movimiento y distribuye la carga aplicada a la articulación. El cartílago está compuesto por condrocitos (células formadoras de cartílago) y una matriz extracelular, donde una red de colágeno es responsable de la resistencia a la tracción de la matriz, y los proteoglicanos (proteínas que tienen unidos carbohidratos) son responsables de la hinchazón osmótica y de las propiedades elásticas del tejido cartilaginoso.³²

DATO CLAVE

En las articulaciones osteoartóticas, la matriz extracelular del cartílago se degenera y sufre alteraciones bioquímicas y estructurales.

En las articulaciones osteoartóticas, la matriz extracelular del cartílago se degenera³³ y sufre alteraciones bioquímicas y estructurales,³⁴ seguida de la degradación del cartílago y el fallo progresivo de sus propiedades biomecánicas. A medida que el cartílago se degenera, se deteriora su capacidad de funcionar. La oscilación entre la degradación y la reparación no es anormal en la matriz. Si bien la matriz extracelular es la unidad funcional en este proceso, los condrocitos afectan también a la homeostasis. Las citocinas inflamatorias y los productos de degradación de la matriz estimulan a las metaloproteínas de la matriz (MMP) para inducir la degradación de tejidos viejos o dañados, lo que está contrarrestado por una serie de factores de crecimiento, integrantes de la familia de TGF- β , las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP), que recíprocamente inhiben las acciones de las MMP, y por lo tanto, inducen la curación de los tejidos. Esta oscilación catabólica/anabólica es de importancia vital para la integridad de los tejidos normales.^{35,36}

Cuando se altera este proceso (debido al continuo daño tisular, ya sea por fuerzas mecánicas o toxinas) o cuando se reduce la capacidad del cuerpo de iniciar la reparación (a causa de una deficiencia en los factores de crecimiento o de la incapacidad para responder a ellos, como se observa en la ancianidad), se produce un ciclo catabólico/anabólico superactivo.

Para comprender mejor la destrucción del cartílago, al menos cuando está mediada por los condrocitos mismos (lo que a veces se conoce como condrólisis condrocítica), es necesario estudiar los mecanismos moleculares que alteran el equilibrio entre la actividad catabólica y anabólica de los condrocitos. Dado que los condrocitos sufren muerte celular en algún momento del proceso de destrucción del cartílago, también es importante saber si estos factores moleculares también contribuyen a la muerte celular.

La causa de la sinovitis crónica en la OA no se comprende plenamente. Puede hallarse restos o partes del cartílago en la membrana sinovial, donde provocan las respuestas típicas a cuerpos extraños. La lesión mecánica del cartílago también puede llevar a la producción de radicales libres, incluyendo especies reactivas de oxígeno (ROS).^{37,38}

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β,) es una proteína que controla la proliferación, diferenciación celular y otras funciones en la mayoría de las células. De hecho, la síntesis de TGF-β es uno de los mecanismos más importantes para controlar las reacciones inflamatorias en los tejidos debido a su inhibición de las células proinflamatorias del sistema inmune.¹²

ii. Estudios que demuestran la estimulación de TGF-β, en cultivos de sangre entera con *Cartilago suis*^{11,12}

Schmolz 2000/Schmolz 2001^{11,12}

Objetivo

- Evaluar las actividades modulatorias, ante la liberación de TGF-β, de diversos compuestos naturales, incluyendo *Cartilago suis*, en cultivos de sangre humana entera.

Resultados

- Se observaron efectos pronunciados del *Cartilago suis* sobre TGF-β: pudo estimular la liberación de este mediador multiplicada muchas veces.

Punto clave

- *Cartilago suis* es un potente estimulador de TGF-β en cultivos de sangre entera. Dado el papel central de TGF-β en la inmunomodulación y el remodelado tisular, este es un hallazgo importante.

Los agentes que pueden detener, prevenir o revertir el daño al cartílago se conocen como condroprotectores. Ejemplos de conocimiento común son la glucosamina y el condroitín, si bien la demostración de su beneficio clínico en estudios aleatorizados y controlados sigue siendo esquivada.³⁹ Zeel® puede tener efecto beneficioso en la mecánica del cartílago.

iii. Estudio que demuestra condroprotección en osteoartritis experimental¹³

Stanáíková 1999¹³

Objetivo

- Evaluar el efecto de Zeel® solución inyectable en los marcadores de la osteoartritis de la rodilla (morfología macroscópica de los cóndilos mediales) (histología de los cóndilos femorales laterales y mediales).

Métodos

- Se sometió a un total de 12 conejos a la transección del ligamento cruzado anterior de la rodilla derecha y la artrotomía simple de la rodilla izquierda.
- Se dividieron aleatoriamente en dos grupos para el tratamiento de la rodilla derecha osteoartítica:
 - 6 recibieron una inyección intraarticular de Zeel® solución inyectable
 - 6 recibieron una inyección intraarticular de solución salina (grupo de control)
 - Las inyecciones se iniciaron inmediatamente después de la cirugía, y continuaron dos veces a la semana durante 9 semanas
- Las rodillas izquierdas de todos los conejos se trataron con solución salina (a modo de control simulado; grupo total de control).

Resultados

- Morfología macroscópica de los cóndilos mediales a las 9 semanas:
 - La gravedad del daño al cartílago de la rodilla derecha por lo general fue inferior en el grupo tratado con Zeel® solución inyectable comparado con el grupo de control con solución salina. La clasificación de morfología macroscópica del daño al cartílago demostró un grado de daño significativamente inferior en el grupo tratado con Zeel® solución inyectable
 - El examen de morfología macroscópica de las rodillas izquierdas (control simulado) reveló muy poco o ningún cambio
- Histología de los cóndilos mediales y femorales laterales a las 9 semanas:
 - Los controles tratados con solución salina mostraron cambios degenerativos en el cartílago articular de la rodilla derecha, incluyendo superficie áspera, pérdida de capa superficial, erosión, fisuras, arreglo y forma irregular de los condrocitos
 - En el grupo tratado con Zeel® solución inyectable solo se observaron signos limitados de degeneración del cartílago de los cóndilos femorales
 - La puntuación histopatológica global media en el grupo con Zeel® solución inyectable fue significativamente inferior en los cóndilos mediales ($20,70 \pm 0,64$) en comparación con el grupo de control con solución salina ($23,40 \pm 0,54$, $p < 0,05$). Se observaron resultados similares en los cóndilos laterales.

Punto clave

- En el modelo de osteoartritis de rodilla en conejos, la inyección intraarticular de Zeel® solución inyectable dos veces a la semana durante 9 semanas produjo una reducción significativa y substancial en la gravedad del daño.

Alteración de la mecánica del cartílago

i. Generalidades

Se ha observado una reducción en elasticidad y fuerza en el cartílago osteoartrítico,⁴⁰ junto con debilitamiento, fibrilación y ulceración.⁴¹ También disminuye la elasticidad del colágeno, lo que está asociado con una menor capacidad por parte del cartílago de almacenar energía elástica durante el movimiento.⁴⁰ Los cambios en la conducta de viscoelasticidad del cartílago son evidentes muy temprano en el proceso osteoartrítico.⁴²

ii. Estudio que demuestra el efecto de Zeel® en la mecánica del cartílago en la osteoartritis

Un estudio *in vitro* sugiere que el tratamiento con Zeel® produce un aumento en la elasticidad del cartílago osteoartrítico.¹⁴

Weh 1990¹⁴

Objetivo

- Este estudio *in vitro* investiga las propiedades mecánicas del cartílago osteoartrítico tratado con Zeel®.

Método

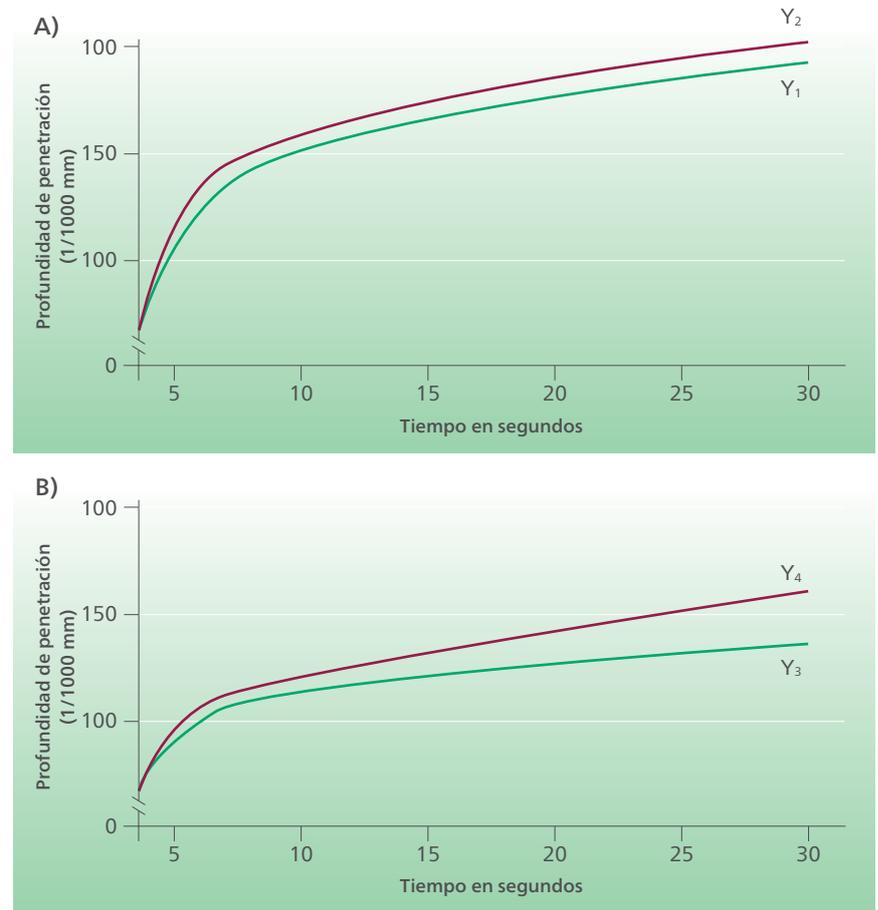
- Se obtuvieron muestras de cartílago de las articulaciones de pacientes sometidos a cirugía de reemplazo articular.
- Se comprobó la dureza de indentación (ductilidad elástica) de las muestras de cartílago antes y después de remojarlas en Zeel® solución inyectable:
 - La mitad de las muestras sirvió de control, mientras que el resto quedó en remojo con Zeel® durante 12 días.
 - Se empleó un dispositivo para medir la dureza; el procedimiento implicó la profundidad de penetración de una bola de 5mm.

Resultados

- Las muestras de cartílago remojuadas en Zeel® mostraron un aumento medio de 18% en la profundidad de penetración en comparación con la línea basal, mientras que los contrales mejoraron en una media del 6% (Figura 4).

Figura 4

Profundidad de penetración de una bola de 5mm en A) el cartílago de control y B) El cartílago remojado en Zeel®¹⁴



Y1 y Y2 son las medidas tomadas a la línea basal; Y2 y Y4 son las medidas tomadas en el día 12.

Punto clave

- Este estudio *in vitro* mostró que Zeel® parece mejorar las propiedades mecánicas en el cartílago osteoartrotico mediante el aumento de su elasticidad.

Resumen del mecanismo de acción múltiple de Zeel®

Los estudios *in vitro* y con animales indican que la acción de Zeel® T es múltiple dirigida a la prevención de la inflamación crónica,^{6,7,8} prevención de vascularización del cartílago y el endocondrio,^{9,10} remodelación y protección del cartílago¹¹⁻¹³ y alteración de la mecánica del cartílago.¹⁴

Los componentes de Zeel® T complementan su acción para aliviar con eficacia los síntomas y mejorar las propiedades mecánicas del cartílago.

5 Osteoartritis

Osteoartritis

La osteoartritis (OA), la más frecuente de las enfermedades articulares, puede llegar a afectar a un 80% de la población general mayor de 75 años.⁴³ Los cambios degenerativos en las articulaciones característicos de este trastorno se detectan radiográficamente, e incluyen esclerosis subcondral, sinovitis, pérdida de cartílago articular y formación de osteofitos por la proliferación de hueso y cartílago en la articulación.^{44,45} En alrededor de 60% de los pacientes estos cambios están acompañados de síntomas que incluyen eritema, hinchazón y dolor articular, que a menudo producen rigidez matutina, limitaciones en la gama de movimiento y restricciones en las actividades de la vida cotidiana.^{46,47}

El estudio de Osteoartritis de Framingham demostró que la evidencia radiográfica de OA aumentaba con la edad, de 27% en los pacientes menores de 70 años a 44% en los pacientes mayores de 80. Hubo una prevalencia ligeramente superior de cambios radiográficos de OA en las mujeres que en los hombres (34% frente a 31%); sin embargo, hubo una proporción significativamente superior de mujeres con enfermedad sintomática (11% de todas las mujeres frente a 7% de todos los hombres; $p = 0,003$).⁴⁸

En una reevaluación del estudio de OA de Framingham, los autores concluyeron que en los ancianos es frecuente el inicio de OA de rodilla, y que es más común en las mujeres que en los hombres. Sin embargo, entre los ancianos, la edad puede no afectar la manifestación de enfermedad nueva o su evolución.⁴⁹

Los tratamientos farmacológicos para la OA incluyen analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inyecciones intraarticulares (IA) de esteroides e inyecciones IA de viscosuplementación de ácido hialurónico (AH).⁵⁰ También pueden usarse preparaciones tópicas, incluyendo capsaicina y AINE.⁵¹ Los pacientes también usan con frecuencia los suplementos condroitín sulfato y glucosamina, a pesar de la falta de evidencia sobre su eficacia.³⁹

Las pautas recomiendan AINE orales o tópicos para el tratamiento inicial de la osteoartritis, y normalmente se los utiliza en la práctica.⁵¹⁻⁵³

En un análisis comparativo de las tres intervenciones farmacológicas más frecuentemente empleadas para el dolor relacionado con OA de rodilla a 3 meses, se llegó a la conclusión de que todos los tratamientos, excepto el paracetamol, mostraron un alivio significativo del dolor. Los autores afirmaron que los tratamientos IA eran más eficaces para el dolor que los AINE orales, que probablemente se deba a la contribución del efecto placebo relacionado con el tratamiento IA.⁵⁴

DATO CLAVE

La osteoartritis puede provocar síntomas que incluyen eritema, hinchazón y dolor articular, que a menudo producen rigidez matutina, limitaciones en la gama de movimiento y restricciones en las actividades de la vida cotidiana.

Desventajas de los tratamientos actuales

Diversos análisis retrospectivos han concluido que los AINE no selectivos producen un mayor riesgo de reacciones adversas (RA) gastrointestinales.⁵⁵⁻⁵⁹

En general, estos análisis han estudiado pacientes sometidos a terapias crónicas a largo plazo, a menudo a causa de enfermedades inflamatorias subyacentes tales como la OA.

También la inyección intraarticular de corticoesteroides es un tratamiento frecuente para la osteoartritis de rodilla; sin embargo, la evidencia clínica sugiere que el beneficio es a corto plazo, por lo general, de una a cuatro semanas.⁶⁰ Además, existe la inquietud de que el tratamiento a largo plazo pueda promover la destrucción de la articulación y la atrofia tisular.⁶⁰

DATO CLAVE

A través de sus componentes múltiples y formulaciones exclusivas, Traumeel® y Zeel® T tienen acción múltiple y múltiples vías de acción dirigidas a regular y a apoyar la red inflamatoria y el microambiente.

Los datos de los estudios clínicos con viscosuplementos que son de dominio público utilizaron metodologías y criterios de valoración heterogéneos, y por lo tanto, las comparaciones son relativamente difíciles de interpretar. A pesar de que estos productos parecen aportar, en el mejor de los casos, un alivio moderado del dolor de la OA de rodilla, la viscosuplementación se usa a nivel universal, y a un coste muy significativo. Las mejorías a menudo son direccionales, y aun cuando sean estadísticamente significativas, no presentan tamaños de efecto en los criterios de valoración clínicos que puedan considerarse de importancia clínica. Las reseñas sistemáticas han aportado resultados confusos. Una concluyó que no se había comprobado la eficacia clínica del AH IA, y que podía estar asociado con un mayor riesgo de RA,⁶¹ mientras que un análisis más reciente que comparó la eficacia relativa de los tratamientos para la OA de rodilla concluyó que el AH IA era más eficaz que los AINE orales (excepto diclofenaco), probablemente debido al efecto beneficioso del procedimiento IA de por sí.⁵⁴

Traumeel® y Zeel® T

A través de sus componentes múltiples y formulaciones exclusivas, Traumeel® y Zeel® T tienen acción múltiple y múltiples vías de acción dirigidas a regular y a apoyar la red y el microambiente inflamatorio.¹

Traumeel® tiene eficacia comprobada en el tratamiento de lesiones agudas e inflamación del aparato locomotor.^{62,63} Además de ofrecer acción antiinflamatoria, los componentes de Traumeel® actúan para modular los efectos de la inflamación en los tejidos del cuerpo. De este modo, Traumeel® no solo reduce la inflamación sino que también alivia el dolor y los hematomas, y promueve la curación tras una lesión. Para obtener información adicional consulte la Monografía de Producto de Traumeel®.

La combinación de Traumeel® y Zeel® T es un producto inmunomodulador con componentes y objetivos múltiples que afecta principalmente a las citocinas y a TGF- β para atenuar la inmunidad celular a la vez de promover la formación de hueso y cartílago.

La suma de Traumeel® y Zeel® T trata los aspectos más importantes de la OA de rodilla, aliviando el dolor y sus causas inherentes:

- Insuficiencia inflamatoria (inflamación crónica de las estructuras articulares y periarticulares).¹⁶
- Angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos).¹⁶
- Degradación articular (alteración en la estructura cartilaginosa).¹⁶

El estudio MOZArT demuestra que la coadministración intraarticular de Traumeel® y Zeel® T puede reducir el dolor asociado con la osteoartritis de rodilla crónica moderada a grave.¹ Para obtener información adicional, consulte la monografía Osteoartritis de la rodilla: una opción de tratamiento nueva y eficaz con inyecciones de Traumeel® y Zeel® T.

DATO CLAVE

La suma de Traumeel® y Zeel® T trata los aspectos más importantes de la OA de rodilla, aliviando el dolor y sus causas inherentes.

6 La base de evidencia: eficacia clínica, seguridad y tolerabilidad

Diversos ensayos clínicos con Zeel® T han demostrado su excelente eficacia, seguridad y tolerabilidad, al igual que su capacidad para mejorar los síntomas de artrosis/ osteoartritis y/o enfermedades reumáticas articulares. La base de evidencia clínica en apoyo de Zeel® T se detalla en las páginas a continuación.

Zeel® T solución inyectable para la artritis en diversas articulaciones

Bibliografía: Lesiak A, Gottwald R, Weiser M. Skuteczność kuracji preparatem Zeel T w iniekcjach dostawowych okolostawowych i domiesniowych w chorobie zwyrodnieniowej stawów. *Medycyna Biologiczna* 2001;kwiecień czerwiec zeszyt 2:30–36.*

Diseño del estudio:	Estudio observacional
Formulación:	Zeel® T solución inyectable
Indicación:	Artritis

Diseño del estudio

- 523 pacientes con artritis (71% mujeres, 29% hombres).
 - Artritis de rodilla (53%), vértebra (30%), cadera (29%), hombro (13%), dedo (7%), tobillo (6%), otro (5%)
 - Duración de la enfermedad 1–10 años (38% >5 años)
- Todos los pacientes recibieron Zeel® T solución inyectable (intraarticular, periarticular o intramuscular)

Criterios de valoración

- Alivio de los síntomas
- Satisfacción con el tratamiento, según el paciente y el médico

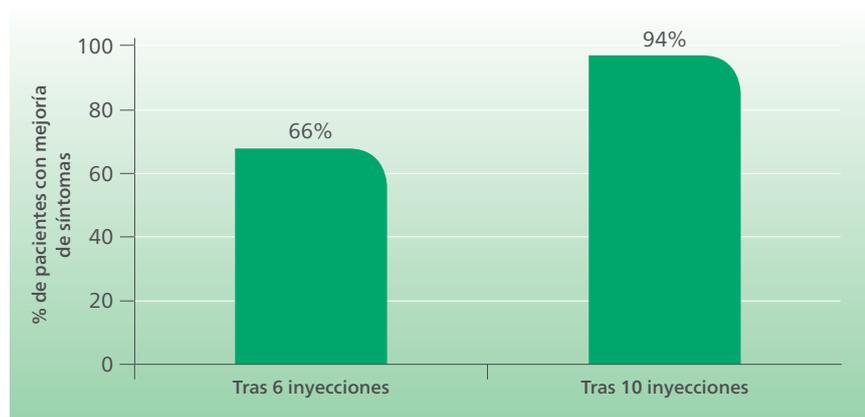
Resultados: eficacia

- Tiempo hasta la primera mejoría de los síntomas
 - Durante las primeras 6 inyecciones en dos tercios de los pacientes (Figura 5)
- Mejoría significativa de los síntomas
 - Al cabo de 10 inyecciones en 94% de los pacientes (Figura 5)

* Lesiak A, Gottwald R, Weiser M. Effectiveness of the treatment of degenerative joint disease with periarticular, intraarticular and intramuscular injections of Zeel T. *Biological Medicine* 2001;2:30–36.

Figura 5

Porcentaje de pacientes con mejoría de los síntomas con el transcurso del tiempo.²



Resultados: seguridad

- No se informó de hallazgos de seguridad en el extracto en inglés.

Resultados: tolerabilidad

- No se informó de hallazgos de tolerabilidad en el extracto en inglés.

Conclusiones

- La inyección Intraarticular, periarticular o intramuscular de Zeel® T solución inyectable mejoró los síntomas significativamente en pacientes con artritis en diversas articulaciones.
- 94% de los pacientes con artritis en diversas articulaciones experimentaron una mejoría significativa en los síntomas al cabo de 10 inyecciones de Zeel® T solución inyectable.
- Dos tercios de los pacientes con artritis en diversas articulaciones experimentaron una mejoría en los síntomas con las primeras 6 inyecciones de Zeel® T solución inyectable.

Zeel® T solución inyectable para la osteoartritis de la rodilla

Bibliografía: Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel® T. *Medicina Biológica* 2000;13(4):109–113.³

Diseño del estudio:	Estudio observacional de cohortes
Formulación:	Zeel® T solución inyectable
Indicación:	Osteoartritis de rodilla

Diseño del estudio

- 100 pacientes con osteoartritis de rodilla
 - 78% mujeres; 68% >60 años de edad; 55% excedidas de peso
 - 58% tenía enfermedades concomitantes, en especial hipertensión, osteoporosis, diabetes mellitus y cardiomiopatía isquémica
 - En 69% la osteoartritis tenía una duración >2 años
 - En el estudio se incluyó una rodilla por paciente
 - Cuando las dos rodillas estaban afectadas, se incluyó en el estudio la que causaba más dolor
 - En 12% de las pacientes las dos rodillas estaban afectadas
 - La causa de la osteoartritis era desgaste (81%), displasia congénita (22%), deformidad articular (14%), trastornos endógenos (8%) y otros (11%)
 - 91% de las pacientes había recibido anteriormente tratamiento
 - Médico (16%), físico (7%) o tanto médico como físico (68%)
 - El tratamiento médico incluyó antiinflamatorios no esteroideos (AINE), condroprotectores y corticosteroides; el tratamiento físico incluyó electroterapia, balneoterapia y ejercicio terapéutico
- Tratamiento
 - Todos los pacientes recibieron inyección periarticular de Zeel® T solución inyectable
 - Se programaron inyecciones dos veces a la semana, que se concretaron en 86% de las pacientes
 - En 71% de los casos, se inyectó 1 ampolla de Zeel® T solución inyectable por vez
 - La duración del tratamiento mayormente fue de 4 a 6 semanas (58%)
 - La mayoría de las pacientes recibieron Zeel® T solución inyectable como monoterapia (72%)
 - Cuando se usó terapia concomitante, por lo general fue terapia física (68%) en lugar de médica (28%) o terapia médica y física combinada (4%)

Criterios de valoración

- Intensidad de los síntomas
 - Rigidez, dolor inicial (dolor al iniciarse un movimiento), dolor al hacer ejercicio y dolor permanente
 - Escala de calificación de 4 graduaciones: 'sin dolor', 'dolor leve', 'dolor moderado', 'dolor grave'
 - Evaluación a la línea basal y antes de cada inyección

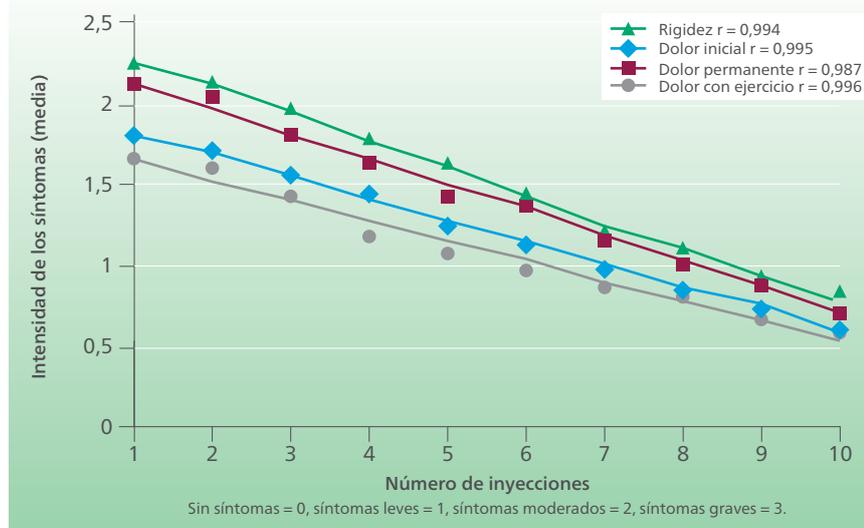
- Tiempo hasta la mejoría sintomática
- Eficacia del tratamiento
- Las pacientes y los investigadores evaluaron la eficacia del tratamiento conforme a una escala de calificación de 5 graduaciones: 'muy buena' (ya no hay molestias), 'buena' (mejoría significativa), 'moderada' (mejoría leve), 'sin éxito' (no hubo cambios) o 'deterioro'.
- Tolerabilidad
 - Las pacientes y los investigadores evaluaron la tolerabilidad conforme a una escala de calificación de 4 graduaciones: 'muy buena', 'buena', 'moderada' o 'mala'.
- Reacciones adversas

Resultados: eficacia

- Intensidad de los síntomas
 - A la línea basal, las pacientes informaron de dolor al hacer ejercicio (97%), dolor inicial (92%), rigidez (74%), dolor permanente (67%) y otro (34%)
 - A la línea basal, la intensidad sintomática fue 'leve' (9%), 'moderada' (32%), 'grave' (36%) o 'muy grave' (19%), sin disponerse de datos en 4% de las pacientes
 - Durante las primeras 10 inyecciones, la intensidad de los síntomas disminuyó con cada inyección de modo lineal (Figura 6)
 - Los coeficientes de correlación demuestran una correlación directa entre la cantidad de inyecciones y la mejoría en intensidad de los síntomas (Figura 6)

Figura 6

Cambio en la intensidad de los síntomas durante 10 inyecciones de Zeel® T solución inyectable, con coeficientes de correlación en función del cambio en los síntomas y la cantidad de inyecciones.³

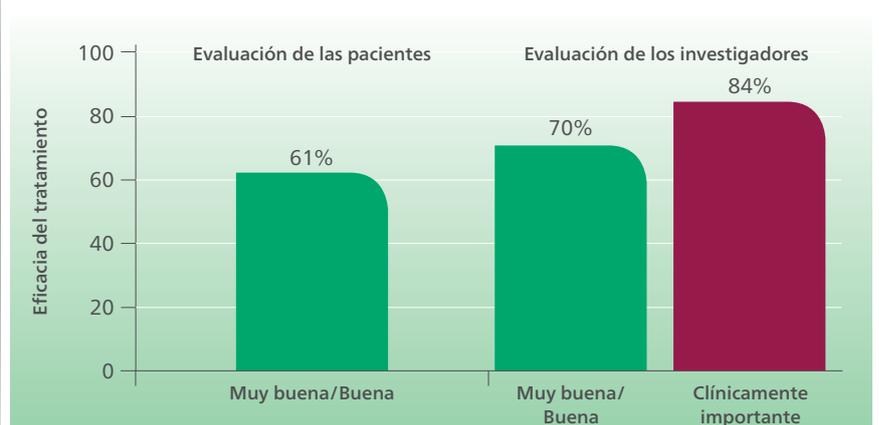


Tiempo hasta la mejoría sintomática

- En 89% de las pacientes se informó de una mejoría significativa en los síntomas
 - El tiempo hasta la primer mejoría significativa en los síntomas fue de entre 2 y 5 inyecciones para 67% de las pacientes
 - 89% de las pacientes informó de una mejoría significativa al cabo de 10 inyecciones
- Eficacia del tratamiento (Figura 7)
 - Evaluada por los investigadores como clínicamente importante en 84% de los casos, y como 'muy buena' (23%), 'buena' (47%) o 'moderada' (19%)
 - Evaluada por las pacientes como 'muy buena' (24%), 'buena' (37%) o 'moderada' (24%)

Figura 7

Evaluación de eficacia del tratamiento por parte de los investigadores y de las pacientes.³



Resultados: seguridad

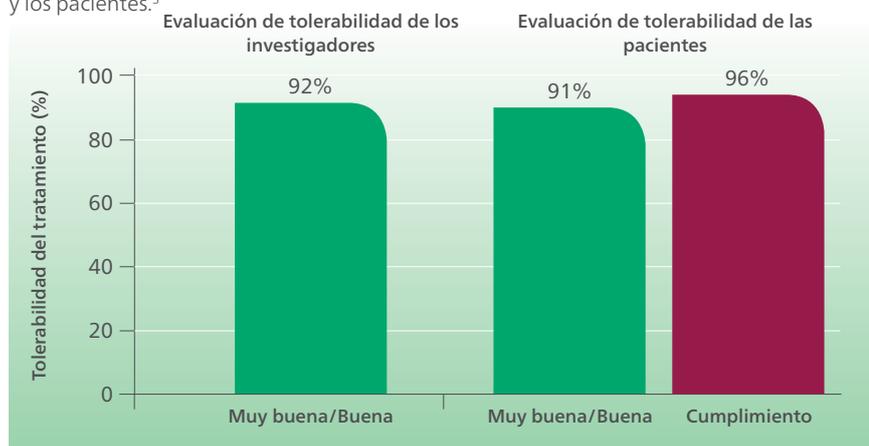
- Se informó de reacciones adversas en 2 pacientes que se quejaron de dolor durante el procedimiento de la inyección.

Resultados: tolerabilidad

- El cumplimiento fue excelente: 96% de las pacientes completaron el tratamiento conforme al protocolo.
- Los investigadores evaluaron la tolerabilidad como 'muy buena' (79%) o 'buena' (13%), sin disponerse de datos en 8% de las pacientes (Figura 8).
- Las pacientes evaluaron la tolerabilidad como 'muy buena' (65%), 'buena' (26%), 'moderada' (6%) o 'mala' (1%), sin disponerse de datos en 2% de las pacientes (Figura 8).

Figura 8

Evaluación de la tolerabilidad al tratamiento por parte de los investigadores y los pacientes.³



Conclusiones

- En pacientes con osteoartritis de rodilla, la aplicación periarticular de Zeel® T solución inyectable (mayormente como monoterapia) produjo una reducción progresiva en la intensidad sintomática que por lo general fue evidente al cabo de 2 a 5 inyecciones en pacientes que habían probado tratamientos previos.
- Zeel® T solución inyectable produjo eficacia del tratamiento clínicamente importante en 84% de las pacientes osteoartritis de rodilla.
- Los investigadores determinaron que la tolerabilidad de Zeel® T solución inyectable en pacientes con osteoartritis de rodilla fue ‘muy buena’ o ‘buena’ en 92% de los casos.

Zeel® T pomada para trastornos articulares degenerativos

Bibliografía: Wodick RE, Steining K, Zenner S. The biological treatment of articular affections – results of a study conducted with 498 patients. *Biologische Medizin* 1993;3:127–135.⁴

Diseño del estudio:	Estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico
Formulación:	Zeel® T pomada
Indicación:	Trastornos articulares degenerativos

- 498 pacientes con trastornos articulares degenerativos
 - 56% hombres, 44% mujeres; edad media 42,9 años ($\pm 15,4$ años)
 - Duración media de la enfermedad: 18,8 meses
 - La población incluyó
 - Monoartrosis 49%, en quienes el síntoma más frecuente fue la gonartrosis unilateral (129/243), seguida de cadera, tobillo y hombro
 - Poliartrosis 10%, incluyendo rodilla, cadera, tobillo, hombro, dedo
 - Espondiloartrosis 11%, más frecuentemente en la columna lumbar, luego la columna cervical
 - Periartropatía humeroescapular 15%
 - Otros trastornos articulares degenerativos 15%
- Todos los pacientes recibieron Zeel® T pomada
 - No hubo estipulaciones sobre la manera y la frecuencia o la duración de la aplicación
 - La frecuencia de aplicación fue de una vez al día (n=32), dos veces al día (n=76), tres veces al día (n=262), cuatro veces al día (n=102), o cinco veces al día (n=3) (23 sin especificar)
 - Las técnicas de aplicación fueron diversas
 - 52% recibieron Zeel® T pomada sin apósito ni iontoforesis, 8% sin apósito, 11% por iontoforesis, y 29% con una combinación de métodos de aplicación
 - Se permitieron terapias adyuvantes
 - 76% recibieron Zeel® T pomada como monoterapia, 12% con Zeel® P inyección, 9% con Zeel® comprimidos, y 3% con Zeel® P inyección y Zeel® comprimidos
 - Se permitieron terapias concomitantes
 - 32 pacientes tomaban medicación concomitante, incluyendo antirreumáticos no esteroideos, antiinflamatorios, corticoesteroides, anestésicos locales, preparados vitamínicos y remedios homeopáticos
 - 78% de los pacientes recibieron terapias físicas concurrentes, incluyendo kinesioterapia (50%), crioterapia (37%), electroterapia (34%), masajes (20%), balneoterapia (16%)

Criterios de valoración

- Intensidad del dolor
 - Puntuaciones de dolor nocturno, dolor al iniciar el movimiento (dolor inicial) y dolor durante el movimiento
 - 1=‘sin dolor’, 2=dolor ‘leve’, 3= dolor ‘moderadamente grave’ y 4= dolor ‘grave’
 - Las puntuaciones individuales de dolor se sumaron para crear una puntuación total
 - Se midió a la línea basal y en hasta un máximo de tres puntos temporales durante la terapia (que variaron para cada paciente), a saber:
 - 1ª fecha de evaluación: inmediatamente antes de iniciarse la terapia
 - 2ª fecha de evaluación: día 1-3
 - 3ª fecha de evaluación: día 7 ± 3
 - 4ª fecha de evaluación: día 14 ± 3
 - 5ª fecha de evaluación: día 21 ± 3
 - 6ª fecha de evaluación: día 28 ± 3
 - 7ª fecha de evaluación: en cualquier momento después del día 31
- Evaluación global del investigador del resultado de la terapia (‘muy bueno’, ‘bueno’, ‘moderado’ o ‘malo’)
- Evaluación global del investigador de la tolerabilidad (‘muy buena’, ‘buena’, ‘moderada’ o ‘mala’)
- Reacciones adversas

Resultados: eficacia

Intensidad del dolor

- En general, la intensidad del dolor disminuyó con el tratamiento (Figura 9)
 - El tratamiento adyuvante con otras preparaciones de Zeel® u otras terapias concomitantes no tuvo impacto evidente

Figura 9

Puntuación total media de dolor (dolor nocturno + dolor inicial + dolor con el movimiento) para todos los pacientes (n=498).⁴



- La proporción de pacientes con dolor nocturno, dolor inicial y dolor con el movimiento 'grave' o 'moderadamente grave' disminuyó con Zeel® T pomada
 - Para la cuarta fecha de evaluación, la proporción de pacientes con dolor 'grave' o 'moderadamente grave' fue menos de la mitad de la observada a la línea basal (Tabla 1)
 - Para la quinta fecha de evaluación, la proporción de pacientes con dolor 'grave' o 'moderadamente grave' fue aproximadamente un 25% de la observada a la línea basal (Tabla 1)

Tabla 1Proporción de pacientes con dolor 'grave' o 'moderadamente grave'.⁴

Tiempo de evaluación del dolor	Antes de iniciar el tratamiento	Día 1-3	Día 7 (±3)	Día 14 (±3)	Día 21 (±3)	Día 28 (±3)	Después de Día 31
Tipos de dolor		Porcentaje con referencia a los pacientes respectivamente examinados					
Dolor nocturno	42,9	19,8	31,8	17,5	10,7	5,0	-
Dolor al moverse	89,9	54,9	63,8	38,3	24,7	20,0	-
Dolor inicial	65,4	42,4	43,1	23,5	16,2	5,0	-

Los datos porcentuales se calcularon en función de la cantidad de casos para los cuales se disponía de valores específicos en las fechas respectivas.

- La evaluación global del investigador del resultado de la terapia fue 'muy bueno' o 'bueno' en 75% de los casos (Figura 10). El éxito terapéutico se alcanzó en 93% de los pacientes.

Figura 10Evaluación global del tratamiento por parte del investigador (n=498).⁴

Resultados: seguridad

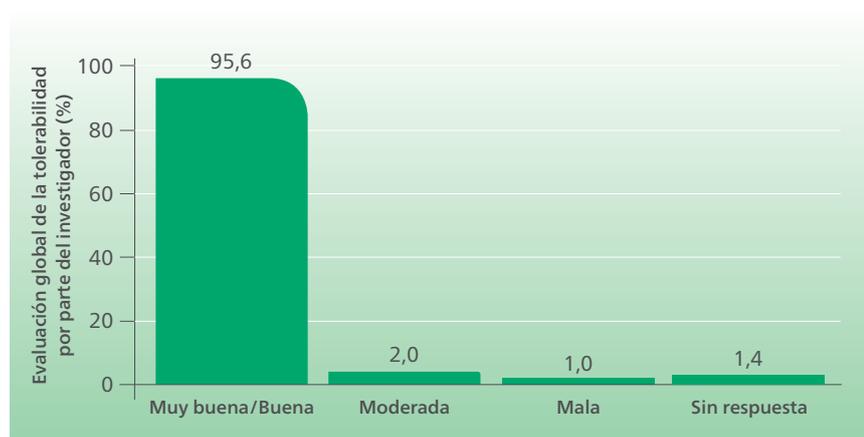
- Un total de 20/498 pacientes (4%) informó de reacciones adversas, de los cuales 8 casos se consideraron probablemente relacionados con la aplicación de Zeel® T pomada; 11 se consideraron como de causalidad cuestionable, y 1 como muy improbable
- Las reacciones adversas incluyeron irritación local de la piel y reacciones alérgicas a la preparación, que estuvieron asociadas con síntomas tales como enrojecimiento de la piel, picor, ardor, y en algunos casos, la formación de vesículas o pústulas. Dos pacientes también informaron de ardor durante la iontoforesis
- No fueron necesarias medidas terapéuticas de ningún tipo en 8 de los pacientes; en el resto, las reacciones adversas fueron tratadas con eficacia utilizando medidas sistémicas o mediante la administración local de antihistaminas y/o frío
- La intensidad de las reacciones adversas se caracterizó en 10 casos como 'leve', en 7 casos como 'moderadamente grave' y en 3 casos como 'grave'

Resultados: tolerabilidad

- Los investigadores calificaron la tolerabilidad como 'muy buena' (75%), 'buena' (21%), 'moderadamente buena' (2%) o 'mala' (5 pacientes); 7 casos no se calificaron (Figura 11)

Figura 11

Evaluación global de la tolerabilidad por parte del investigador (n=498).⁴



Conclusiones

- Los pacientes con trastornos articulares degenerativos tratados con Zeel® T pomada experimentaron una reducción en el dolor nocturno, el dolor inicial y el dolor con el movimiento, y el tratamiento fue generalmente bien tolerado
- Los investigadores calificaron el resultado general del tratamiento con Zeel® T pomada como 'muy bueno' o 'bueno' en 75% de los pacientes con trastornos articulares degenerativos.

Traumeel® en coadministración con Zeel® T (inyecciones intraarticulares) para el tratamiento de osteoartritis de rodilla: el estudio MOZArT

Bibliografía: Lozada C, del Rio E, Reitberg D et al. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(suppl):S1266. Abstract no. 2896.¹

Diseño del estudio:	Ensayo a doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo.
Formulación:	Traumeel® inyectable combinado con Zeel® T inyectable.
Indicación:	Osteoartritis crónica de rodilla de moderada a grave.

Diseño del estudio

- Pacientes con OA crónica de rodilla de moderada a grave se aleatorizaron para recibir 3 inyecciones intraarticulares semanales de:
 - Traumeel® y Zeel® T n=119
 - solución salina n=113.
- El estudio duró 17 semanas (Evaluación previa, lavado, medicación inicial, período de tratamiento y período de seguimiento).

Criterios de valoración

- Criterio de valoración primario
 - Cambio en el dolor de rodilla desde la Línea Basal al Final del Estudio (Semana 17) medido mediante la Subescala de Dolor de OA de WOMAC* (Sección A, 1–5) EVA 100 mm
- Criterios de valoración secundarios
 - Puntuación total WOMAC y subpuntuaciones de rigidez (B) y función física (C)
 - Cambio en el dolor tras una caminata de 50 ft (15,24 metros) (EVA de 100 mm)
 - Consumo de medicamentos de rescate
 - Evaluaciones globales del paciente y del médico.
- La importancia clínica se evaluó mediante la comparación de los pacientes con reducciones en función de la línea basal en las puntuaciones de WOMAC A que superaran un valor de referencia validado de Mínima Diferencia de Importancia Clínica (MDIC), que se determinó en -32,6 mm (el valor más conservador) sobre la base de un estudio de pacientes externos con OA de rodilla o cadera, en el que los valores EVA de MDIC de WOMAC fueron de -7,9 mm a -32,6 mm.⁶⁴
- La seguridad se evaluó mediante la monitorización de signos vitales, exámenes físicos de la rodilla afectada, eventos adversos y medicamentos concomitantes.

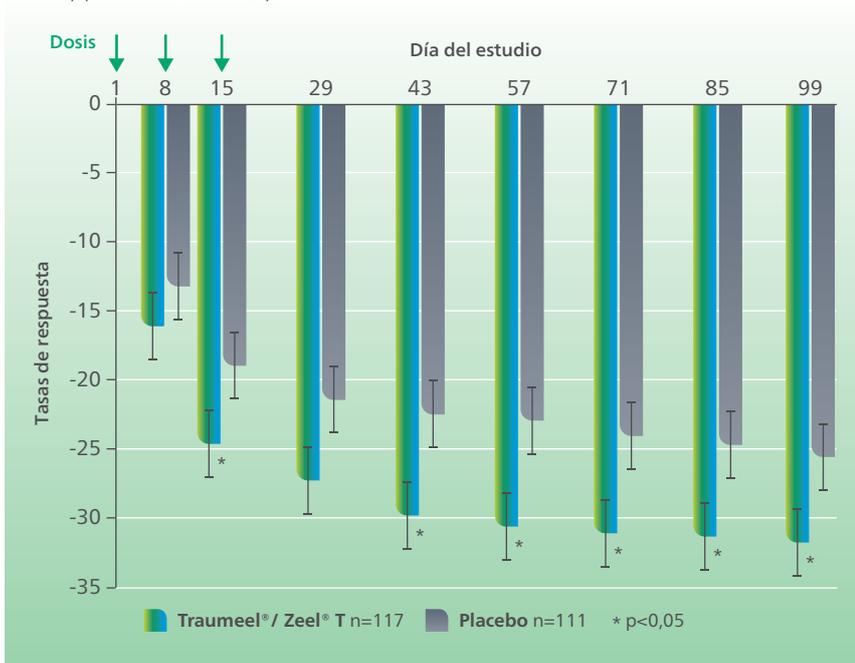
* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): Evaluar dolor, rigidez y función física de los pacientes con osteoartritis (OA) de cadera y/o rodilla.

Resultados

- Los grupos de tratamiento estuvieron bien equilibrados en cuanto a características demográficas y de línea basal.
- La combinación de Traumeel®/Zeel® T comenzó a mostrar una diferencia significativa ($p < 0,05$) para WOMAC A Dolor ya después de la segunda de 3 inyecciones en el Día 15, y con posterioridad, mostró una diferencia significativa en los Días 43, 57, 71, 85 y 99 (día del criterio de valoración primario) (Figura 12).⁶⁵
- Los tamaños de efecto comparado con el placebo fueron de 0,26; 0,22; 0,30; 0,31; 0,30; 1,25 y 0,25 para los Días 15, 29, 43, 57, 71, 85 y 99, respectivamente, lo que indica una eficacia persistente con el transcurso del tiempo, con valores comparables o superiores a los informados independientemente para tratamientos intraarticulares u orales.^{54,65}

Figura 12

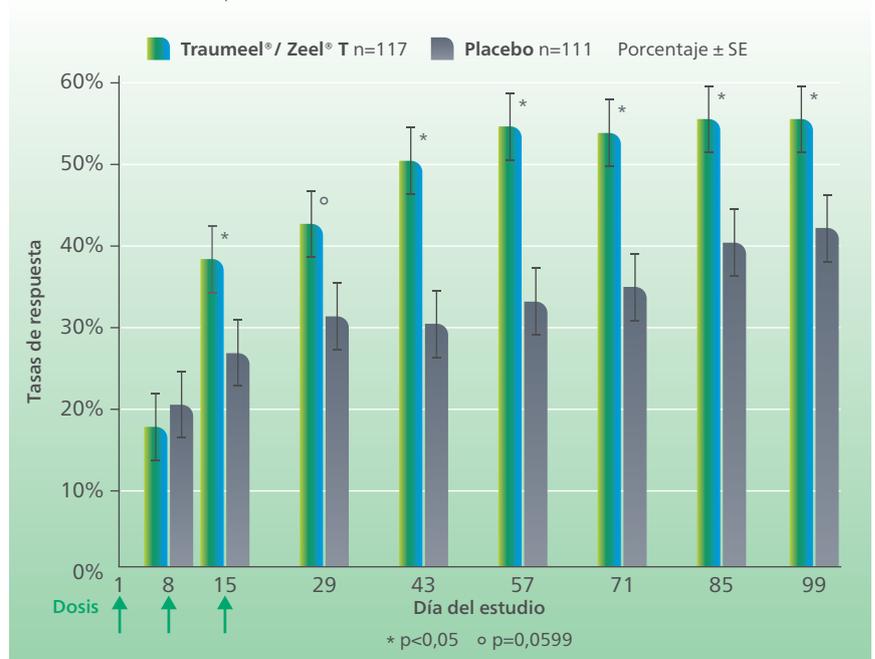
Media de cambios (\pm EE) a partir de la línea basal en WOMAC A (Subescala de Dolor de Rodilla) (Intención de Tratar).⁶⁵



- La proporción de pacientes con una respuesta MDIC con Traumeel®/ Zeel® T fue significativamente superior ($p < 0,05$) ya después de la segunda de 3 inyecciones al Día 15, y con posterioridad fue significativamente diferente en los Días 43, 57, 71, 85 y 99 (día de criterio de valoración primario)) (Figura 13).¹
- El dolor al caminar 50 ft (15,24 metros) fue significativamente discriminatorio, como también lo fue la evaluación global del médico.
- Las puntuaciones WOMAC totales y las subpuntuaciones B y C fueron direccionalmente congruentes con WOMAC A.
- No hubo reacciones adversas graves relacionadas. Las reacciones adversas por lo general fueron leves y no se relacionaron con el tratamiento. Las reacciones adversas locales relacionadas con la rodilla, los análisis de laboratorio, los ECG y los signos vitales fueron los de esperar, y fueron similares entre los tratamientos.
- Los Informes de Actualizaciones Periódicas de Seguridad/Informes de Actualizaciones Periódicas de Desarrollo confirmaron un perfil de seguridad favorable; la exposición a Traumeel® fue de al menos 117.333.284 ampollas o 2.257.043 años/paciente, con 7 reacciones adversas farmacológicas graves y 39 no graves posiblemente relacionadas; la de Zeel® T fue de al menos 30.168.795 ampollas o 580.169 años/paciente, con 0 reacciones adversas farmacológicas y 9 no graves.⁶⁵

Figura 13

Porcentaje de pacientes con una reducción en la puntuación de la Subescala de Dolor de WOMAC $\geq 32,6$ mm a partir de la línea basal (Intención de Tratar).¹



Conclusión

- La coadministración de la inyección intraarticular de Traumeel® y Zeel® T produjo un alivio del dolor estadísticamente significativo y clínicamente importante en los días 15 a 99 en comparación con el placebo.
- En este estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado, se demostró que una combinación de componentes múltiples biológicos/minerales es un tratamiento seguro y eficaz para el dolor en la osteoartritis de rodilla moderada a grave.
- Los tamaños de efecto de eficacia fueron congruentes con los observados para el ácido hialurónico intraarticular, los corticoesteroides intraarticulares y los AINE orales.^{54,65}
- A diferencia de los AINE orales, el perfil de seguridad fue benigno, sin señales de riesgos cardiovasculares, gastrointestinales ni ningún otro riesgo preocupante.⁶⁵
- Desde un punto de vista cualitativo, la relación de riesgo/beneficio de Traumeel® y Zeel® T parece ser favorable, en especial en comparación con los AINE orales.^{54,65}

7 Información farmacéutica

Contraindicaciones

Alergia (hipersensibilidad) conocida a uno o más ingredientes.

Efectos adversos

- Zeel® T ampollas inyectables y comprimidos
 - Como todos los medicamentos, los medicamentos homeopáticos pueden causar reacciones adversas. En casos aislados se ha informado de alergias cutáneas transitorias. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones.
- Zeel® T pomada
 - Como todos los medicamentos, los medicamentos homeopáticos pueden causar reacciones adversas en casos aislados, tales como alergias cutáneas transitorias. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre embarazo y lactancia para este producto. No se tiene conocimiento de que las diluciones homeopáticas de las sustancias presentes en este medicamento sean tóxicas durante el embarazo y la lactancia. No se han notificado efectos adversos hasta la fecha.

Sobredosis

- Zeel® T ampollas inyectables y comprimidos
 - No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas.
- Zeel® T pomada
 - No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas y el uso externo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Zeel® T ampollas inyectables
 - Ninguna.
- Zeel® T pomada
 - El alcohol cetosteárilico puede causar reacciones cutáneas locales (p. ej., dermatitis de contacto). Evitar el contacto con los ojos, las mucosas, las heridas abiertas y las abrasiones cutáneas.
- Zeel® T comprimidos
 - Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos

No se han notificado interacciones y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

- Zeel® T ampollas inyectables y comprimidos
 - No se han notificado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas.
- Zeel® T pomada
 - No procede.

8 Utilización en la práctica clínica

Utilidad terapéutica

Para los pacientes

Zeel® T se usa con eficacia y seguridad para tratar los síntomas de osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares de diversa etiología. Cuenta con muy pocas reacciones adversas relacionadas (alergia conocida (hipersensibilidad) a uno o más de sus componentes), pocas contraindicaciones (no debe usarse durante el embarazo y la lactancia) y ninguna interacción farmacológica conocida, y es apto para el uso agudo o a largo plazo.

Además, el reciente estudio MOZArT investigó a pacientes con osteoartritis (OA) de rodilla crónica de moderada a grave, que se aleatorizaron para recibir 3 semanas de coadministración intraarticular de Traumeel® y Zeel® T (n=119) o solución salina (n=113). La reducción significativa del dolor observada con Traumeel®/Zeel® T frente al placebo podría brindar una alternativa segura al uso a largo plazo de AINE para el alivio del dolor en esta afección crónica.¹

Para los profesionales sanitarios

Debe considerarse el uso de las formulaciones de Zeel® T en:

- Pacientes con osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares de diversa etiología
- Pacientes con osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares en quienes los tratamientos convencionales están contraindicados
- Pacientes que hayan sufrido reacciones adversas con los tratamientos convencionales, en especial con tratamientos previos de más de 10 días de duración o que no puedan tomar tratamientos convencionales
- Pacientes tratados con terapias concurrentes para osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares que no logran eficacia adecuada, incluyendo quienes sufren de enfermedad establecida

Formulaciones

Zeel® T se encuentra disponible en tres formulaciones que permiten flexibilidad de uso y maximizar la comodidad y el cumplimiento del paciente. Viene como:

- Ampollas inyectables
- Pomada
- Comprimidos orales

Las formulaciones contienen el siguiente número de principios activos (véase la Sección 3):

Zeel® T ampollas inyectables	Zeel® T pomada	Zeel® T comprimidos
14	15	15

Los nombres, las indicaciones y las formulaciones de los medicamentos pueden variar en los distintos países: los prospectos en los envases contienen información específica para cada país.

DATO CLAVE

Zeel® T se usa con eficacia y seguridad para tratar los síntomas de osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares de diversa etiología.

Recomendaciones de dosis

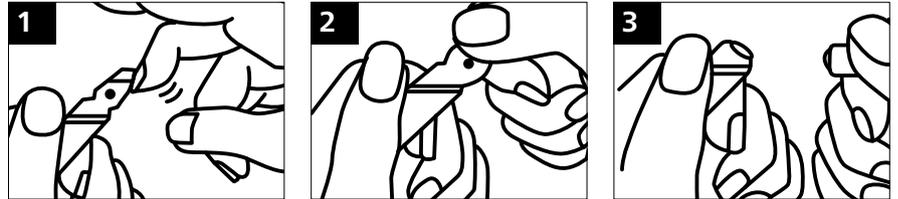
Zeel® T ampollas inyectables

A menos que se recete lo contrario:

- Dosis estándar:
 - Adultos: 1 ampolla, 1 a 3 veces por semana.
- Dosis aguda o inicial:
 - Adultos: 1 ampolla diaria, para luego continuar con la dosis estándar.

Método de Administración: Zeel®, Solución inyectable puede administrarse por vía SC, ID, IM, IA o IV.

Instrucciones para abrir el envase de vidrio (ampolla):



No es necesario cortar la ampolla de vidrio. Sujete la ampolla con el tope angulado, y sacuda el envase para que toda la solución baje al fondo. Luego rompa la parte superior aplicando presión sobre el punto de color y en dirección hacia afuera.

Zeel® T pomada

A menos que se recete lo contrario:

- Dosis estándar:
 - Adultos: Aplicar 2 a 4 veces al día.

Método de Administración: Solo para uso externo. Aplique una capa delgada sobre el área afectada.

Zeel® T comprimidos

A menos que se recete lo contrario:

- Dosis estándar:
 - Adultos: 1 comprimido 3 veces al día.
- Dosis aguda o inicial:
 - Adultos: 1 comprimido cada ½ o 1 hora, hasta un máximo de 12 al día, para luego continuar con la dosis estándar.

Método de Administración: Preferentemente deje que el comprimido se disuelva en la boca y luego trague. Para los niños el comprimido puede triturarse y agregarse a una pequeña cantidad de agua. Este medicamento debe tomarse fuera de las comidas.

Datos farmacéuticos

Conservación

Conservar a temperatura ambiente. Proteger de la luz.

Experiencia

Zeel® T ha sido investigado durante más de 40 años, y ha sido usado ampliamente por millones de pacientes en más de 30 países en todo el mundo.

9 Resumen: los beneficios de Zeel® T

- Eficacia científicamente demostrada y clínicamente comprobada en osteoartritis y enfermedades reumáticas articulares.
- Mecanismo de acción de objetivos múltiples mediado por sus diversos componentes, dirigidos al tratamiento de inflamación crónica, prevención de vascularización del cartílago y endocondrio, remodelación y protección del cartílago, y alteración de la mecánica del cartílago.
- En un estudio aleatorizado y controlado a gran escala (MOZArT) se demostró que la coadministración intraarticular de Traumeel® y Zeel® T es un tratamiento eficaz para el dolor en la OA de la rodilla, y que mejora la función física.
- Los informes de reacciones adversas son muy raros, tiene pocas contraindicaciones, y ninguna interacción farmacológica conocida.
- Muy buena tolerancia.
- Puede combinarse con seguridad con tratamientos naturales o convencionales, pero es eficaz como monoterapia.
- Apto para el tratamiento agudo y a largo plazo.
- Alta satisfacción con la terapia por parte de pacientes y médicos.

10 Bibliografía

1. Lozada C, del Rio E, Reitberg D, Smith R, Kahn C, Moskowitz RW. A multi-center double-blind, randomized, controlled trial (db-RCT) to evaluate the effectiveness and safety of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections versus IA placebo in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(suppl):S1266. Abstract no. 2896.
2. Lesiak A, Gottwald R, Weiser M. Skuteczność kuracji preparatem Zeel T w iniekcjach dostawowych okolostawowych i domiesniowych w chorobie zwyrodnieniowej stawów. *Medycyna Biologiczna* 2001;kwiecień czerwiec zeszyt 2:30–36. [Effectiveness of the treatment of degenerative joint disease with periarticular, intraarticular and intramuscular injections of Zeel T. *Biological Medicine* 2001;2:30–36.]
3. Gottwald R, Weiser M. Treatment of osteoarthritis of the knee with Zeel T. *Medicina Biológica* 2000;13(4):109–113.
4. Wodick RE, Steininger K, Zenner S. The biological treatment of articular affections – results of a study conducted with 498 patients. *Biologische Medizin*. 1993;3:127–135.
5. Hieber F. Intra-articular treatment of osteoarthritis and post-traumatic arthralgia with Zeel. *Fortschritte der Medizin*. 1971; 89(18):778–780.
6. Jäggi R, Würzler U, Grandjean F, Weiser M. Dual inhibition of 5-lipoxygenase/cyclooxygenase by a reconstituted homeopathic remedy; possible explanation for clinical efficacy and favourable gastrointestinal tolerability. *Inflamm Res*. 2004 Apr;53(4):150–7.
7. Birnesser H, Stolt P, The homeopathic preparation Zeel comp. N: A review of the molecular and clinical data. *Explore (NY)* 2007; 3(1):16–22.
8. Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol*. 1995;48:61–76.
9. Basini G, Santini SE, Bussolati S, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced Akt phosphorylation. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jan; 1095:371–6.
10. Basini G, Bussolati S, Santini SE, Grasselli F. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix. *Biofactors* 2007;29(1):11–8.
11. Schmolz M. Transforming Growth Factor beta (TGF-β): eine neue Regelstrecke für antiinflammatorische Therapien? *Biol Med*. 2000;29(1): 31–34.
12. Schmolz M, Heine H. Homöopathische Substanzen aus der antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF-β1 in menschlichen Vollblutkulturen. *Biol Med*. 2001;30(2):61–65.
13. Stančíková M, Bély M, Švík K, Metelmann HW, Schmolz MW, Ištók R, Fano R. Effects of Zeel comp. on experimental osteoarthritis in rabbit knee. *Rheumatologia* 1999;13(3):101–108.
14. Weh L, Fröschle G. Incubation in preparations as a means of influencing cartilage mechanics: a mechanical study. *Biological Therapy*. 1990;8(4):91–93.
15. Haseeb A, Haggi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2013;146(3):185–196.
16. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44:7–16.
17. Malemud CJ. Anti-cytokine therapy for osteoarthritis. *Drugs Aging* 2010;27(2):95–115.
18. Fernadendes JS, Materl-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39(1–2): 237–246.
19. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007 May;15(5):516–23.
20. Walsh DA, Pearson CI. Angiogenesis in the pathogenesis of inflammatory joint and lung diseases. *Arthritis Res*. 2001;3:147–152.
21. Mentlein R, Pufe T. New functions of angiogenic peptides in osteoarthritic cartilage. *Curr Rheumatol Rev*. 2005;1:37–45.
22. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*. 1998 Oct;47 Suppl 2:S78–87.
23. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol*. 2006 Jun;119(3):229–40.
24. Giuliano F, Warner TD. Origins of prostaglandin E2: involvements of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in human and rat systems. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Dec;303(3):1001–6.
25. Kawabata A. Prostaglandin E2 and pain—an update. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1170–3.
26. Haeggström JZ. Leukotriene A4 hydrolase/aminopeptidase, the gatekeeper of chemotactic leukotriene B4 biosynthesis. *J Biol Chem*. 2004 Dec 3;279(49):50639–42.
27. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol*. 2012 May;64(5):617–25.
28. Hudson N, Balsitis M, Everitt S, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal leukotriene B4 synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993 Jun;34(6):742–7.
29. Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications and side-effects. *IJICMR*. 2011;3:19–27.

30. Heller A, Koch T et al. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998;55(4):487–496.
31. Leone S, Ottani A, Bertolini A. Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(3):265–75.
32. Gentili C, Cancedda R. Cartilage and bone extracellular matrix. *Curr Pharm Des*. 2009;15(12):1334–48.
33. Espanha MM. [Articular cartilage: structure and histochemical composition]. *Acta Reumatol Port*. 2010 Oct-Dec;35(5):424–33. [Article in Portuguese]
34. Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Apr;22(2):351–84.
35. Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1 β and BMPs – interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur Cell Mater*. 2006;12:49–56.
36. Yasuda T, Poole AR. A fibronectin fragment induces type II collagen degradation by collagenase through an interleukin-1-mediated pathway. *Arthritis Rheum*. 2002;46:138–148.
37. Tomiyama T, Fukuda K, Yamazaki K, Hashimoto K, Ueda H, Mori S et al. Cyclic compression loaded on cartilage explants enhances the production of reactive oxygen species. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):556–62.
38. Ramakrishnan P, Hecht BA, Pedersen DR, Lavery MR, Maynard J, Buckwalter JA et al. Oxidant conditioning protects cartilage from mechanically induced damage. *J Orthop Res*. 2010 Jul;28(7):914–20.
39. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675.
40. Silver FH, Bradica G, Tria A. Relationship among biomechanical, biochemical, and cellular changes associated with osteoarthritis. *Crit Rev Biomed Eng*. 2001;29(4):373–91.
41. Boschetti F, Peretti GM. Tensile and compressive properties of healthy and osteoarthritic human articular cartilage. *Biorheology*. 2008;45(3–4):337–44.
42. Desrochers J, Amrein MW, Matyas JR. Viscoelasticity of the articular cartilage surface in early osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 May;20(5):413–21.
43. Arden N, Newitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3–25.
44. Braun HJ, Gold GE. Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone* 2012;51(2):278–88.
45. 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.
46. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137–45.
47. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):203.
48. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987 Aug;30(8):914–8.
49. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, Levy D. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1995 Oct;38(10):1500–5.
50. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006 Feb;14(2):154–62.
51. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1145–55. Review.
52. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465–74.
53. Zhang W, M Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669–81.
54. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46–54.
55. Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 1:S60–6. Review.
56. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 1;24(5):751–67. Review.
57. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul;5(7):818–28.

58. Leong RW, Chan FK. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jul;5(4):585–92. Review.
59. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 Mar;23(2):134–41.
60. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ.* 2004 Apr 10;328(7444):869.
61. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180–91.
62. Schneider C. Traumeel – an emerging option to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of acute musculoskeletal injuries. *Int J Gen Med.* 2011;4:225–34.
63. Gonzalez de Vega C, Speed C, Wolfarth B, Gonzalez J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10): 979–89.
64. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):29–33.
65. Lozada C, del Rio E, Reitberg DP, Smith R, Moskowitz W. Risk-benefit of co-administered Traumeel® (Tr14) and Zeel® (Ze14) intra-articular (IA) injections in patients with moderate-to-severe pain associated with OA of the knee (OAK). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2): Abstract THU0441.

11 Resumen de las características del producto

Formulaciones de Zeel® T y recomendaciones de dosis

Zeel® T: Comprimidos • Solución inyectable • Pomada

Composiciones: **Comprimidos:** 1 comprimido = 301.5 mg contiene: Principios activos: Acidum DL-alpha liponicum D6 0,03 mg, Acidum silicicum D6 3,00 mg, Arnica montana D1 0,60 mg, Cartilago suis D4 0,30 mg, Coenzym A D6 0,03 mg, Embryo totalis suis D4 0,30 mg, Funiculus umbilicalis suis D4 0,30 mg, Nadidum D6 0,03 mg, Natrium diethylxalaceticum D6 0,03 mg, Placenta totalis suis D4 0,30 mg, Rhus toxicodendron D2 0,54 mg, Sanguinaria canadensis D3 0,45 mg, Solanum dulcamara D2 0,15 mg, Azufre D6 0,54 mg, Symphytum officinale D8 0,15 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 296,94 mg, estearato de magnesio 1,50 mg. **Solución inyectable:** 2,0 g contiene: Principios activos: Acidum DL-alpha liponicum D8 2,0 mg, Arnica montana D4 200,0 mg, Cartilago suis D6 2,0 mg, Coenzym A D8 2,0 mg, Embryo totalis suis D6 2,0 mg, Funiculus umbilicalis suis D6 2,0 mg, Nadidum D8 2,0 mg, Natrium diethylxalaceticum D8 2,0 mg, Placenta totalis suis D6 2,0 mg, Rhus toxicodendron D2 10,0 mg, Sanguinaria canadensis D4 3,0 mg, Solanum dulcamara D3 10,0 mg, Azufre D6 3,6 mg, Symphytum officinale D6 10,0 mg, Excipientes: Cloruro de sodio 17,6 mg, agua para inyección 1747,4 mg. **Pomada:** 100 g contiene: Principios activos: Arnica montana D3 1,500 g; Calendula officinalis Ø, Hamamelis virginiana Ø, 0,450 g de cada; Chamomilla recutita Ø, Acidum DL-alpha liponicum D6 0,010 g, Acidum silicicum D6 1,000 g, Arnica montana D2 0,300 g, Cartilago suis D2 0,001 g, Coenzym A D6 0,010 g, Embryo totalis suis D2 0,001 g, Funiculus umbilicalis suis D2 0,001 g, Nadidum D6 0,010 g, Natrium diethylxalaceticum D6 0,010 g, Placenta totalis suis D2 0,001 g, Rhus toxicodendron D2 0,270 g, Sanguinaria canadensis D2 0,225 g, Solanum dulcamara D2 0,075 g, Azufre D6 0,270 g, Symphytum officinale D8 0,750 g. Excipientes: Alcohol cetosteárico (tipo A), emulsificador 8,007 g; etanol 96% (V/V) 9,565 g; parafina, líquida 9,342 g; parafina blanca suave 9,342 g; agua, purificada 60,810 g.

Indicaciones: **Comprimidos, solución inyectable, pomada:** Artrosis/osteoartritis, y/o enfermedades articulares reumáticas.

Contraindicaciones: **Comprimidos, solución inyectable, pomada:** Alergia (hipersensibilidad) conocida a uno o más ingredientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: **Comprimidos:** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Solución inyectable:** Ninguna. **Pomada:** El alcohol cetosteárico puede causar reacciones cutáneas locales (p. ej., dermatitis de contacto). Evitar el contacto con los ojos, las mucosas, las heridas abiertas y las abrasiones cutáneas.

Efectos adversos: **Comprimidos, solución inyectable:** Como todos los medicamentos, los medicamentos homeopáticos pueden causar reacciones adversas. En casos aislados se ha informado de alergias cutáneas transitorias. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones. **Pomada:** Como todos los medicamentos, los medicamentos homeopáticos pueden causar reacciones adversas en casos aislados, tales como alergias cutáneas transitorias. Se desconoce la frecuencia de estas reacciones.

Interacciones con otros medicamentos: **Comprimidos, solución inyectable, pomada:** No se han notificado interacciones y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas.

Embarazo y lactancia: **Comprimidos, solución inyectable, pomada:** No se dispone de datos clínicos sobre embarazo y lactancia para este producto. No se tiene conocimiento de que las diluciones homeopáticas de las sustancias presentes en este medicamento sean tóxicas durante el embarazo y la lactancia. No se han notificado efectos adversos hasta la fecha.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: **Comprimidos, solución inyectable:** No se han notificado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas. **Pomada:** No procede.

Pauta posológica: **Comprimidos:** **Pauta posológica estándar:** Adultos (y niños mayores de 12 años): 1 comprimido 3 veces al día; 6–11 años, 1 comprimido 2 veces al día; 2–5 años: 1 comprimido 1–2 veces al día. **Dosis aguda o inicial:** Adultos (y niños mayores de 12 años): 1 comprimido cada ½ a 1 hora, hasta 12 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar; 6–11 años: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, hasta 8 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar. **Forma de administración:** Preferiblemente, permitir que el comprimido se disuelva en la boca y tragar a continuación. Para los niños, es posible machacar el comprimido y añadirlo a una pequeña cantidad de agua. Este medicamento debe tomarse fuera de las comidas. **Solución inyectable:** **Pauta posológica estándar:** Adultos (y niños mayores de 12 años): 1 ampolla 1 a 3 veces a la semana. 6–11 años: ⅓ de ampolla 1 a 3 veces a la semana. **Dosis aguda o inicial:** Adultos (y niños mayores de 12 años): 1 ampolla diaria, y continuar después con la pauta posológica estándar; 6–11 años: ⅓ de ampolla diaria, y continuar después con la pauta posológica estándar. **Forma de administración:** La solución inyectable puede administrarse por vía SC, ID, IM, IA o IV. **Pomada:** **Pauta posológica estándar:** Adultos (y niños mayores de 12 años): Aplicar de 2 a 4 veces al día, 6–11 años: Aplicar de 2 a 4 veces al día. **Forma de administración:** Solo para uso externo. Aplicar una capa delgada sobre la zona afectada.

Sobredosis: **Comprimidos, solución inyectable:** No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas. **Pomada:** No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas y el uso externo.

Tamaños de envases: **Comprimidos:** Envases de 50 y 250 comprimidos. **Solución inyectable:** Envases de 10, 50 y 100 ampollas de 2,0 ml cada una. **Pomada:** Tubos de 50 y 100 g.

Formulaciones de Traumeel® y recomendaciones de dosis

Traumeel®: Comprimidos • Solución inyectable • Pomada • Gel

Composiciones: **Comprimidos:** 1 comprimido = 301,5 mg que contienen: Principios activos: Atropa belladonna D4: 75 mg; Aconitum napellus D3, Hepar sulfuris D8, Mercurius solubilis Hahnemanni D8: 30 mg de cada; Chamomilla recutita D3, Symphytum officinale D8: 24 mg de cada; Achillea millefolium D3, Arnica montana D2, Calendula officinalis D2, Hamamelis virginiana D2: 15 mg de cada; Bellis perennis D2, Echinacea angustifolia D2, Echinacea purpurea D2: 6 mg de cada; Hypericum perforatum D2: 3 mg. Excipientes: lactosa monohidrato: 6,0 mg; estearato de magnesio: 1,5 mg. **Solución inyectable:** 2,2 g que contienen: Principios activos: Achillea millefolium D3, Arnica montana D2, Atropa belladonna D2, Calendula officinalis D2, Hepar sulfuris D6, Chamomilla recutita D3, Symphytum officinale D6: 2,2 mg de cada; Aconitum napellus D2: 1,32 mg; Bellis perennis D2: 1,1 mg; Mercurius solubilis Hahnemanni D6: 1,1 mg; Hypericum perforatum D2: 0,66 mg; Echinacea angustifolia D2, Echinacea purpurea D2: 0,55 mg de cada; Hamamelis virginiana D1: 0,22 mg. Excipientes: cloruro de sodio: 19,4 mg; agua para preparaciones inyectables: 2.179,1 mg. **Pomada:** 100 g que contienen: Principios activos: Arnica montana D3: 1,500 g; Calendula officinalis Ø, Hamamelis virginiana Ø: 0,450 g de cada; Chamomilla recutita Ø, Echinacea angustifolia Ø, Echinacea purpurea Ø: 0,150 g de cada; Bellis perennis Ø, Symphytum officinale D4: 0,100 g de cada; Achillea millefolium Ø, Hypericum perforatum D6: 0,090 g de cada; Aconitum napellus D1, Atropa belladonna D1: 0,050 g de cada; Mercurius solubilis Hahnemanni D6: 0,040 g; Hepar sulfuris D6: 0,025 g. Excipientes: parafina líquida: 9,342 g; alcohol cetosteárico (tipo A), emulsionante: 8,007 g; parafina blanda blanca: 9,342 g; agua purificada: 60,579 g; etanol al 96% (V/V): 9,335 g. **Gel:** 100 g que contienen: Principios activos: Arnica montana D3: 1,500 g; Calendula officinalis Ø, Hamamelis virginiana Ø: 0,450 g de cada; Chamomilla recutita Ø, Echinacea angustifolia Ø, Echinacea purpurea Ø: 0,150 g de cada; Bellis perennis Ø, Symphytum officinale D4: 0,100 g de cada; Achillea millefolium Ø, Hypericum perforatum D6: 0,090 g de cada; Aconitum napellus D1, Atropa belladonna D1: 0,050 g de cada; Mercurius solubilis Hahnemanni D6: 0,040 g; Hepar sulfuris D6: 0,025 g. Excipientes: agua purificada: 74,652 g; etanol al 96% (V/V): 18,653 g; carbómeros: 1,000 g; solución de hidróxido de sodio al 18% m/m: 2,300 g.

Indicaciones: **Comprimidos, solución inyectable, pomada, gel:** Lesiones traumáticas de todo tipo como esguinces, dislocaciones, contusiones, hemartrosis y derrames articulares; regulación de los procesos inflamatorios en diversos órganos y tejidos, entre los que se encuentran especialmente los trastornos agudos y crónicos/degenerativos del sistema musculoesquelético.

Contraindicaciones: **Comprimidos, solución inyectable, gel:** Alergia (hipersensibilidad) conocida a uno o más ingredientes, incluidas las plantas de la familia de las chiribitas (Asteraceae) como Arnica montana (árnica), Calendula officinalis (caléndula), Matricaria recutita (manzanilla), Echinacea (equinácea), Achillea millefolium (milenrama), Bellis perennis (chiribita). **Pomada:** Alergia (hipersensibilidad) conocida a uno o más ingredientes, incluidas las plantas de la familia de las chiribitas (Asteraceae) como Arnica montana (árnica), Calendula officinalis (caléndula), Chamomilla recutita (manzanilla), Echinacea (equinácea), Achillea millefolium (milenrama), Bellis perennis (chiribita) y el emulsionante alcohol cetosteárico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: **Comprimidos:** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Solución inyectable:** Ninguna. **Pomada:** El alcohol cetosteárico puede causar reacciones cutáneas locales (p. ej., dermatitis de contacto). Evitar el contacto con los ojos, las mucosas, las heridas abiertas y las abrasiones cutáneas. **Gel:** Evitar el contacto con los ojos, las mucosas, las heridas abiertas y las abrasiones cutáneas.

Efectos adversos: **Comprimidos, pomada, gel:** Pueden producirse reacciones cutáneas alérgicas (por hipersensibilidad) en casos muy raros (es decir, afectan a menos de 1 de cada 10.000 usuarios). **Solución inyectable:** Pueden producirse reacciones alérgicas (por hipersensibilidad) (p. ej., alergias cutáneas, enrojecimiento/tumefacción en el lugar de la inyección, incluso anafilaxia) en casos muy raros (es decir, afectan a menos de 1 de cada 10.000 usuarios).

Interacciones con otros medicamentos: **Comprimidos, solución inyectable, pomada, gel:** No se han notificado interacciones y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas.

Embarazo y lactancia: **Comprimidos, solución inyectable, pomada, gel:** No se dispone de datos clínicos sobre embarazo y lactancia para este producto. No se tiene conocimiento de que las diluciones homeopáticas de las sustancias presentes en este medicamento sean tóxicas durante el embarazo y la lactancia. No se han notificado efectos adversos hasta la fecha.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: **Comprimidos, solución inyectable:** No se han notificado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas. **Pomada, gel:** No procede.

Pauta posológica: Comprimidos: Pauta posológica estándar: Adultos (y niños de 12 años o más): 1 comprimido 3 veces al día; 6–11 años: 1 comprimido 2 veces al día; 2–5 años: 1 comprimido 1–2 veces al día; menos de 2 años: 1 comprimido 1 vez al día. **Dosis aguda o inicial:** Adultos (y niños de 12 años o más): 1 comprimido cada ½ a 1 hora, hasta 12 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar; 6–11 años: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, hasta 8 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar; 2–5 años: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, hasta 6 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar; menos de 2 años: 1 comprimido cada 1 a 2 horas, hasta 4 veces al día, y continuar después con la pauta posológica estándar. **Forma de administración:** Preferiblemente, permitir que el comprimido se disuelva en la boca y tragar a continuación. Para lo niños, es posible machacar el comprimido y añadirlo a una pequeña cantidad de agua. Este medicamento debe tomarse fuera de las comidas. **Solución inyectable: Pauta posológica estándar:** Adultos (y niños de 12 años o más): 1 ampolla 1 a 3 veces por semana. 6–11 años: ⅓ de una ampolla 1 a 3 veces por semana; 2–5 años: ½ ampolla 1 a 3 veces por semana. **Dosis aguda o inicial:** Adultos (y niños de 12 años o más): 1 ampolla al día y continuar después con la pauta posológica estándar; 6–11 años: ⅓ de una ampolla al día y continuar después con la pauta posológica estándar; 2–5 años: ½ ampolla al día y continuar después con la pauta posológica estándar. **Forma de administración:** La solución inyectable puede administrarse por vía SC, ID, IM, IA o IV. **Pomada, gel:** Pauta posológica estándar: Aplicar 2 veces al día o con mayor frecuencia si es necesario. **Forma de administración:** Solo para uso externo. Aplicar generosamente sobre la zona afectada. Traumeel puede aplicarse con un vendaje de compresión leve y/o un vendaje oclusivo.

Sobredosis: Comprimidos, solución inyectable: No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas. **Pomada, gel:** No se han notificado casos de sobredosis y no se prevé que se produzcan debido a las diluciones homeopáticas y el uso externo.

Tamaños de envases: Comprimidos: Envases de 50 y 250 comprimidos. **Solución inyectable:** Envases de 10 y 100 ampollas de 2,2 ml cada una. **Pomada, gel:** Tubos de 50 y 100 g.

12 Descargo de responsabilidad

Esta guía contiene información sanitaria de utilidad basada en datos científicos, y sólo está prevista para fines educativos. La información y/o recomendaciones de tratamiento no deberán considerarse como un tratamiento específico para cualquier paciente, ni tampoco como sustituto o contraindicación de las recomendaciones del tratamiento del médico a cargo o de cualquier otro profesional sanitario cualificado. Heel no se responsabiliza de ningún daño o pérdida ocasionados o que se alegue que han sido ocasionados, directa o indirectamente, por uso de la información provista en esta guía.

Es importante recordar que los nombres, indicaciones, y/o formulaciones varían entre los distintos países: los prospectos en los envases pueden proporcionar información específica a cada país.

Biologische Heilmittel Heel GmbH
Dr.-Reckeweg-Straße 2-4,
76532 Baden-Baden
Alemania

Tel. +49 (0) 7221 5 01 00
info@heel.de
www.heel.com

-Heel
Healthcare designed by nature