

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2008;23:116-21

Condroitín en artrosis de rodilla

A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

INTRODUCCIÓN

La patogénesis de la degeneración articular responsable del síndrome clínico de la artrosis permanece desconocida, pero diferentes estudios han demostrado que el envejecimiento del cartílago es un factor de riesgo principal.

El condroitín sulfato (CS) es un fármaco de acción sintomática lenta de demostrada eficacia para el tratamiento de la artrosis. Existe numerosa evidencia de la superioridad del mismo frente a placebo y frente a antiinflamatorios, tanto en la reducción del dolor como en mejoría de la capacidad funcional.

Junto a estos patrones de eficacia, existe evidencia clínica y probada experiencia de su buena tolerabilidad, marcándolo como un fármaco con excelente perfil de seguridad.

Paralelamente, los estudios de farmacocinética han establecido que se pueden mostrar efectos farmacológicos hasta 3 meses después de su suspensión.

Las modernas técnicas de farmacoeconomía han mostrado que los perfiles clínicos de los pacientes en tratamiento con CS muestran un eficaz costo-beneficio, y finalmente se ha demostrado su potencial para retrasar la progresión de la artrosis.

CONCEPTO DE CONDROPROTECCIÓN

Los documentos existentes (SER) establecen las bases consensuadas sobre la condroprotección como conjunto de acciones dirigidas a tratar de manera efectiva la enfermedad artrósica y sobre los condroprotectores como fármacos utilizados en el tratamiento de dicha enfermedad.

La artrosis es la enfermedad reumática más frecuente (con un índice del 43% de todas las enfermedades reumáticas) y representa la segunda causa de incapacidad permanente, después de las enfermedades cardiovasculares, perdiéndose más jornadas laborales por la artrosis que por cáncer, tuberculosis y diabetes juntas. Es una enfermedad que, por su elevada prevalencia, provoca un elevado coste socio-sanitario y económico, en forma de dolor, limitación, consumo de medicamentos, recursos sanitarios y bajas laborales. Durante mucho tiempo se ha hablado de si una sustancia puede o no modificar la enfermedad artrósica y de si el concepto de condroprotección es tan sólo una utopía.

Hoy en día, las sustancias consideradas eficaces en el tratamiento de la artrosis pueden clasificarse como sustancias de acción exclusivamente sintomática, ya sea rápida (analgésicos/antiinflamatorios) o lenta

Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Dirección para correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Sant Antoni Maria Claret, 167
08025 Barcelona
E-mail: arodriguez@santpau.es

(SYSADOA), y sustancias de acción modificadora del curso de la enfermedad. Al hablar de compuestos que pueden modificar el curso de la enfermedad artrósica nos referimos a los denominados genéricamente agentes condroprotectores. En la literatura anglosajona se les clasifica y denomina S/DMOAD (*structure disease modifying osteoarthritis drug*) o tan sólo *structure-modifying*. Este grupo incluye a aquellos agentes capaces de prevenir, retrasar, estabilizar, reparar y/o revertir las lesiones del cartílago y el hueso subcondral.

Recientes ensayos clínicos apoyan que el CS puede frenar la destrucción del cartílago en pacientes afectados de artrosis de rodilla y dedos. El CS puede ser utilizado en pacientes con artrosis en una o más articulaciones (poliartrosis) por su efecto sintomático. Hay evidencias clínicas de eficacia y seguridad con este fármaco, especialmente en artrosis de rodilla, dedos y cadera.

La condroprotección puede ir dirigida u orientada a:

- Prevención.
 - Protección del cartílago antes de su deterioro.
- Tratamiento.
 - Disminución de la velocidad de deterioro.
 - Disminución del dolor y mejora de la rigidez y la movilidad articular (tratamiento sintomático).
 - Regeneración del cartílago dañado.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEL CONDROITÍN SULFATO

El CS debe su acción a la posibilidad de actuar en diferentes niveles. Destacan entre ellos la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y del ácido hialurónico, a nivel articular, pero también posee una acción antiinflamatoria.

Se ha observado que el CS inhibe la actividad de la elastasa leucocitaria humana. Otros estudios realizados en ratas han demostrado la disminución del edema, la artritis y la destrucción ósea en los animales tratados con CS. También se ha podido evidenciar su capacidad para disminuir la formación de granulomas, la migración celular y la liberación de enzimas lisosomales en pleuresía inducida por carragenina. Ya en humanos se ha observado un aumento de la concentración de ácido hialurónico y de la viscosidad en pacientes tratados con CS, y se redujo la actividad colagenolítica, la fosfolipasa A2 y la N-acetilglucosa-

minidasa. Todo ello permite definir al CS como un medicamento con actividad antiinflamatoria.

En humanos el CS reduce el dolor y mejora la función articular, reduce el edema y derrame y previene la reducción del espacio articular en rodilla. La disminución del dolor y del edema puede deberse al efecto antiinflamatorio ya citado, pero también induce un aumento de la síntesis de componentes de la matriz del cartílago, en concreto colágeno tipo II, glucosaminoglucanos (GAG) y proteoglicanos (PG). Estos efectos podrían deberse a la reducción de la expresión y la actividad de la colagenasa, N-acetilglucosaminidasa, agrecanasa 1 y 2, metaloproteínasa-2 (MMP-2), MMP-3, MMP-9, MMP-13, MMP-14, catepsina B y elastasa. Nuevos datos indican que el CS, al inhibir parcialmente la activación p38 MAPK y de Erk1/2 en menor grado, presenta una disminución pequeña pero estadísticamente significativa de la translocación nuclear de NF-κB. Se especula que la inhibición de la activación de p38 MAPK y Erk1/2 y de la translocación nuclear de NF-κB podría explicar algunos de los efectos ejercidos por el CS.

En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración, financiado por el NIH, se comparó la administración de glucosamina (1.500 mg/día) CS (CS-1.200 mg/día) y su combinación frente a placebo y celecoxib (200 mg/día).

Se observó una respuesta al placebo del 60% en el parámetro de valoración principal. El celecoxib fue estadísticamente superior al placebo, y la combinación de glucosamina y CS presentó una tendencia a la mejora. En el grupo de estudio con dolor moderado-grave se observó una mejora estadísticamente significativa con la combinación de glucosamina y CS en comparación con placebo. Asimismo, se observó que los pacientes del grupo CS que presentaban hinchazón articular mostraron una mejora estadísticamente significativa de la hinchazón/derrame. También se observó que los pacientes con grado II tratados con CS presentaron una respuesta más favorable en comparación con los pacientes de grado III. En concreto, se observó una interacción significativa en las subescalas WOMAC de rigidez y función con una tendencia a la significancia para la subescala WOMAC de dolor.

EVIDENCIAS CLINICOBIOLOGICAS DEL EFECTO DE CONDROITÍN SULFATO

- Toda Y. A comparison of the efficacy of conservative therapies for obese patients with os-

- teoarthritis of the knee. *Ryumachi*. 2002;42:795-800.
- Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995;45:918-25.
 - Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:768-77.
 - Palmieri L, Conte A, Giovannini L, Lualdi P, Ronca G. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in the experimental animal. *Arzneimittelforschung*. 1990;40:319-23.
 - Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11:433-41.
 - Sobal G, Sinzinger H. Binding of [99mTc] chondroitin sulfate to scavenger receptors on human chondrocytes as compared to binding of oxidized [125I] LDL on human macrophages. *J Recept Signal Transduct Res*. 2002;22:459.
 - Bobacz K, Erlacher L, Graninger WB. The effect of Condrosulf (sodium chondroitin sulfate) on proteoglycan synthesis by human osteoarthritic an bovine juvenile articular cartilage chondrocytes: an *in vitro* study. *Acta Med Austriaca*. 2002;29:20-5.
 - Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:39-46.
 - Bucsi L, Poór G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:31-6.
 - Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs. chondroitin sulfate 3 × 400 mg/day vs. placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:25-30.
 - Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:14-21.
 - Uebelhart D, Thonar EJ, Zhang J, Williams JM. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:6-14.
 - Leeb BF, Petera P, Neumann K. Results of a multicenter study of chondroitin sulfate (Condrosulf) use in arthroses of the finger, knee and hip joints. *Wien Med Wochenschr*. 1996;146:609-14.
 - Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.

CASO CLÍNICO

CASO 1

Mujer de 68 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que consulta por presentar desde 3 años antes de forma insidiosa dolor en la cara interior de la rodilla derecha, y a veces en la zona superior y anterior. El dolor lo refiere sobre todo en la bipedestación y la marcha, forzándola a cojear en ocasiones, mejorando al sentarse y con el descanso nocturno. Junto a lo anterior, nota cada vez mayor dificultad en el momento de levantarse de una silla.

La exploración física general es normal: presenta una talla de 154 cm y un peso de 74 kg, con un índice de masa corporal (IMC) de 32 (obesidad), destacando en la exploración articular aumento discreto del tamaño de la rodilla derecha con relación a la izquierda. Crepitación patelar. Crujidos articulares con los movimientos activos. Arcos de movimientos conservados en su rango de amplitud, pero con limitación dolorosa a la máxima flexión. Derrame leve, con onda positiva. No signos externos de inflamación (ni calor ni enrojecimiento). No existen desviaciones.

Exploraciones complementarias: hemograma normal; velocidad de sedimentación globular: 15 mm en la primera hora; PCR 3 mg/dl (normal < 5); FR 4 UI/l (normal < 20); glucosa, creatinina, urato, colesterol alto, triglicéridos, AST, ALT, FA, calcio, fósforo y orina: normales.

Estudio radiográfico: radiografía anteroposterior y lateral de ambas rodillas: rodilla izquierda normal; rodilla derecha: disminución del espacio patelofemoral, sin esclerosis subcondral ni formación de osteofitos.

El espacio femorotibial externo es normal. El compartimiento femorotibial interno presenta una disminución discreta del espacio articular, sin esclerosis subcondral ni osteofitos.

En conclusión, se trata de una radiología compatible con artrosis patelofemoral grado II y artrosis femorotibial grado I-II.

Diagnóstico establecido

Osteoartrosis de rodilla derecha, de predominio patelofemoral y de inicio en el espacio femorotibial interno.

Comentario

Se trata de una artrosis de rodilla, unilateral, en principio después de la exploración clínica completa con el diagnóstico de monoartrosis. Presenta como factores de riesgo: la edad y la obesidad.

La presencia de obesidad predispone a padecer artrosis, especialmente de rodillas y de otras articulaciones de carga, pero existen evidencias actuales que relacionan la obesidad con artrosis de las manos, lo que explica que no sólo sea el factor sobrepeso el causante de la misma, sino factores de tipo metabólico asociados. Igualmente, con factores de riesgo claros y especialmente con obesidad, se ha de ser cautos a la hora de establecer el diagnóstico de monoartrosis, pues los conocimientos actuales tienden a considerar la artrosis como una enfermedad poliarticular y generalizada, aunque las manifestaciones clínicas pueden variar de unas articulaciones a otras tanto en tiempo de aparición como en intensidad.

Aparte de los factores de riesgo que deben ser corregidos en el caso concreto de la paciente que nos ocupa, la obesidad y la hipercolesterolemia, existen asimismo indicios por la evolución lenta de su proceso (3 años de manifestaciones clínicas) con cambios radiológicos leves, OA grado I-II, para indicar tratamiento condroprotector en la misma, en este caso CS en dosis de 800 mg/día sin descansos, valorando la posibilidad de obtener tres efectos farmacológicos: 1) disminución y/o mejoría del dolor; 2) disminución y/o control de la inflamación, que mediremos clínicamente con la desaparición del derrame, y 3) mantener la estructura ósea, evitando la progresión radiológica del proceso.

Todo ello en una paciente mayor, evitando la posible producción de efectos indeseables, más frecuentes con otros tratamientos recomendados para la artrosis.

Después de 18 meses de tratamiento, la paciente no presenta dolor, y ha desaparecido el derrame. Realiza una actividad normal, y ha perdido paralelamente 7 kg de peso de forma progresiva. Junto a ello ha aumentado la actividad física y camina 1 h diaria por terreno llano. La radiografía realizada a los 12 meses de iniciado el tratamiento mostraba una estabilización de las lesiones sin progresión.

No ha presentado ningún efecto adverso y el cumplimiento terapéutico es bueno.

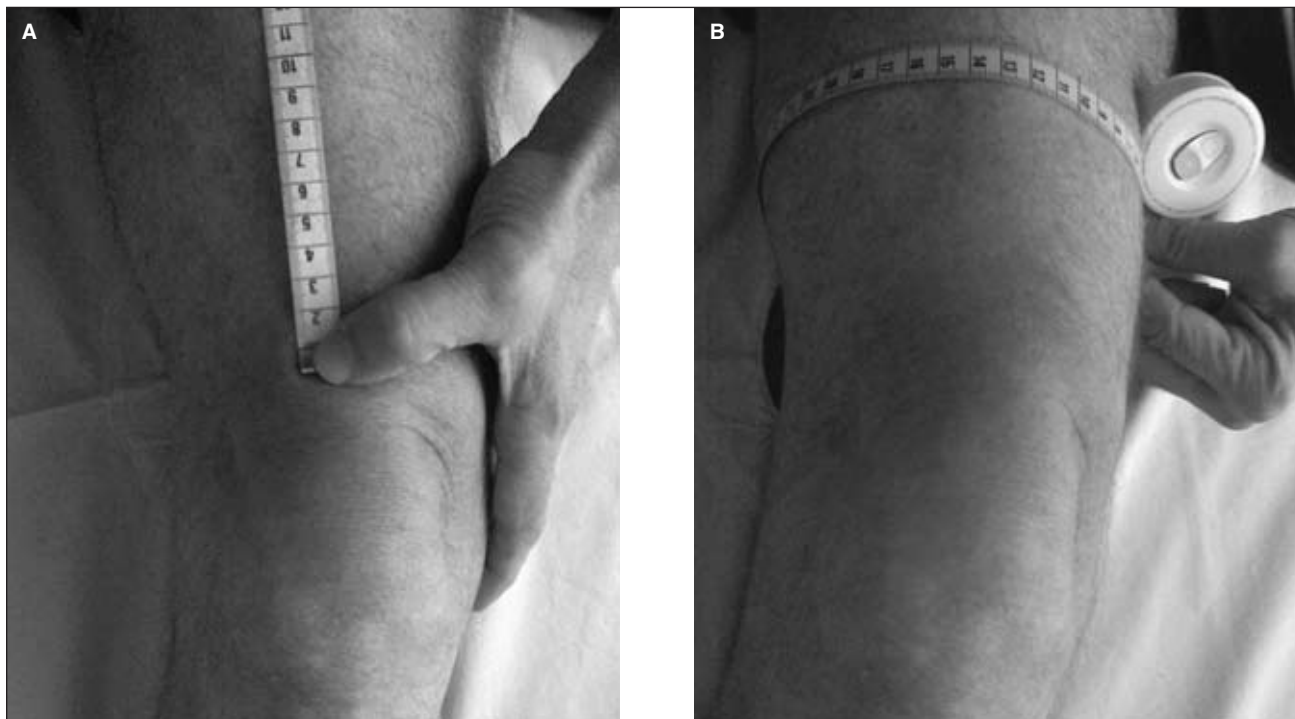


Figura 1. Valoración de la musculatura del cuádriceps. **A:** para determinar el desarrollo de la musculatura del cuádriceps, se debe hacer de manera bilateral en ambas rodillas, y establecer un valor comparativo entre ambas. Para medir la musculatura, se toma como parámetro el borde superior de la rótula, y se mide 10 cm por encima de la misma. Allí se establece una marca, como se muestra en la figura. **B:** para determinar el desarrollo de la musculatura del cuádriceps, se debe hacer de manera bilateral en ambas rodillas, y establecer un valor comparativo entre ambas. Desde la marca que hemos establecido previamente: 10 cm. Por encima del borde superior de la rótula, se toma la medida de la circunferencia del muslo (véase figura) y se expresa en centímetros.

CASO 2

Paciente de 67 años, agricultor, que refiere desde hace 5 años dolor en ambas rodillas, de características mecánicas y más intenso en rodilla izquierda. Es de instauración progresiva, desencadenándose al inicio de la deambulación (mejora algo después de los primeros pasos), pero le duele especialmente al subir y bajar escaleras, así como tras la deambulación prolongada. No presenta bloqueos. Tiene en ocasiones ligera tumefacción articular con episodios de moderado derrame sinovial, sin calor. A veces el dolor es intenso a nivel del compartimiento medial y femoropatelar, aunque en otras ocasiones se localiza preferentemente a nivel lateral interno, posterior y otras veces difuso.

Toda la sintomatología mejora con el reposo.

No existe dolor nocturno, ni dificultad para conciliar el sueño.

La exploración física general es normal.

El IMC es de 24.

Existe en la rodilla izquierda dolor a la flexión y crepitación rotuliana. No hay limitación de la flexión. Existe moderada limitación para el desplazamiento lateral de la rótula, ligera tumefacción y derrame articular. Deformidad en varo y atrofia del cuádriceps (39 cm medido 10 cm por encima del borde superior de la rótula, comparado con el lado contralateral 46 cm) (Fig. 1).

Maniobras meniscales normales.

EVA (del dolor) 65 (dolor moderado-grave).

Se practica artrocentesis.

Exploraciones complementarias (Tabla 1).

Comentario

Se trata de una artrosis de rodilla izquierda, en grado avanzado, grado radiológico III, y con factores de riesgo fundamentalmente laborales (sobreutilización), con desviación en varo, y afectación bicompartimental. Asociado presenta claros signos de inflamación crónica.

Tabla 1. Exploraciones complementarias**Sangre**

- Bioquímica elemental y hemograma: normal
- Velocidad de sedimentación: normal
- Factor reumatoide: negativo
- Hormonas tiroideas: normales
- Proteína C reactiva: negativa
- Serología *Brucella*, *Salmonella yersinia*: negativo

Orina

- Elemental y sedimento: normal

Líquido sinovial

- Viscosidad elevada
- 900 cel/mm³ con 25% polimorfonucleares
- Factor reumatoide: negativo
- Ausencia de cristales

Radiología

- Radiografía anteroposterior y de perfil de rodilla izquierda, con signos de artrosis grado III
- Pinzamiento del espacio articular, esclerosis del hueso subcondral, osteofitos marginales y geodas
- Radiografía axial de la rodilla izquierda con desplazamiento rotuliano externo, pinzamiento del espacio articular lateral y osteofitos marginales prominentes

Desafortunadamente, el poder de cicatrización del cartílago articular es limitado. Por ello, cuando las lesiones cartilaginosas no muestran signos de curación, el tejido reparativo es a menudo fibroso y con calidad mecánica muy inferior al cartílago hialino primitivo. En estas circunstancias las lesiones tienden a progresar, haciéndose más extensas debido a la fragmentación mecánica a que está sometido el cartílago yuxtalesional. Esta situación provoca que se instaure el cuadro clínico característico: dolor, inflamación y derrame articular.

La respuesta terapéutica en estas circunstancias no es universal, y muy variable de un paciente a otro, y es difícil establecer en la osteoartrosis avanzada (grado radiológico III y IV) cuál debe ser el tratamiento indicado, farmacológico, local o quirúrgico. Por otra parte, no existe siempre reciprocidad entre los grados radiológicos y las manifestaciones clínicas, por lo cual el establecimiento de cuál es el momento de recurrir a la cirugía es también variable.

En estos casos y de conformidad con el paciente, se debe intentar siempre un tratamiento farmacológico inicial y valorar los resultados.

En el paciente actual, se propusieron las diferentes modalidades terapéuticas, y se decidió seguir una estrategia escalonada de menor manipulación a mayor de forma progresiva.

Se instauró de esta manera tratamiento con CS en una dosis diaria de 800 mg, después de proceder a una in-

filtración previa de la rodilla izquierda con 40 mg de acetónido de triamcinolona, en una única ocasión.

Se han practicado controles evolutivos cada 4 meses.

Después de 12 meses del inicio del tratamiento el paciente presenta:

- EVA 30 (dolor controlado).
- Realiza vida normal y todas las actividades de la vida diaria sin limitaciones.
- No se ha reproducido el derrame articular.
- El estudio de Rx practicado a los 12 meses muestra estabilidad de la lesión radiológica.

Con estos resultados se puede establecer:

- Mejoría importante del dolor, que, lógicamente, sin desaparecer (pues no hemos curado la enfermedad), ha pasado de moderado-grave a controlado según los parámetros de la escala EVA para el dolor.
- Mantenimiento de la función, adaptada a la situación del paciente, 67 años, jubilado sin actividad laboral, pero que le permite realizar una vida normal y las actividades de la vida diaria sin limitaciones.
- No existe progresión del daño estructural, por cuanto las Rx permanecen estables. No obstante lo anterior, se ha de ser cauto en este punto, por cuanto la artrosis es una enfermedad episódica con periodos de exacerbación rápida y periodos de baja actividad, y porque, en realidad, 12 meses es un periodo corto de tiempo para poder establecer una valoración estable y definitiva.
- Se ha conseguido, no obstante, el objetivo terapéutico deseado y la estabilización de la enfermedad, y como mínimo retrasar, manteniendo unas buenas condiciones de vida, un posible tratamiento quirúrgico.
- No ha referido el paciente ningún efecto adverso. El cumplimiento terapéutico ha sido bueno.

BIBLIOGRAFÍA

- Möller Parera I. Revisión clinicofarmacológica del condroitín sulfato. *Arthros*. 2005;2:17-21.
- Buckwalter J. A new paradigm for OA. *ACR Clinical Perspectives*. 2004;2:2-4.
- Du Souich P. Efectos pleiotrópicos del condroitín sulfato. ¿Mecanismo de acción común? *Condroprotección*. 2007;3:14-6.
- Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
- Proubasta Renart J, Rodríguez de la Serna A. Artrosis de rodilla. Tratamiento medicoquirúrgico. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2007.