

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2009;24:96-105

Diacereína en artrosis de rodilla

A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

INTRODUCCIÓN

La artrosis es, a menudo, una enfermedad progresiva e incapacitante, resultante de la combinación de diferentes factores, que incluyen: edad, genética, traumatismos y una mala alineación de las rodillas, produciéndose como resultado de los mismos una alteración en el balance de los procesos fisiológicos, que conducen a que se inicie la cascada inflamatoria a nivel molecular.

La membrana sinovial, el hueso y el cartílago se encuentran involucrados en los mecanismos fisiopatológicos que conducen a una degeneración articular progresiva, y los tres a su vez pueden ser el objetivo o diana terapéutica.

Los esfuerzos para identificar moléculas capaces de actuar como fármacos modificadores de la enfermedad (DMOAD) son intensos y están basados en diferentes factores, pero en el momento actual el foco principal de atención es conseguir validar marcadores de imagen o bioquímicos, que permitan valorar de forma consistente a estos DMOAD.

La artrosis, con independencia de su localización, se caracteriza por dos síntomas comunes: el dolor y la rigidez. El dolor, en las primeras fases de la enfermedad, aparece al mover las articulaciones y suele mejorar con el reposo, por lo que se denomina «mecánico». En las fases más avanzadas puede ser continuo

y rebelde al tratamiento. La rigidez, o sensación de entumecimiento localizado, aparece al iniciarse el movimiento articular, sobre todo después de un reposo prolongado, mejorando con el ejercicio. De forma paulatina, estos síntomas pueden seguirse de pérdida gradual de la movilidad articular, atrofia muscular y alteraciones de los ejes anatómicos articulares, con la consiguiente aparición de deformidades y discapacidad progresiva. Estas manifestaciones presentan ciertas peculiaridades en función de la articulación afectada.

Conviene destacar dos hechos que tienen particular interés. En la artrosis no hay una buena relación entre el grado de afectación radiológica y las manifestaciones clínicas. Con frecuencia se ven personas asintomáticas, o con escasas manifestaciones clínicas, que presentan un alto nivel de afectación radiológica. Esto tiene especial relevancia a la hora de informar sobre el pronóstico. Por otra parte, no todo dolor «mecánico» es consecuencia de una artrosis. Los reumatismos de partes blandas son, con frecuencia, el mayor motivo de confusión.

CONSIDERACIONES SOBRE LA ARTROSIS DE RODILLA

Actualmente, la artrosis entre los mayores de 64 años es la primera causa de discapacidad. Se trata del primer problema crónico más declarado en mujeres.

Dirección para correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Servicio de Medicina Interna
Mas Casanovas, 90
08025 Barcelona
E-mail: arodriguez@santpau.es

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

Tabla 1. Criterios para la clasificación de la artrosis de la rodilla

Dolor de rodilla

+

Tres o más de los siguientes hallazgos:

- Edad mayor de 50 años
- Rigidez matutina inferior a 30 min
- Crepitación
- Dolor a la presión ósea
- Hipertrofia ósea
- Ausencia de calor articular

La artrosis de rodilla predomina sobre el resto en ingresos hospitalarios para sustitución protésica articular, y es un gran generador de recursos sanitarios, pero también un importante indicador de calidad de vida para nuestra población mayor de 60 años. En 2003, la *European League Against Rheumatism* (EULAR) señala la importancia del manejo no quirúrgico inicial de la gonartrosis, haciendo especial hincapié en la información y educación del paciente.

Recientemente, en nuestro medio se ha demostrado que la gonalgia es la segunda causa de derivación a atención especializada desde primaria.

Los criterios para la clasificación de la artrosis de rodilla, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología, se recogen en la tabla 1.

Existen también criterios de clasificación basados en valoración clínica, de laboratorio y radiológica (Tabla 2).

De los diferentes estudios realizados en pacientes con artrosis de rodilla, especialmente los realizados con diacereína y doxiciclina, se pueden extraer cuáles son las bases epidemiológicas para destacar a los pacientes con un aumento de riesgo para que la

enfermedad adquiriera en los mismos un carácter rápidamente progresivo.

Así, los candidatos para el tratamiento precoz con SYSADOA en la artrosis de rodilla serían:

- Obesos. Se pudo observar que los pacientes con artrosis y obesidad presentaban un cuadro radiológico y clínico más evolucionado y que además la artrosis en este subgrupo progresaba con mayor rapidez.
- Sexo femenino.
- Alteraciones en el alineamiento.
- Lesiones meniscales.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON ARTROSIS

El monitor del tratamiento de la artrosis (MOTOAR) es un documento de recopilación de datos representativos acerca del tratamiento de los pacientes con artrosis en Europa. A través de él se puede entender el tratamiento actual de los pacientes con artrosis y conocer los patrones de prescripción; su objetivo es exponer los factores determinantes del cumplimiento de los pacientes con los tratamientos que se les receta para su artrosis, y analizar la posible relación entre este cumplimiento con los diferentes tratamientos.

Muchos profesionales sanitarios consideran que los pacientes son por diferentes razones el principal obstáculo en sí mismos para lograr el éxito del tratamiento, y que la falta de cumplimiento por parte de los mismos es el motivo de la mayoría de los fracasos terapéuticos. En el MOTOAR se examinan: 1) la influencia de variables como el país de residencia y la gravedad de la enfermedad sobre el cumplimiento del tratamiento, y 2) la relación entre el cumplimiento y el tipo de tratamiento.

Tabla 2. Criterios de clasificación de la artrosis de rodilla

Criterios: clínicos	Clínicos, laboratorio y radiológicos
1. Dolor de rodilla en el último mes	1. Dolor de rodilla
2. Crepitación ósea en los movimientos activos	2. Osteófitos
3. Rigidez matutina de rodilla $\leq$ 30 minutos	3. Líquido sinovial de artrosis
4. Edad $>$ 38 años	4. Edad $\geq$ 40 años
5. Hipertrofia articular de consistencia dura	5. Rigidez matutina $\leq$ 30 minutos
	6. Crepitación ósea a los movimientos activos
Artrosis si se cumplen: 1, 2, 3, 4 o 1, 2, 5 o 1, 4, 5	Artrosis si se cumplen 1, 2 o 1, 3, 5, 6 o 1, 4, 5, 6.
Sensibilidad 89%; especificidad 88%	Sensibilidad 94%; especificidad 88%

Metodología

Se han seleccionado un total de 398 médicos, de los cuales 226 eran médicos de cabecera y 172 especialistas, para participar en el estudio, pertenecientes a cinco países: Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España.

Los pacientes seleccionados fueron un total de 2.776, siendo los participantes españoles 554.

Cada médico de cabecera completó un formulario diario de los primeros 10 pacientes con artrosis que visitaba, y cada especialista de los primeros cinco.

Resultados

- Cumplimiento terapéutico según el país: el cumplimiento del tratamiento recetado se clasificó en cinco niveles, donde 1 se consideraba un mal cumplimiento, 3 un cumplimiento moderado, y 4 y 5 un cumplimiento excelente. Globalmente el cumplimiento fue bueno, con un 77% con valores de 4 y 5, y sólo un 2% con 1. Se observaron, sin embargo, diferencias entre los cinco países europeos que participaron. Así, los médicos españoles y británicos clasificaron el cumplimiento de sus pacientes de excelente en el 90%, sin embargo en Italia y Alemania el cumplimiento sólo fue excelente en el 26%.
- Cumplimiento terapéutico según el tipo de tratamiento: aunque conforme a lo anterior el cumplimiento global para cualquier tipo de tratamiento farmacológico fue excelente en un 70%, los medicamentos más ampliamente utilizados como son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) presentaron un nivel de cumplimiento peor. Cuando se analizaron por separado los AINE clásicos comparados con los nuevos coxib (inhibidores selectivos de la COX-2), estos últimos presentaron un nivel de cumplimiento mejor con un 82% de excelentes y un 4% de mal cumplimiento.
- Cumplimiento terapéutico en relación con los SYSADOA.

En el tratamiento de la artrosis, además de los analgésicos y AINE, se emplean tratamientos modificadores de la enfermedad (SYSADOA).

Cuando se comparó el cumplimiento de los diferentes tratamientos de la artrosis entre sí, se observó que los SYSADOA eran los que presentaban un nivel más alto de cumplimiento, incluso por encima de los coxib, lo que viene a corroborar la percepción que los pacientes tienen de los mismos como fármacos

capaces de alterar el curso de la enfermedad y no sólo como tratamientos sintomáticos y contra el dolor.

Conclusiones

- En contra de la percepción que en ocasiones se tiene, el cumplimiento global del tratamiento de la osteoartritis por parte de los pacientes es globalmente bueno, aunque existen diferencias entre los diferentes países europeos, pero encontrándose España, junto al Reino Unido, con las tasas de mejor cumplimiento.
- No obstante lo anterior, existen diferencias en el cumplimiento farmacológico, según el tipo de medicamento recetado, siendo los AINE el grupo más utilizado, y quizás también por ello el de peor cumplimiento.
- Los SYSADOA son los fármacos con mejor cumplimiento.

BASES RACIONALES PARA EL USO DE CONDROPROTECTORES

La artrosis se inicia siempre por una destrucción enzimática de la matriz del cartílago hialino articular. La regulación homeostática del cartílago hialino adulto se lleva a cabo por dos citocinas de acción contrapuesta: la interleucina 1 (IL-1) de acción fundamentalmente destructora, y el factor transformador del crecimiento β (TGF β), que estimula la síntesis. Las variaciones en el entorno del condrocito son las que producen un predominio de acción catabólica o anabólica. En el contexto de la enfermedad artrósica, predomina el catabolismo.

La IL-1 estimula la producción de diversas proteasas, entre las cuales destacan la estromelisina, la colagenasa y el activador tisular del plasminógeno. Asimismo, posee capacidad de suprimir la expresión del ARNm para las microfibrillas del procolágeno tipo II y la síntesis de proteoglucanos por los condrocitos. También entre sus acciones se encuentra inhibir la hipertrofia de los condrocitos y el inicio de la calcificación del cartílago de crecimiento, además de inducir la producción de prostaglandinas.

Recordemos que, en todo proceso inflamatorio, y la artrosis lo es, la intención final del mismo es siempre la reparación. Las acciones descritas de la IL-1, además de promover la cascada inflamatoria, se refieren específicamente a actividades tendentes a impedir o retrasar el proceso reparador.

Junto con la IL-1 actúa en este proceso catabólico el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y se relacionan con la actividad de mensajero del óxido nítrico.

La acción reparadora la realiza el TGF β por su acción fundamental de inhibir a la IL-1. Junto con él, se encuentran el factor de crecimiento insulínico (IGF), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el factor estimulador de colonias (CSF) y el factor tisular inhibidor de la metaloproteasa (TIMP). Asimismo, la IL-4 y la IL-6 poseerían una capacidad para inhibir la degradación del cartílago, todos ellos actuando mediante la interacción entre los mismos y no de una forma directa.

La reacción de inicio de la enfermedad artrósica es de carácter bioquímico, independiente de la causa desencadenante. La alteración en la homeostasis iniciando el predominio del catabolismo produce la autodigestión de los componentes de la matriz. Inicialmente se presenta un aumento de la hidratación de la misma, y las fibras de colágeno se distorsionan, aumenta la producción de hidrolasas, metaloproteasas, colagenasas, condroitín sulfato 4, prostaglandinas, radicales superóxidos y disminuye el queratán sulfato.

Todo este conjunto de alteraciones conocidas ha conducido al intento de tratar de demostrar el inicio de la enfermedad mediante la detección de algunos de estos productos o sus metabolitos, especialmente en la orina, sangre o líquido sinovial, para llegar a un diagnóstico preclínico de la artrosis. También, la detección de este grado de hidratación aumentado se ha valorado como posible prueba diagnóstica mediante resonancia magnética nuclear.

Como consecuencia de los mismos, aparecen soluciones de continuidad, apreciables mediante microscopía electrónica, en forma de valles superficiales, seguida de una proliferación fugaz de condrocitos, en un primer intento de reparación, que fracasa, y posteriormente se necrosan.

Todavía en este estadio no existe disminución del grosor del cartílago y es un proceso reversible.

En el siguiente estadio se forman en la superficie fisuras visibles macroscópicamente, que son de carácter progresivo y pueden alcanzar hasta el hueso subcondral; se produce de forma secuencial necrosis de los condrocitos y pinzamiento del cartílago articular.

Secundariamente aparece la reacción sinovial de carácter multifactorial. Los sinoviocitos liberan citocinas que presentan como célula diana al condrocito, así como factores de angiogénesis. Los factores inductores de esta sinovitis incluyen las moléculas de proteoglicanos (que se sabe que poseen una marcada

capacidad flogótica) liberados desde el cartílago alterado a la cavidad sinovial, juntamente con otras sustancias de la degradación cartilaginosa, incluyendo partículas de pirofosfato cálcico y prostaglandinas, y posteriormente el proceso se vuelve irreversible por los cambios estructurales secundarios, incluyendo el engrosamiento capsular y las incongruencias articulares mecánicas.

Abundando en este concepto de la artrosis como una enfermedad activa articular, y en contra del antiguo de un proceso mecánico pasivo y degenerativo, se encuentra el reconocimiento de los factores genéticos, como contribuyentes sustanciales al riesgo de padecer artrosis. Así, se puede reproducir una artrosis prematura en modelos animales mediante la manipulación genética induciendo defectos genéticos en el colágeno, y existen numerosas descripciones de grupos familiares exhibiendo artrosis en relación con alteraciones genéticas en el gen *COL2A1* del cromosoma 12 que tipifica al procolágeno tipo II, y también es conocido que la artrosis se asocia con algunos síndromes raros de carácter hereditario.

Cualquier proceso inflamatorio revestiría menor trascendencia y evitaría la cronificación y destrucción si, consecuente al mismo, se lograra llevar a término el proceso de reparación tisular. En el momento actual la nueva visión de los procesos crónicos se vuelve hacia el fracaso de este proceso reparador. En el caso concreto de la artrosis, la destrucción del cartílago es esencialmente irreversible, dado que no se ha conseguido restaurarlo *ad integrum*. Probablemente, muchos de los posibles mecanismos de prevención de la disminución de la matriz y de la preservación de la función articular deberían actuar en los inicios del estímulo inflamatorio. En el metabolismo normal del cartílago están previstos los procesos de reparación, y los mismos están regulados por citocinas con la intervención activa de los condrocitos, y actúan en combinación a través de los receptores en la superficie de los mismos, acoplados con la vía de las complejas señales intracelulares. Las condiciones locales como estímulos mecánicos, tensión de oxígeno y la interacción entre células influye en la respuesta de la célula en forma individual a las citocinas y factores de crecimiento.

Los factores de crecimiento como el TGF β y el IGF-1 realizan un efecto protector en el cartílago estimulando la síntesis de matriz y bloqueando el efecto de la IL-1 y el TNF. El TGF β es sintetizado por los condrocitos al igual que el IGF-1 y regulan la producción del inhibidor del activador del plasminógeno y de metaloproteinasas (MMP).

El IGF-1 presenta muchos de los efectos del TGF β , pero no posee la capacidad de inducir un efecto tan importante como inductor de la síntesis de proteínas. En circunstancias determinadas la IL-4, la IL-13 y la IL-10 actúan como agentes antiinflamatorios, inhibiendo la secreción de proteinasas, y estimulando la síntesis de matriz nueva en algunas células. Ambas poseen la capacidad de inhibir la resorción de la matriz por la IL-1. Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF) tienen efecto mitogénico sobre los condrocitos y estimulan la producción de colagenasa en los fibroblastos.

En consecuencia, todos estos factores, actuando sincrónicamente y en cascada, promueven la reparación de la matriz e inducen el fenómeno reparador.

Recientemente, algunos estudios han estimulado los condrocitos con diferentes agentes para promover la síntesis de nueva matriz, e investigar si la destrucción del cartílago que se produce en la artrosis puede ser reparada.

Diferentes mecanismos, como el cultivo de condrocitos y su reimplantación en el cartílago dañado, el uso de polímeros sintéticos y naturales, y la administración de factores de crecimiento para inducir la migración de condrocitos hacia la zona de la lesión y la consecuente neoformación de matriz han sido ensayados, como también la introducción de matriz biodegradable para actuar como factores quimiotáxicos o mitogénicos asociada con factores y hormona del crecimiento, observándose la formación de nueva matriz después de 6 semanas.

En definitiva, se abre un campo ilimitado de investigación, en el cual, sin abandonar los estudios sobre los mecanismos básicos y productores de la inflamación, se tiende a invertir la figura, y prestar más atención a los mecanismos finales de la misma, la reparación, pues, probablemente, si se consiguiera promover y recuperar las lesiones producidas, cambiaría la forma de estudiar y tratar los procesos inflamatorios crónicos, con daño estructural.

TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE RODILLA

El tratamiento de la artrosis de rodilla presenta una serie de posibilidades que van, desde la ingesta de un analgésico simple hasta la cirugía mayor con la implantación de una prótesis completa.

Existen diferentes recomendaciones, que sobre modalidades terapéuticas similares varían en el orden y las inclusiones o exclusiones de algunas de ellas.

En el año 1995, el Colegio Americano de Reumatología publicó sus primeras recomendaciones para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Tres años después, la EULAR reunió a un comité de expertos europeos para llevar a cabo las primeras recomendaciones terapéuticas sobre la artrosis de rodilla, publicadas en el año 2000. Estas recomendaciones fueron fruto de un enorme esfuerzo de investigación, ya que se buscó la evidencia científica en prácticamente todas las modalidades existentes, unas 33. Finalmente, se complementaron con 10 recomendaciones especiales, consensuadas entre la opinión de los expertos y la evidencia científica. En febrero del año 2008, y como continuidad de este trabajo, se han publicado las recomendaciones de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI), que reúne a expertos mundiales en la investigación y tratamiento de la artrosis y que se puede considerar como el documento de recomendaciones de consenso mundial (*OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*).

El propósito de las mismas fue desarrollar un documento práctico y conciso, aplicable en la práctica clínica, para médicos especialistas y también para generalistas. Para ello, 60 expertos, de cuatro especialidades (asistencia primaria, reumatólogos, cirujanos ortopeda y epidemiólogos), de dos continentes y seis países (EU, Francia, Reino Unido, Holanda, Canadá y Suecia), formaron un equipo para la elaboración de las guías.

De las diferentes recomendaciones y modalidades, destaca la aceptación de la diacereína, el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina como las únicas modalidades farmacéuticas consideradas como modificadores de la estructura.

DIACEREÍNA COMO FÁRMACO MODIFICADOR DE LA ESTRUCTURA EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS DE RODILLA

La diacereína es una forma acetilada de la reína. Pertenece al grupo de los SYSADOA.

Farmacocinética

Se absorbe muy bien por vía oral, y tiene mejor biodisponibilidad con las comidas. Rápidamente se

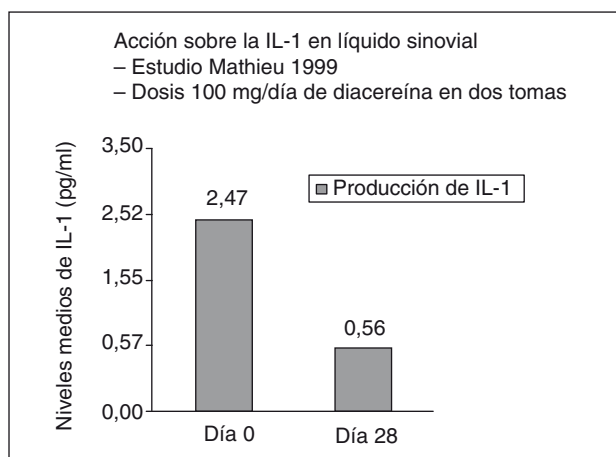


Figura 1. Diacereína. Mecanismo de acción.

convierte en reína, su metabolito activo, y se une el 99% a proteínas plasmáticas. Se distribuye principalmente al líquido sinovial. Se elimina por riñón en forma de reína.

Se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco que carece de relevancia clínica (> 10% de los pacientes).

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la síntesis y actividad de la IL-1, y con menor intensidad también inhibe a la IL-6 y el TNF α (Fig. 1).

El estudio *Evaluation of the CHondromodulating effect of Diacerein in osteoArthritis of the Hip (ECHODIAH)* fue el primero en poner de manifiesto la acción de la diacereína como fármaco modificador de la estructura y con efecto analgésico probado. Posteriormente se realiza un estudio doble ciego (*Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Group*) para demostrar también su eficacia en la artrosis de rodilla.

Más recientemente, en 2006, se lleva a cabo una revisión de la bibliografía que confirma este efecto analgésico, y posteriormente, en septiembre del mismo año, se realiza un metaanálisis sobre todos los estudios clínicos existentes hasta la actualidad con diacereína, que confirman su eficacia como fármaco para tratar la artrosis de rodilla y con buena tolerabilidad.

Un año después se realiza otro estudio para evaluar el efecto analgésico de la diacereína en la artrosis de

rodilla comparándolo con AINE (*The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study*), en el que se demuestra que diacereína es igual de eficaz que piroxicam para el tratamiento del dolor en la artrosis de la rodilla, pero con efectos secundarios claramente menores.

BIBLIOGRAFÍA

- Avouac B. Slow acting drugs for osteoarthritis: a step towards disease modification. *Osteoarthritis*. 1993;1:1-9.
- Brooks P. Inflammation as an important feature of osteoarthritis. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):689-90.
- Cawston T, Rowan D. Mechanism of cartilage breakdown and repair. *Topical review*. 1998;15:1-6.
- Dougados M. Evaluation of the CHondromodulating effect of Diacerein in osteoArthritis of the Hip. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2539-47.
- Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database*.
- Gutiérrez S, Palacios I, Sánchez-Pernaute O, et al. SAmE restores the changes in the proliferation and in the synthesis of fibronectin and proteoglycans induced by tumour necrosis factor alpha on cultured rabbit synovial cells. *Br J Rheumatol*. 1997;36(1):27-31.
- Iannone F, Lapadula G. The pathophysiology of osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(5):364-72.
- IHR Doctor Report. Institute of Healthcare Research. London 2001.
- Lajeunesse D. The role of bone in the treatment of osteoarthritis (1). *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:34-8.
- Lequesne M. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis (SA-DOA). *Osteoarthritis*. 1993;1:10-2.
- Lotz M, Blanco FJ, Von Kempis J. Cytokine regulation of chondrocyte functions. *J Rheumatol*. 1995;22:104-8.
- Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S; Thai Study Group. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:605-4.
- Mathieu P. L'interleukine 1. Son rôle, son dosage, difficultés d'approche dans l'arthrose. Résultats d'une étude «pilote» avec la diacérhéine (ARTISO) dans la gonarthrose. *La Revue du Praticien*. 1999;49:S15- S18.
- Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4055-4.
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2339-8.
- Provvedini D, Cohen P. Efficacy of diacerein on the symptoms and radiographic progression of osteoarthritis. *Presse Med*. 2002;3:13-5.
- Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1899-906.
- Sanfeliix-Gimeno G, Reig-Mollá B, Sanfeliix-Genovés J, Giner-Ruiz V. Review of the evidence about drugs used as SYSADOA. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:624-8.
- Sharma A, Rathod R, Baliga VP. An open prospective study on postmarketing evaluation of the efficacy and tolerability of diacerein in osteoarthritis of the knee (DOK). *Indian Med Assoc*. 2008;106:54-6.
- Seid JM, Rahman S, Graveley R, et al. The effect of interleukin-1 on cytokine gene expression in cultured human articular chondrocytes analysed by messenger RNA phenotyping. *Ann Rheum Dis*. 1993;36:35-43.
- Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:19-21.
- Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11(6):421-30.
- Vrotsos Y, Miller SC, Marks SC Jr. Prostaglandin E – A powerful anabolic agent for generalized or site-specific bone formation. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2003;13(2-4):255-63.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:981-1000.

CASO CLÍNICO

HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 60 años de edad, quien consulta por presentar dolor de ambas rodillas. El dolor se inició hace unos 6 meses, con una intensidad leve, y sólo con algunos movimientos, pero se ha ido haciendo progresivamente más constante y con mayor número de actividades de la vida diaria, aunque especialmente es intenso al bajar escaleras, también al subir, y muy intenso al agacharse. Las características del dolor las refiere la paciente como un dolor típicamente mecánico, no presentándose con el reposo, ni interrumpe el sueño. Se acompaña de rigidez de reposo y matutina de pocos minutos.

Poco a poco ha ido limitando de forma progresiva sus actividades físicas, lo que ha contribuido a aumentar su sobrepeso. Junto a ello ha notado en ocasiones sensación de inestabilidad en la marcha, y la semana pasada estuvo a punto de caerse por las escaleras. Al preguntarle de forma dirigida, refiere que nota las rodillas aumentadas de tamaño y algo deformadas.

Como antecedentes familiares refiere artrosis en su madre, hipertensión e hipercolesterolemia en varios miembros de la familia.

Como antecedentes personales, refiere asimismo sobrepeso, hipertensión ligera, hipercolesterolemia, y en algunas ocasiones le han encontrado hiperglucemia, encuadrándose en conjunto como un síndrome metabólico.

Ha tomado tratamiento farmacológico con paracetamol, a dosis de 500 mg una vez por la mañana, sin ninguna mejoría.

No presenta ni rigidez matutina ni dolor en otras articulaciones.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física presentaba:

Talla: 159 cm, peso 69 kg. IMC 29 (sobrepeso/obesidad). TA 160/90.

Exploración física general normal.



Figura 1. Aumento de tamaño de ambas rodillas con la presencia de derrame articular, observable por el aumento de la zona suprapatelar, más evidente en el lado izquierdo de la figura (rodilla derecha).

Exploración articular:

- En articulaciones axiales, exploración normal.
- En articulaciones apendiculares:
 - Arcos de movimiento completos.
 - No sinovitis.

Excepto en rodillas, donde se observaba:

- Aumento de tamaño de ambas rodillas, sin desviaciones (Fig. 1).
- Crepitación patelar.
- Dolor difuso a la presión (EVA 65).
- En la rodilla derecha onda positiva, demostrando la presencia de un derrame frío de moderada intensidad.
- Maniobras de menisco negativas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Hemograma normal.

Glucemia 124.

Colesterol 262.

Ácido úrico normal.

Función renal y hepática normal.

Velocidad de sedimentación y PCR normal.

FR negativo.

Calcio y fósforo normal.

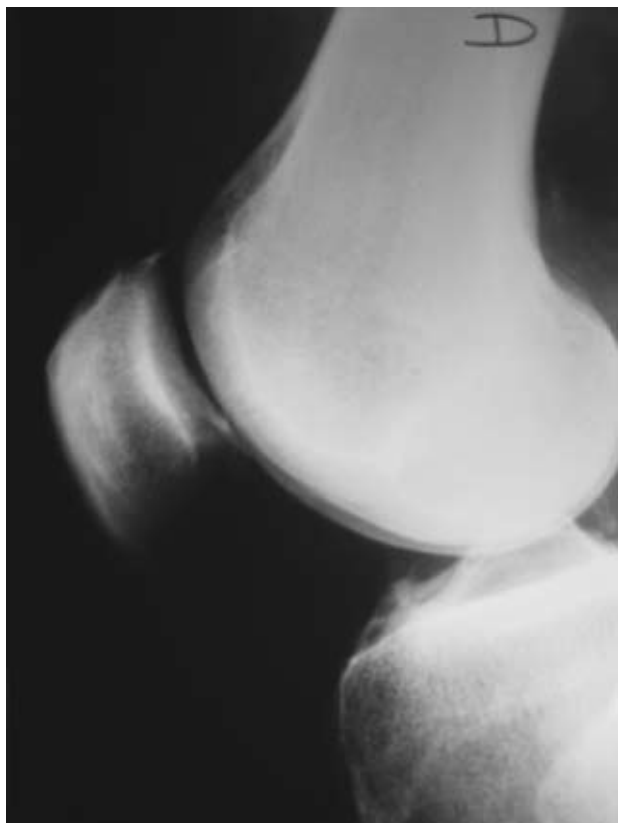


Figura 2. Artrosis patelofemoral.

ESTUDIO RADIOLÓGICO

Radiografía anteroposterior y perfil de ambas rodillas, muestra conservación del espacio articular femorotibial, pero una importante afectación del espacio patelofemoral, grado III (Fig. 2).

Los grados de afectación radiológica del espacio femorotibial de la rodilla se pueden observar en la figura 3. A: el espacio articular está conservado.

B: existe disminución del borde interno del espacio articular y esclerosis ósea. No se observa en este caso, pero puede observarse en esta etapa la presencia de osteófitos. C: se observa marcada disminución del espacio articular, esclerosis subcondral y pérdida de la alineación articular (desviación) (Fig. 4). D: se observa pérdida total del espacio articular y anquilosis.

Estas gradaciones radiológicas son aplicables para todas las articulaciones con artrosis.

DIAGNÓSTICO

Ante la presencia de derrame articular, se practica una punción articular con fines diagnósticos (Fig. 5).

El diagnóstico diferencial incluye:

- Artritis inflamatoria crónica (artritis reumatoide).
- Gota o pseudogota.
- Artritis aislada de rodillas.
- Condromalacia rotuliana.
- Desgarro meniscal.
- Desgarro del ligamento cruzado anterior.

El diagnóstico final de artrosis de rodilla, en el compartimento patelofemoral, en el contexto de una paciente con sobrepeso y síndrome metabólico se establece:

- Historia de proceso mecánico.
- Exploración con presencia de crepitación.
- Cambios radiológicos característicos.
- Estudio del líquido sinovial.



Figura 3. Valoración de los grados de afectación radiológica de la artrosis de rodilla. **A:** normal. **B:** grado I. **C:** grado II. **D:** grado III.

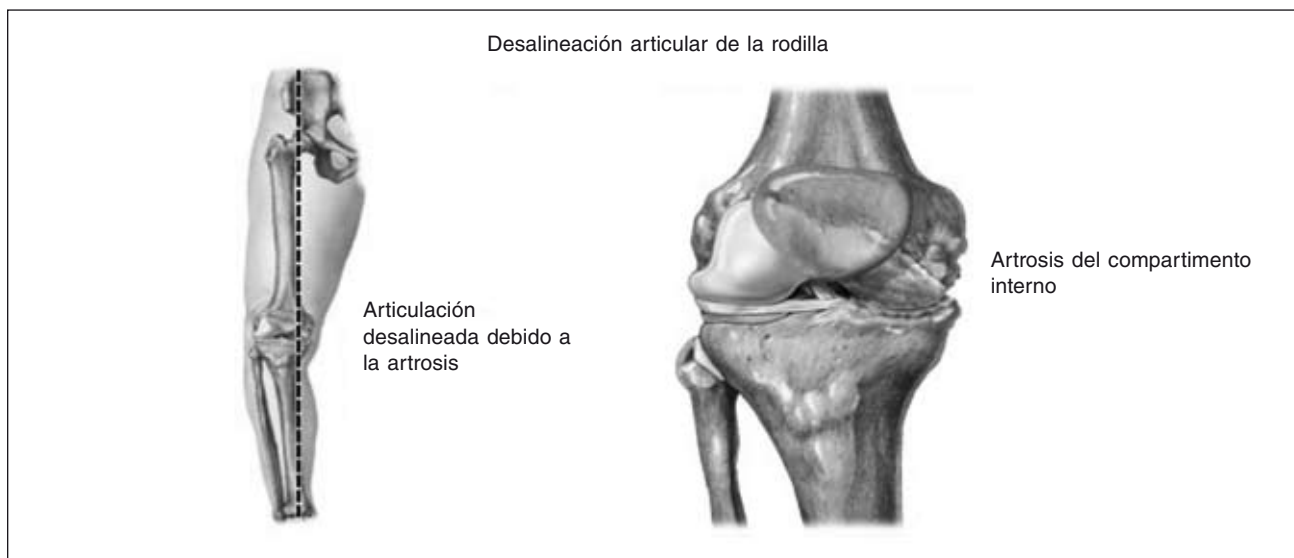


Figura 4. Mal alineamiento articular y artrosis.



Figura 5. Práctica de artrocentesis de la rodilla derecha, con fines diagnósticos, para el estudio del líquido articular.

- Estudios de laboratorio. Pruebas reumáticas negativas, ausencia de inflamación sistémica. Síndrome bioquímico metabólico establecido e hipertensión.

TRATAMIENTO

Se practicó una infiltración articular con acetónido de triamcinolona, 40 mg. Inició tratamiento con recomendaciones higienicodietéticas generales, que incluían dieta hipocalórica, pérdida de peso y fisioterapia.

Como tratamiento de fondo (SYSADOA) se recomendó diacereína 50 mg repartidos en dos tomas, cada 12 horas. Se advirtió a la paciente sobre la posibilidad de que la orina tomara un color algo oscuro,

consecuencia de la eliminación del metabolito de la diacereína, por la orina.

Como terapia de rescate se recetó paracetamol en dosis completas de: 1.000 mg/8 h a demanda. Aunque la paciente había mostrado resistencia analgésica al paracetamol, ésta se atribuyó a una dosis insuficiente (500 mg/día).

EVOLUCIÓN

A la semana posterior a la infiltración había desaparecido la inflamación.

Después de 6 meses de tratamiento se ha conseguido una reducción de peso de 7 kg (IMC 25). El dolor en reposo no existía, y a la marcha era soportable (EVA 35), lo que le permitía caminar en llano y mejorar así su síndrome metabólico y la reducción del sobrepeso.

El aumento de tamaño de las rodillas atribuible a la presencia de derrame articular ha desaparecido.

Utiliza paracetamol con los cambios de tiempo, nunca en una dosis superior a 2 g/día.

No ha presentado efectos secundarios con el tratamiento con diacereína. Si refiere un discreto cambios en el ritmo intestinal, con episodios de deposiciones más frecuentes (en ocasiones dos al día) lo que por otro lado ha favorecido su pérdida de peso.

Se recomendó realizar nuevo estudio radiológico al cabo de 1 año de iniciado el tratamiento, por lo cual no se dispone de control para valorar si se mantiene sin evolución el cambio estructural. Permanece la crepitación patelar.

COMENTARIO

La artrosis de rodilla, como la de cualquier otra articulación, se caracteriza por su asimetría. Puede afectar a cualquiera de los tres compartimentos en que se divide la rodilla: externo, interno y patelofemoral. De la articulación femorotibial, el compartimento interno es el más frecuentemente afectado, y en las etapas avanzadas produce la típica desviación en varo. Esto es así, hasta el punto de que, cuando se afecta el externo, se considera necesario la existencia de un factor valguizante previo (valgo constitucional). Menos conocida o valorada es la afectación del compartimento patelofemoral, que con mucha frecuencia acompaña a los anteriores, pero que, en muchos casos, y generalmente relacionado con la presencia de hiperlaxitud articular, o de síndrome metabólico, como en el presente caso, puede ser el inicio de la enfermedad artrósica en la rodilla, y cuando esto ocurre, como lesión heraldo, antes de que aparezcan cambios importantes en el compartimento femorotibial, sigue de síntoma guía, y permite establecer un tratamiento preventivo que evita la progresión del mismo a este nivel.

Una característica común de esta afectación es la presencia de derrame articular, lo que obliga, como se presentó en el apartado diagnóstico, a realizar un detenido diagnóstico diferencial con otros procesos articulares que afectan a la rodilla. En general responde muy bien al tratamiento local, con una infiltración, y a la fisioterapia, especialmente con refuerzo del cuádriceps.

No obstante lo anterior, es preceptivo en estos casos iniciar siempre, junto al tratamiento sintomático, un SYSADOA.

La diacereína por su mecanismo de acción (anti-IL-1) es el SYSADOA de elección en los procesos artrósicos con inflamación asociada.

La relación entre la presencia de síndrome metabólico y artrosis en general, y artrosis patelofemoral en particular, no se debe sólo al proceso mecánico secundario al sobrepeso, sino a factores metabólicos relacionados (Sánchez Pernaute O. Fisiopatología de la artrosis: del condrocito a la comunicación intercelular. *Arthros*. 2004;1:11-21).

CONCLUSIÓN

Factores importantes en el tratamiento y control de la artrosis de rodilla:

- Control de la obesidad.
- Evitar el ejercicio excesivo y el transporte de objetos pesados.
- Utilizar un buen calzado.
- No subir y bajar excesivamente escaleras.
- Evitar bipedestación y sedestación prolongadas.
- Iniciar junto al tratamiento sintomático un SYSADOA de forma temprana.

Recordar que:

- La artrosis de la rodilla es un proceso degenerativo del cartílago articular, que puede afectar a cualquiera de los tres compartimentos (interno, externo y patelofemoral), y que cursa con dolor, deformidad y crepitación.
- Los factores de riesgo son:
 - La edad mayor de 65 años.
 - El sexo femenino.
 - Predisposición genética.
 - Fuerzas mecánicas que comprometen la articulación.
 - Uso articular excesivo.
 - Antecedentes de traumatismo articular.
 - Enfermedades articulares previas.
 - Obesidad.