

CASOS CLÍNICOS

DOLOR. 2009;24:237-42

Condroitín sulfato en osteoartritis de manos

V. TORRENTE-SEGARRA, A. ACOSTA-PEREIRA, R. MORLÀ-NOVELL Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (o artrosis) es una enfermedad crónica degenerativa en la que existe una pérdida de cartílago articular. La osteoartritis es la artropatía más frecuente en los países desarrollados. La prevalencia no está bien definida por la dificultad diagnóstica, ya que es difícil diferenciar entre osteoartritis clínica y radiológica, pero podría estimarse la afectación de rodilla en un 10,2%, y la de manos en el 6,2%. Suele aparecer entre la cuarta y quinta década de la vida.

Este proceso degenerativo se produce por la desestabilización del equilibrio fisiológico entre los fenómenos de degradación y síntesis de los condrocitos del mismo cartílago articular, de la matriz extracelular y del hueso subcondral. Existen alteraciones de tipo morfológico, pero también a nivel bioquímico y molecular. Con todo ello, sucede una alteración de la biomecánica normal de la articulación que desencadena la formación de osteófitos y quistes óseos subcondrales.

En el proceso de desequilibrio entre las acciones catabólicas y anabólicas, el condrocito origina una destrucción rápida de la matriz extracelular, donde también interviene el hueso subcondral y la membrana sinovial, la cual desarrolla una respuesta inflamatoria que contribuye al proceso destructivo.

En el proceso degenerativo de la osteoartritis, se produce inicialmente una mayor apoptosis de condrocitos,

mediada por citocinas que estimulan la degradación de la matriz o que activan los receptores de muerte celular.

El elemento clave en la degradación cartilaginosa son las proteasas: metaloproteasas, serina proteasas, cisteína proteasas, y aspartatoproteasas. Dentro de la primera familia de proteasas, las metaloproteasas, destacan las collagenasas, las estromelisininas y las gelatinasas. Estas enzimas se controlan por sus inhibidores específicos, los TIMP (inhibidores titulares de las metaloproteasas). En cartílago humano destacan la collagenasa 1, o MMP-1, la collagenasa 2, o MMP-8, y la collagenasa 3, o MMP-13. También se han detectado la estromelisinina 1, o MMP-3, la estromelisinina 2, o MMP-10, y la estromelisinina 3, o MMP-11. Estas estromelisininas degradan los proteoglucanos y activan la procollagenasa. Así pues, se ha demostrado que los niveles de estromelisinina en el cartílago con osteoartritis se relacionan con la gravedad de las lesiones. La aparición del óxido nítrico a nivel del condrocito, estimulada por las citocinas IL-1, TNF, IL-17 e IL-18, contribuye a la patogénesis de la enfermedad, favoreciendo la secreción de TNF α e IL-1 β por parte de los leucocitos, que promueven el proceso catabólico de la osteoartritis. La membrana sinovial del proceso osteoartítico avanzado se asemeja a la sinovitis de la artritis reumatoide, aunque con un grado menor de infiltración celular. El infiltrado celular favorece la secreción de moléculas proinflamatorias que contribuyen y perpetúan el proceso de degradación del cartílago articular, aunque este proceso inflamatorio no se conoce bien si es un proceso primario o secundario.

Dirección para correspondencia:

Vicente Torrente-Segarra
Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Mas Casanovas, 90
08025 Barcelona
E-mail: 35995vts@comb.es

Unidad de Reumatología
Servicio de Medicina Interna
Hospital de Día de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Existen una serie de factores de riesgo para el desarrollo de la osteoartritis: los factores generales y locales. Los primeros se dividen en modificables y no modificables. Entre los no modificables encontramos la edad, el sexo femenino, la susceptibilidad genética y las diferencias geográficas. Entre los modificables encontramos la obesidad, la actividad física deportiva, la actividad laboral, la menopausia, la mayor densidad mineral ósea, la nutrición, la comorbilidad (diabetes *mellitus*, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Wilson). Entre los factores locales se incluyen las displasias o malformaciones, desalineaciones, inestabilidad o hipermovilidad articular, los traumatismos, artropatías neuropáticas, uso excesivo articular, inmovilización, inflamación persistente y enfermedad de Paget.

La sintomatología de la osteoartritis se caracteriza por la presencia de dolor articular en la zona afectada, envaramiento, limitación del movimiento o impotencia funcional, crepitación, derrame articular e inflamación. Aunque no siempre está presente en la osteoartritis radiológica, el dolor es el síntoma principal. El dolor suele ser de características mecánicas; aumenta a medida que la articulación es más utilizada, al iniciar el movimiento, y mejora con el reposo. En fases más evolucionadas puede volverse de ritmo inflamatorio. La rigidez no suele propasar los 30 min, y aparece típicamente tras periodos de inactividad. En la exploración física destaca el dolor a la palpación o a la movilización de la articulación, crepitación, presencia de áreas hipersensibles alrededor de la zona afecta. En las manos la afectación de la articulación trapeciometacarpiana es muy común, y la afección de interfalángicas puede denotarse mediante pequeños quistes subcutáneos que contienen material mucinoso de alta viscosidad, aparte de un posible derrame de la misma articulación.

En términos generales, la osteoartritis se clasifica como primaria (la más frecuente y de la que no se conoce una causa concreta) o idiopática, la cual puede ser localizada o generalizada, y la osteoartritis secundaria (debida a algún tipo de artropatía previa, inflamatoria, por depósito de microcristales, postraumática, posquirúrgica, por enfermedades congénitas y endocrinas, u otras enfermedades óseas y articulares). La osteoartritis puede ser monoarticular, si afecta a una sola articulación; oligoarticular, si afecta a menos de cuatro articulaciones; o poliarticular, en el caso de que afecte a más de cuatro articulaciones. Ésta puede ser simétrica o no. Además, se puede ver afectada la columna tanto a nivel cervical, dorsal y/o lumbar (espondilosis). La afectación periférica puede

involucrar cualquier articulación, siendo la más frecuente la de rodilla y la de manos.

Como es bien sabido, el diagnóstico es radiológico, bien definido por la presencia de los siguientes signos radiológicos: pinzamiento articular, esclerosis subcondral, geodas y osteófitos. Las pruebas de laboratorio no muestran alteraciones (aunque la velocidad de sedimentación globular puede estar moderadamente elevada en la osteoartritis primaria), y el líquido sinovial no debe contener más de 3.000 cel/cm³.

La osteoartritis de manos puede clasificarse en función de su localización: interfalángicas distales (manifestándose con los conocidos nódulos de Heberden), interfalángicas proximales (donde encontramos los nódulos de Bouchard), metacarpofalángicas (suele asociarse a algún tipo de enfermedad laboral o de depósito), trapeciometacarpiana (la también llamada rizartriosis), trapecioescafoidea (suele acompañar a la rizartriosis) y carpo (generalmente secundaria).

En cuanto al tratamiento de la osteoartritis, éste debe ser individualizado, con la intención de controlar los síntomas, mantener la funcionalidad y reducir la progresión de la enfermedad. Existen dos grandes grupos de tratamientos farmacológicos: los modificadores de la sintomatología (analgésicos, antiinflamatorios, corticosteroides locales, y los llamados *symptomatic slow activity drugs* [SYSADOA]), y los modificadores de la estructura. Existen además tratamientos no farmacológicos (higiene articular, fisioterapia, terapia ocupacional, control de factores de riesgo) y tratamientos quirúrgicos (recambios protésicos).

El grupo de fármacos llamados SYSADOA se caracteriza por tener un efecto después de 2-3 semanas de tratamiento, y persiste hasta meses después de parar su utilización. Entre ellos destacan el ácido hialurónico, el condroitín sulfato, la diacereína y el sulfato de glucosalina. Todos ellos han demostrado eficacia analgésica en la osteoartritis de rodilla. Es cierto que su uso se ha ampliado a aquellos pacientes con afectación de articulaciones diferentes a la rodilla, con mejor o peor resultado, pero siempre con un perfil beneficio/riesgo elevado.

La intención de este trabajo es presentar dos casos clínicos de pacientes con osteoartritis de manos tratados de forma satisfactoria mediante un SYSADOA, como es condroitín sulfato, un proteoglucano con efectos biológicos demostrados tanto a nivel *in vivo* como *in vitro*. Es capaz de disminuir la síntesis de colagenasa y elastasa y de óxido nítrico, e incrementa los niveles de ácido hialurónico endógeno, glucosaminoglucanos y de factor de necrosis kB.



Figura 1. Nódulos de Bouchard y Heberden.



Figura 2. Imagen radiológica típica en «alas de gaviota», en falanges distales.

CASO 1

Mujer de 48 años de edad, natural del área metropolitana de Barcelona, de raza caucásica, que trabaja de enfermera a nivel hospitalario. Madre de dos hijos sanos. Entre sus antecedentes familiares destaca la presencia de osteoartritis de rodilla en la madre y de osteoartritis de cadera en el padre. Entre sus antecedentes personales destaca una hipercolesterolemia diagnosticada en un análisis sanguíneo de rutina, que trata con atorvastatina. Fue intervenida hace 8 años de una apendicectomía, debida a una apendicitis, y le fueron extirpados dos lipomas a nivel de la espalda dorsal. Inició la menarquia a la edad de 12 años y la menopausia a la edad de 47. Es fumadora de medio paquete/año, y no presenta otros hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas.

Hace 2 años inicia un cuadro de dolor articular en manos, de características mecánicas, focalizado en articulaciones interfalángicas distales y proximales, además de ambas trapeciometacarpianas (escala visual analógica [EVA] dolor actual: 7/10). Todo ello se acompaña de inflamación intermitente en dichas articulaciones y discreta rigidez matutina y tras reposo de unos 10 min de duración. El uso ocasional de analgésicos como paracetamol le produce una discreta mejoría, aunque no lo toma regularmente. No asocia fiebre ni otros signos de enfermedad del tejido conectivo o autoinmune.

En la exploración física no se observó alteración alguna por aparatos cardiovascular, respiratorio, neurológico o mucosas. En la exploración del aparato locomotor no había alteración en la columna cervical,

dorsal ni lumbar, ni tampoco en articulaciones periféricas, excepto en manos. En la exploración de manos cabe decir que no existía una limitación del balance articular en las articulaciones afectas, sí en cambio deformidad y dolor a la presión de interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y proximales (nódulos de Bouchard) (Fig. 1).

No asociaba fiebre, otros signos de enfermedad reumática ni lesiones cutáneas.

Se realizó una radiología simple para confirmar el diagnóstico de sospecha, que podemos ver en la figura 2. Dada la presencia de cambios degenerativos en interfalángicas distales, con las características «alas de gaviota», y proximales, se realiza el diagnóstico de osteoartritis periférica de manos sintomática.

La paciente inició tratamiento con paracetamol 1 g/8 h, aceclofenaco 100 mg/12 h, omeprazol 20 mg/24 h. Tras 2 meses de tratamiento la paciente no revistió mejoría alguna, por lo que se decidió asociar al tratamiento tramadol 50 mg/12 h, con lo que evidenció una discreta mejoría (EVA dolor: 6/10). Así pues, se añadió al tratamiento condroitín sulfato a dosis de 400 mg/12 h. Tras 3 meses de tratamiento, la paciente manifestó una mejoría más significativa en la EVA dolor: 3/10, por lo que se decidió retirar progresivamente el tratamiento con aceclofenaco y paracetamol, manteniendo tramadol como único analgésico. En los posteriores controles a los 6 y 12 meses, la mejoría mostrada a los 3 meses de iniciar el tratamiento con condroitín sulfato se mantuvo (EVA: 3/10), con la consiguiente mejoría en la calidad de vida y en la realización de las tareas diarias domiciliarias, mostrando menor dependencia en sus familiares en la ejecución de las mismas. La mejoría del dolor le

Tabla 1. Valoración clínica mediante EVA desde el inicio del tratamiento

	Pretratamiento	3 meses CS	12 meses CS	24 meses CS
EVA dolor	70 mm	30 mm	30 mm	20 mm

permitió, además, conseguir una mejor higiene del sueño, y reactivar su mayor afición, la práctica del tenis. La realización de su profesión como enfermera mejoró ostensiblemente, ya que presentaba menor dolor y dificultad para la ejecución de sus actividades a nivel sanitario.

El tratamiento con condroitín sulfato se mantuvo a los 12 meses. La paciente retiró por propia voluntad el uso de tramadol a los 10 meses, sin consulta previa, ya que lo asoció a episodios esporádicos de náuseas autolimitadas. Se decidió mantener sin el mismo debido a que no experimentó empeoramiento alguno. El uso de condroitín sulfato no mostró en ningún momento efectos secundarios y mostró una muy buena tolerancia gastrointestinal durante todo el curso evolutivo.

A los 24 meses la paciente fue dada de alta a su centro de atención primaria para controles habituales, manteniendo como tratamiento de base condroitín sulfato. En ese momento la EVA dolor era de 2/10, sin presentar rigidez articular ni aumento de dolor a la ejecución de sus tareas habituales, tanto en domicilio como en su profesión (Tabla 1).

CASO 2

Mujer de 62 años de edad, afecta de diabetes *mellitus* tipo 2, en tratamiento médico con dieta y metformina; hipertensión arterial, en tratamiento médico con dieta y losartán; intervenida de histerectomía sin ooforectomía por mioma uterino, menarquía a los 12 años y menopausia a los 49 años. Madre de tres hijos sanos. No refiere antecedentes familiares de interés. De profesión costurera, aunque en los últimos 20 años había dejado de trabajar para dedicar su tiempo a los cuidados de sus hijos. Actualmente ama de casa, aunque siempre ha deseado volver a coser.

Hace 6 años inició un cuadro clínico caracterizado por artralgia mecánica en ambos pulgares, con dificultad para realizar la acción de la «pinza» entre el pulgar y el dedo índice de ambas manos. Asocia brotes esporádicos de inflamación en la base de ambos pulgares, coincidiendo con la articulación trapeciometacarpiana. A este proceso se añade 1 año después un dolor de características mecánicas en

interfalángicas distales, que de forma progresiva aumenta hasta limitar de forma ostensible la acción de prensión. No asocia fiebre ni otros síntomas articulares periféricos. Inicialmente este dolor no le interfería en las actividades rutinarias diarias, pero a medida que fueron pasando los años este dolor se ha hecho más limitante, hasta el punto de no permitirle realizar normalmente tareas domésticas como fregar, cocinar, limpiar, ir a comprar, sostener pesos, y su principal actividad relajante, como es coser. No ha tenido que dejar de realizar estas tareas, pero la paciente manifiesta que su realización se hace muy incómoda y que en determinadas ocasiones las pospone o las realiza durante menos tiempo. En ocasiones solicita ayuda a sus familiares. Refiere asimismo dolor a nivel de columna lumbar, el cual aumenta con la realización de cualquier actividad que implique el uso de dicha zona del esqueleto, pero que periódicamente se reproduce por la noche, durante el descanso nocturno, el cual puede verse interrumpido de forma intermitente.

En la exploración física destaca un dolor a la presión en la articulación trapeziometacarpiana de ambos pulgares, así como en interfalángicas distales, mostrando una deformidad de las mismas (nódulos de Heberden) y deformidad en trapeziometacarpiana con discreta tumefacción de todas ellas y aumento de su temperatura (Figs. 3-5).

**Figura 3.** Nódulos de Heberden.



Figura 4. Nódulo de Heberden (detalle).



Figura 5. Rizartrosis.

Presentaba limitación a la flexión y extensión de la columna lumbar, con dolor a la palpación de las apófisis espinosas de la misma zona, sin encontrar otras alteraciones en la exploración del resto de la columna.

Al realizar una radiografía simple de las partes afectas se objetivaron los siguientes hallazgos: signos radiológicos característicos de osteoartritis en interfalángicas distales, osteofitosis en trapeciometacarpiana, y osteófitos a nivel de columna lumbar (Figs. 5-7).

Tras establecer el diagnóstico de osteoartritis generalizada con afectación de manos, trapeciometacarpiana y columna lumbar, se inició tratamiento con paracetamol 325 mg asociado a tramadol 37,5 mg/8 h, con lo que la paciente mejoró ostensiblemente las primeras 6 semanas. En ese momento la evaluación del dolor mediante EVA era de 40 mm, pero con una

muy ligera mejoría de la funcionalidad articular trapeciometacarpiana. En el siguiente control de la paciente a los 6 meses, la paciente refirió un empeoramiento clínico del dolor, con una evaluación del mismo de 80 mm, muy posiblemente relacionada con un aumento de la actividad de las articulaciones afectas, tanto a nivel de manos como de columna. En ese momento se decidió iniciar terapia con condroitín sulfato, y doblar la dosis de la asociación de analgésico y opioide menor. Con todo ello, la paciente manifestó una clara mejoría en el siguiente control, realizado a los 3 meses, con una evaluación del dolor de 50 mm, y con una valoración global de la paciente de mejoría de la enfermedad del 50%. Se decide disminuir de nuevo la dosificación de la asociación de analgésico con opioide menor a la mitad, sin mostrar empeoramiento alguno en el control a los 3 meses.



Figura 6. Signos radiológicos típicos de osteoartritis en IFD e IFP.



Figura 7. Signo radiológico típico de Rizartrosis.

La paciente mantuvo el tratamiento durante su periodo evolutivo como se recomendó en la última indicación, pero 1 mes antes del siguiente control a los 6 meses decidió abandonar el uso de la terapia analgésica y mantener únicamente condroitín sulfato. En el momento de realizar el control clínico la paciente no había empeorado, manteniendo una valoración del dolor por EVA de 40 mm, ligeramente menor a la última evaluación, pero con un nivel de satisfacción elevado, sin reclamar el uso de analgesia adicional. A la exploración no mostraba signo inflamatorio alguno ni dolor a la presión de las articulaciones anteriormente afectadas a la exploración. La paciente era capaz de realizar la «pinza» sin dificultad, no mostraba dolor ni rigidez en interfalángicas distales ni en columna lumbar.

DISCUSIÓN

Como hemos visto en los casos descritos, condroitín sulfato es una opción terapéutica válida en el tratamiento de la osteoartritis de manos. No sólo como tratamiento aditivo a los analgésicos, sino, y en otros muchos casos, como monoterapia que permite ahorrar analgésicos y antiinflamatorios al tratamiento crónico de la osteoartritis de manos sintomática.

Es posible que su efecto terapéutico no sea inmediato ni se objeque rápidamente en las primeras semanas desde su introducción, ya que su mecanismo de acción es más lento que el de otros fármacos dirigidos a paliar la sintomatología. Lo que sí sabemos, es que su efecto puede aumentar progresivamente a medida que se mantiene el tratamiento, e incluso perdurar más allá de la finalización del mismo.

El buen perfil de seguridad y tolerancia de este fármaco, asociado a su eficacia, lo hace altamente recomendable en pacientes con osteoartritis sintomática refractaria o no a analgésicos y antiinflamatorios. Incluso en pacientes, como es habitual en el rango de edad en que suele aparecer la osteoartritis, con diferentes enfermedades o que usan varios fármacos al mismo tiempo por otras enfermedades.

Condroitín sulfato es una molécula compuesta por unidades repetitivas de sulfato de galactosamina y ácido glucurónico, y es el glucosaminoglucano predominante en el cartílago articular. Produce su efecto mediante el aumento de la síntesis de prostaglandinas y ácido hialurónico, la disminución de la apoptosis de condrocitos, la reducción de la degradación de

los componentes de la matriz extracelular (disminuyendo los niveles de MMP-3, MMP-9, MMP-13, elastasa) y mediante efectos antiinflamatorios. La internalización de la molécula en el condrocito permite la interferencia del proceso catabólico mediante su acción tanto a nivel de moléculas intracelulares como intranucleares, e incluso de proteínas de membrana, como avalan algunos estudios.

Si bien es cierto que no todos los pacientes con osteoartritis de manos que podrían utilizar condroitín sulfato mejorarán claramente, también es cierto que en osteoartritis sintomática o en los casos en que se observe una evolución radiográfica rápida esté indicado este tratamiento con la intención de disminuir la sintomatología o la progresión de la enfermedad.

En nuestra experiencia en el tratamiento de la osteoartritis sintomática de manos, utilizamos condroitín sulfato asociado a analgésicos y/o antiinflamatorios. Si la evolución es favorable, reducimos la dosis del tratamiento analgésico a la mínima dosis eficaz, tolerable o necesaria, y mantenemos el tratamiento con condroitín sulfato, si es posible, en monoterapia. Esta fórmula permite en muchas ocasiones mantener al paciente controlado en cuanto al nivel de dolor que manifiesta, y satisfecho en cuanto a la evolución de su enfermedad articular degenerativa de base.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballina García FJ. Los factores de riesgo en la artrosis. En: Batlle E, Benito P, Blanco FJ, Martín-Mola E, eds. Manual SER de la artrosis. Madrid: IM & C; 2002. p. 121-35.
- Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol.* 1995;146(1):75-85.
- Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging.* 2007; 24(7):573-80.
- Campo GM, Avenoso A, Campo S, Ferlazzo AM, Calatroni A. Chondroitin sulphate: antioxidant properties and beneficial effects. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6(12):1311-20.
- Carlson CS, Loeser RF, Purser CB, Gardin JF, Jerome CP. Osteoarthritis in cynomolgus macaques. III: Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(9):1209-17.
- Li X, Afif H, Cheng S, et al. Expression and regulation of microsomal prostaglandin synthase-1 in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *J Rheumatol.* 2005;32(5):887-95.
- López-Armas MJ, Blanco FJ, Martín-Mola E, eds. Manual SER de la artrosis. Madrid: IM & C; 2002. p. 77-100.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1237-47.
- Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synovial cells. A role in osteoarthritis. *J Clin Invest.* 1996;97(9):2011-9.
- Stöve J, Huch K, Günther KP, Scharf HP. Interleukin-1 beta induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Pathobiology.* 2000;68(3):144-9.