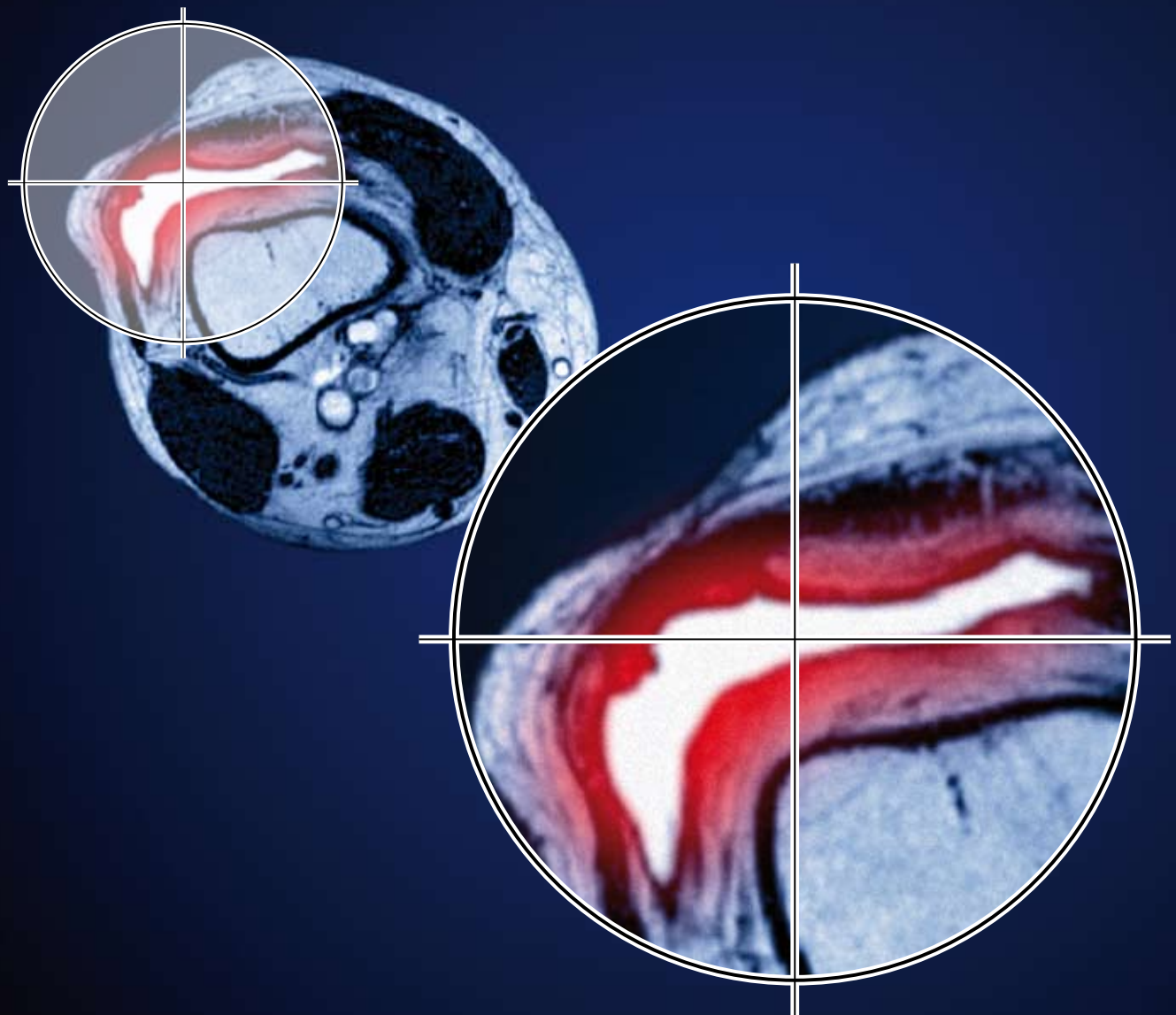


Condro protección

Noviembre 2009



SINOVITIS:

DIANA DE TRATAMIENTO EN LA ARTROSIS

ÍNDICE

EDITORIAL 3

ARTÍCULOS ORIGINALES

• La sinovitis y su relación con la patología estructural
Steven B. Abramson 4

• El papel de la sinovitis en la artrosis
Philip G. Conaghan 6

• Patogénesis de la inflamación crónica de la membrana sinovial
Patrick du Souich 8

• Evolución ecográfica de la sinovitis en pacientes con artrosis de rodilla tratados con condroitín sulfato
Ingrid Möller 10

• Revisión de la medicina basada en la evidencia para la utilización del condroitín sulfato y la glucosamina en la artrosis de rodilla
C. Thomas Vangsness 12

• Efectos modificadores del curso de la enfermedad artrósica a cargo de condroitín sulfato: metaanálisis actualizado
Marc C. Hochberg 14

• Capacidad regenerativa del condroitín sulfato asociado a células troncales procedentes de tejido adiposo en lesiones articulares
Jaime A. Sánchez Lázaro 16

EMPRESA

• El Grupo de Trabajo en Terapia Celular y Medicina Regenerativa organiza una mesa de discusión dentro del marco del XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) 18

NOTICIAS

• Bioibérica entrega tres premios a las mejores comunicaciones en Terapia Celular y Farmacogenética en el XXII Congreso de la SEFC 19

• El Condroitín Sulfato (CS) pasa a ser fármaco de Valor Intrínseco Elevado (VIE) en la Comunidad Autónoma de Andalucía 19

CONDROPROTECCIÓN

Edita:



Ctra. Nacional II. km 680,6
08389 Palafróls (Barcelona) – España
Tel. 93 490 49 08 Fax 93 490 97 11
www.bioiberica.com
www.lacondroproteccion.com

Director Médico y Científico:
Dr. Josep Vergés Milano

Farmacólogo Clínico. Doctor en Medicina y Cirugía UAB.
MSc en Farmacología Univ. Montreal.
Miembro de la American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics y de la OARSI.

COMITÉ CIENTÍFICO / SCIENTIFIC COMMITTEE

B. Abarca Buján (Lugo, España)
J. Ardèvol Cuesta (Barcelona, España)
F. J. Blanco García (La Coruña, España)
K. D. Brandt (Indiana, EE.UU.)
A. I. Castaño Carou (Santiago de Compostela, España)
J. R. Castillo (Sevilla, España)
R. de Felipe Medina (Madrid, España)
R. Cugat Bertomeu (Barcelona, España)
M. Doherty (Nottingham, Reino Unido)
Maxime Dougados (París, Francia)
P. du Souich (Montreal, Canadá)
M. Farré Albaladejo (Barcelona, España)
F. Forriol Campos (Navarra, España)
F. García Alonso (Madrid, España)
A. García García (Madrid, España)
R. García de Vicuña (Madrid, España)
S. Giménez Basallote (Málaga, España)
J. J. González Iturri (Pamplona, España)
P. Guillén García (Madrid, España)
J. Guillén Montenegro (Barcelona, España)
J. C. Hermosa Hernán (Madrid, España)
G. Herrero Beaumont (Madrid, España)

José Francisco Horga (Alicante, España)
F. Jané Carrencà (Barcelona, España)
F. León Vázquez (Madrid, España)
J. R. López Lanza (Cantabria, España)
M^a I. Lucena González (Málaga, España)
J. Martel Pelletier (Montreal, Canadá)
I. Möller Parera (Barcelona, España)
J. Monfort Faure (Barcelona, España)
R. W. Moskowitz (Cleveland, EE.UU.)
F. Navarro Sarabia (Sevilla, España)
M. Otero Cacabelos (Madrid, España)
S. Palacios Gil-Antuñano (Madrid, España)
Á. Pérez Martín (Cantabria, España)
J. Redondo Sánchez (Córdoba, España)
A. Rodríguez de la Serna (Barcelona, España)
D. Roig Vilaseca (Barcelona, España)
P. Sánchez García (Madrid, España)
Alejandro Tejedor Varillas (Madrid, España)
José M^a Vilarrubias Guillaumet (Barcelona, España)
J. M^a Villalón Alonso (Madrid, España)
J. Zarco Rodríguez (Madrid, España)

DIRECTOR CIENTÍFICO

Josep Vergés Milano

COORDINADORA TÉCNICA

Gemma Martínez Estrada

REALIZACIÓN EDITORIAL

ago2.com

EDITORIAL

La presente edición de Condrotección, constituye de nuevo un monográfico sobre sinovitis en la artrosis (A), en el que se han resumido las principales ponencias presentadas en los 3 simposios internacionales organizados por Bioibérica en los congresos de las siguientes sociedades: Liga Europea Reumatológica (EULAR, Copenhague 10-13 junio), Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis (OARSI, Montreal 10-13 septiembre) y Academia Americana de Reumatología (ACR, Philadelphia 17-21 octubre).

El primer artículo, a cargo del Prof. S. Abramson (New York University Hospital for Joint Diseases, EE.UU.) resume los principales mecanismos patológicos que tienen lugar en los compartimentos individuales aunque interrelacionados de la articulación artrósica, centrándose específicamente en el papel de la membrana sinovial y la presencia de inflamación sinovial.

A continuación, el Prof. P. Conaghan (Chapel Allerton Hospital, Leeds, Reino Unido) describe el papel de la sinovitis en la A, explicando que ésta se encuentra presente desde las primeras etapas de la enfermedad y que su presencia aumenta de forma progresiva con la gravedad de la condropatía. Destaca que la sinovitis de grado inicial podría contribuir a la progresión de la A, al acelerar el catabolismo del cartílago articular.

El Prof. P. du Souich (Universidad de Montréal, Canadá) describe la patogénesis de la inflamación crónica de la membrana sinovial y los principales mecanismos implicados, especialmente a nivel del sinoviocito en la A.

La Dra. I. Möller (Clínica Platón, Barcelona) presenta un estudio ecográfico realizado en pacientes con A de rodilla y sinovitis tratados con condroitín sulfato (CS). Los resultados de dicho estudio sugieren que el CS, sólo o en combinación con glucosamina, es capaz de disminuir sig-

nificativamente la sinovitis, lo que a su vez se correlaciona con una reducción del dolor.

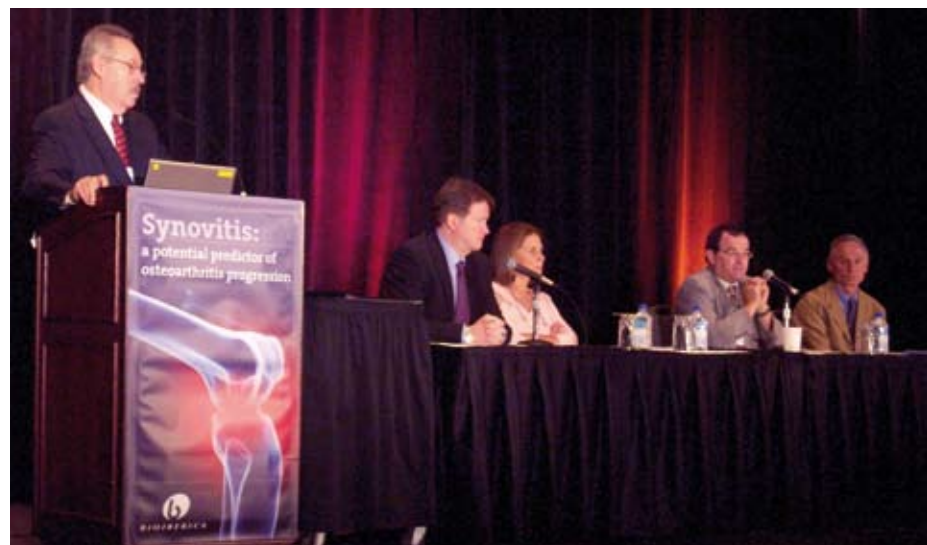
Seguidamente, el Prof. T. Vangsness (Universidad de California del Sur, Los Ángeles, California, EE.UU.) revisa las principales evidencias disponibles sobre la utilización del CS, solo o en combinación con glucosamina, para el tratamiento de la artrosis. Concluye que diversos estudios confirman la eficacia del tratamiento con CS solo o combinado con glucosamina en el alivio del dolor artrósico y que, teniendo en cuenta su excelente perfil de seguridad, dichos compuestos podrían considerarse como modalidad de tratamiento inicial en muchos pacientes artrósicos.

Para concluir, el Prof. M. Hochberg (Universidad de Maryland, Baltimore, EE.UU.) presenta un metaanálisis actualizado sobre los efectos modificadores del curso de la enfermedad artrósica del CS. Los resultados de este metaanálisis sugieren que el CS a la dosis de 800 mg diarios presenta un efecto pequeño pero significativo como fármaco modificador del curso de la estructura en pacientes con A de rodilla.

Al margen de las ponencias presentadas en los diversos simposios internacionales organizados por Bioibérica, el presente número también incluye un resumen del estudio: "Capacidad regenerativa del condroitín sulfato asociado a células troncales procedentes de tejido adiposo en lesiones articulares" a cargo del Dr. J. Sánchez (Hospital de León) que le supuso la obtención de la beca Hyalgan 2007, valorada en 12.000€.

En otro orden de cosas, aprovechamos también para dar la bienvenida a: Dr. Benjamín Abarca (Presidente de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia -SEMG-); Dra. Mercedes Otero (Secretaria Técnica de la SEMG); y Dra. Rosario García de Vicuña (Presidenta de la Sociedad Española de Reumatología -SER-), que se incorporan al panel de expertos del Comité Científico de nuestra revista.

Mesa de ponentes del simposio organizado por Bioibérica durante el congreso OARSI. De izq. a dcha: Prof. Hochberg, Prof. Conaghan, Dra. Möller, Prof. Pelletier, Prof. Du Souich.



ARTÍCULO ORIGINAL

LA SINOVITIS Y SU RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA ESTRUCTURAL



Steven B. Abramson,
Reumatólogo,
NYU Hospital for Joint
Diseases, NYU School
of Medicine, Universidad
de Nueva York,
Estados Unidos.

La artrosis (A) es una patología progresiva y a menudo incapacitante que deriva de una combinación de factores de riesgo, así como un desequilibrio de los procesos fisiológicos que provocan una cascada inflamatoria a nivel molecular. La membrana sinovial, el hueso y el cartilago están todos implicados en los mecanismos patofisiológicos que conducen a la degeneración articular progresiva, y por tanto, también sirven como dianas de tratamiento. En este artículo se resumen los principales mecanismos patológicos que tienen lugar en los compartimentos individuales aunque interrelacionados de la articulación artrósica, centrándose específicamente en el papel de la membrana sinovial y la presencia de inflamación sinovial. Diversos estudios recientes han demostrado una interesante posible asociación entre la sinovitis y la progresión de los cambios estructurales en la artrosis. Recientemente, se ha explorado más a fondo el papel de la inflamación y nuevos hallazgos han permitido un mejor conocimiento del proceso de la enfermedad, que en un futuro podrán servir de ayuda para identificar nuevos tratamientos para la enfermedad.

Osteoarthritis (OA) is often a progressive and disabling disease resulting from a combination of risk factors, as well as an imbalance of physiologic processes resulting in inflammatory cascades on a molecular level. The synovium, bone, and cartilage are each involved in the pathophysiological mechanisms that lead to progressive joint degeneration, and, thus, also serve as targets for therapies. In this article, we summarize current pathological mechanisms occurring in the individual but interconnected compartments of OA joints, specially focusing on the role of synovium and the presence of synovial inflammation. Several recent studies have evidenced an interesting possible association between synovitis, OA inflammation and progression of structural changes. Recently, the role of inflammation has been more thoroughly explored and new findings have allowed for a much better understanding of the disease process, which in the future can help in the identification of new treatments for the disease.

La artrosis (A) es una enfermedad degenerativa que provoca una pérdida progresiva de la función articular y con el tiempo induce destrucción articular, dolor crónico e incapacidad funcional. Múltiples factores de riesgo etiológicos y procesos fisiopatológicos contribuyen a la naturaleza progresiva de la enfermedad y pueden servir como dianas de intervención terapéutica. Los factores de riesgo como la edad, sexo, traumatismo, sobrepeso, genética, obesidad y defectos de alineación contribuyen a iniciar el proceso de lesión en los distintos compartimentos de la articulación; posteriormente los procesos bioquímicos que afectan al cartilago,

hueso y membrana sinovial acaban entrelazándose y entre todos dañan a su vez los 3 compartimentos (Figura 1). Dichos efectos sobre los tejidos de los 3 compartimentos articulares se manifiestan en forma de destrucción del cartilago, formación de osteofitos, esclerosis del hueso subcondral, lesiones de la médula ósea y alteraciones de la membrana sinovial a nivel tanto morfológico como bioquímico, a menudo provocando episodios recurrentes de sinovitis.

La membrana sinovial, el hueso y el cartilago son los tejidos más afectados por los mecanismos patológicos que tienen lugar en la A. Las anoma-

lías locales e interrelacionadas en estos compartimentos conducen a una degeneración articular progresiva, aunque históricamente el cartilago siempre ha sido el que ha recibido mayor atención en la A. Los principales eventos que tienen lugar en el cartilago durante la patogénesis de la A incluyen un desequilibrio entre señales metabólicas y degradativas, originado por cascadas de citocinas y la producción de mediadores de la inflamación. Los condrocitos de pacientes artrósicos, a la vez que las células sinoviales, producen niveles elevados de citocinas inflamatorias, tales como interleucina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α),

que a su vez disminuyen la síntesis de colágeno y aumentan mediadores catabólicos (incluyendo metaloproteasas de la matriz o MMPs) y otros mediadores inflamatorios como IL-8, IL-6, prostaglandina E2 (PGE2) y óxido nítrico (ON). Además, el estrés mecánico aumenta la producción de ON así como la expresión de la sintasa del ON (NOS) a cargo de los condrocitos. Así, el ON contribuye a la lesión del cartílago articular. Globalmente, promueve la degradación del cartílago al inhibir la síntesis de colágeno y proteoglicanos, activar MMPs y aumentar la susceptibilidad a otras lesiones oxidativas (Figura 2).

La caracterización histórica de la A como una enfermedad no inflamatoria se debe en parte a los bajos niveles de leucocitos en líquido sinovial, a pesar de que la clínica (a menudo con presencia de hinchazón, derrame y rigidez) refleja de forma clara la inflamación sinovial, implicando que se trata de un importante contribuyente en la patología de la enfermedad. La sinovitis está presente desde etapas iniciales de la A y puede ser subclínica, pues estudios artroscópicos sugieren que los cambios localizados proliferativos e inflamatorios de la membrana sinovial tienen lugar en alrededor del 50% de los pacientes artrósicos, muchos de los cuales no parecen tener inflamación activa. Nuevas técnicas de imagen de mayor resolución también han reforzado el concepto de que la inflamación sinovial es más común de lo que se había apreciado anteriormente. Nuevos estudios han confirmado que un mayor volumen de líquido sinovial se correlaciona con la gravedad de la A (según escala Kellgren & Lawrence) y con la pérdida de espacio articular.

La artrosis es la patología reumática más común y no obstante, el desarrollo de fármacos modificadores del curso de la patología sigue por detrás del de otras artritis inflamatorias. A medida que se elucida la patogénesis de la A, esperamos que puedan identificarse nuevos fármacos modificadores del curso de la enfermedad en un futuro cercano.

Figura 1. MEDIADORES INFLAMATORIOS EN LA ARTROSIS: CÍRCULO DE RETROALIMENTACIÓN PRO-CATABÓLICA

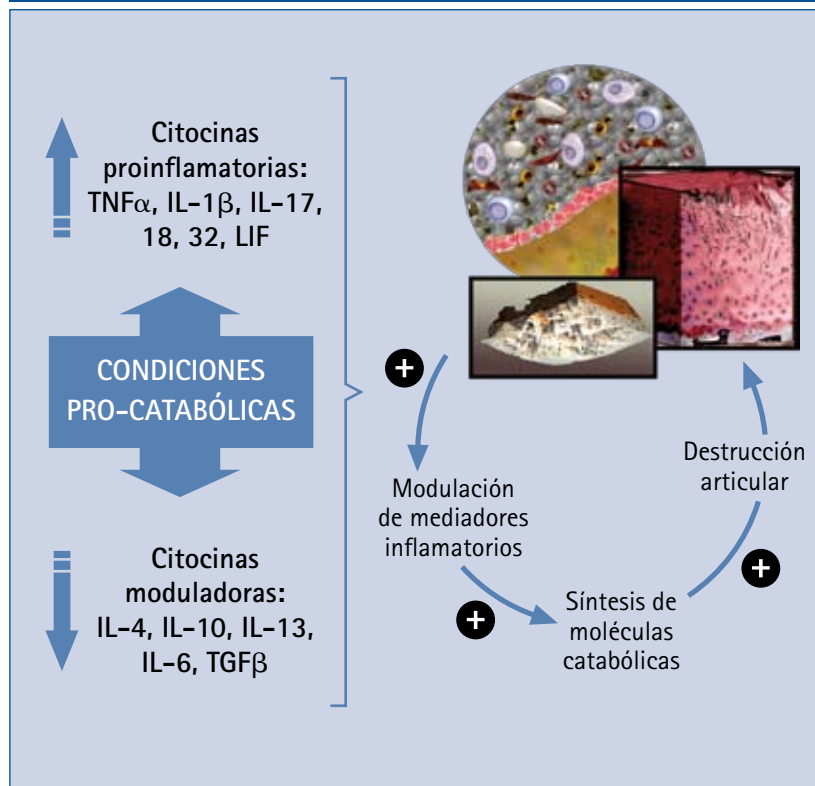
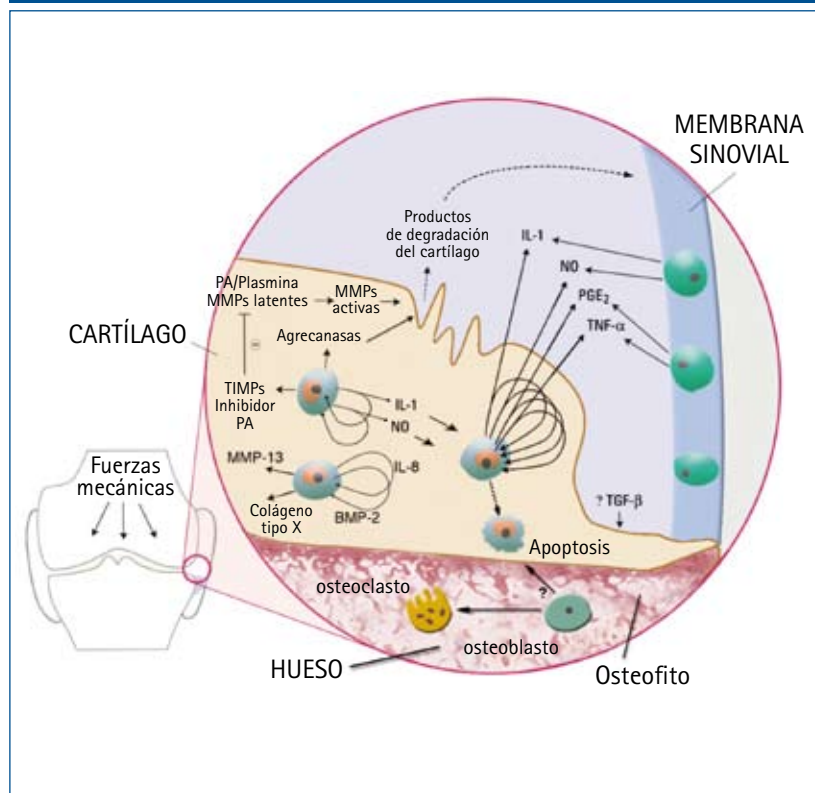


Figura 2. PATOGÉNESIS MOLECULAR DE LA ARTROSIS



ARTÍCULO ORIGINAL

EL PAPEL DE LA SINOVITIS EN LA ARTROSIS



Philip G. Conaghan,
Reumatólogo,
Catedrático,
Universidad de Leeds,
Chapel Allerton Hospital,
Leeds, Reino Unido.

La sinovitis de grado inicial podría contribuir a la progresión de la artrosis (A) al acelerar el catabolismo del cartilago articular. La sinovitis está presente desde las primeras etapas de la enfermedad y se ha observado que su presencia aumenta de forma progresiva con la gravedad de la condropatía. Recientemente, la sinovitis detectada por resonancia magnética nuclear (RMN) se ha asociado con el dolor articular en la A. La sinovitis detectada artroscópicamente también se ha asociado con una mayor progresión de la patología. Por tanto, la capacidad de detección de la sinovitis podría ser clínicamente útil para una mejor comprensión de la patogénesis y posiblemente para predecir la respuesta al tratamiento. En definitiva cabe destacar la importancia y prevalencia de la sinovitis que tiene un papel y unas repercusiones mayores de las que se habían estimado. El avance de las técnicas de imagen en este terreno también ha permitido una mayor identificación de su presencia y consecuencias. Adicionalmente, una detección temprana de la sinovitis podría permitir dianas específicas de tratamiento que permitirían incidir directamente sobre el dolor y potencialmente sobre el curso de la enfermedad.

The low grade synovitis may contribute to the progression of osteoarthritis (OA) by accelerating the catabolism of articular cartilage. Synovitis is present from the earliest stages of OA and has been reported to be progressively increased with increasing severity of chondropathy. Recently, synovitis detected by magnetic resonance imaging (MRI) has been associated with joint pain in OA. Arthroscopically detected synovitis has also been associated with progression of chondropathy. Thus, the ability to detect synovitis may be clinically useful for a better understanding of pathogenesis and, possibly, for predicting treatment response. Ultimately, the importance and prevalence of synovitis needs to be highlighted, as it has a bigger role and repercussions than previously estimated. The advances achieved by imaging techniques in this field, have also allowed for a better identification of its presence and consequences. In addition, early detection of synovitis may allow specific targeting of treatments, which could make it possible to directly act on pain and potentially on disease progression.

Es sabido que el proceso artrósico implica a toda la articulación. El dolor y la pérdida gradual de la función característicos de la artrosis (A) se asocian con una pérdida progresiva de cartilago articular, formación de osteofitos y remodelado articular. Asimismo, la artrosis ya no es considerada exclusivamente una patología degenerativa o de desgaste sino que se sabe implica complejos procesos dinámicos y biológicos.

A pesar de que el dolor es una de las características principales de la artrosis de rodilla clínica, su origen no ha sido todavía determinado de forma clara. De entre los distintos tejidos

que contribuyen al dolor, tanto el tejido sinovial, como el hueso subcondral o ambos podrían tener un papel importante.

Los cambios provocados por la inflamación crónica y la producción de citocinas proinflamatorias, son característicos tanto de la artrosis inicial como avanzada. La sinovitis de grado inicial podría contribuir a la progresión de la condropatía al acelerar el catabolismo del cartilago articular. Así, pues, **la sinovitis está presente desde las primeras etapas de la enfermedad** y se ha observado que su presencia aumenta de forma progresiva con la gravedad de la condropatía.

Recientemente, **la sinovitis detectada por resonancia magnética nuclear (RMN) se ha asociado con el dolor articular en la artrosis**. La sinovitis detectada artroscópicamente también se ha asociado **con una mayor progresión de la patología**. Por tanto, la capacidad de detección de la sinovitis podría ser clínicamente útil para una mejor comprensión de la patogénesis y posiblemente para predecir la respuesta al tratamiento.

A pesar de que la RMN podría ser el mejor método para determinar la presencia de la inflamación sinovial, sigue teniendo un coste relativamente elevado y una detección óptima de

Figura 1.
PREVALENCIA DE HIPERTROFIA SINOVIAL EN LA ARTROSIS DE RODILLA

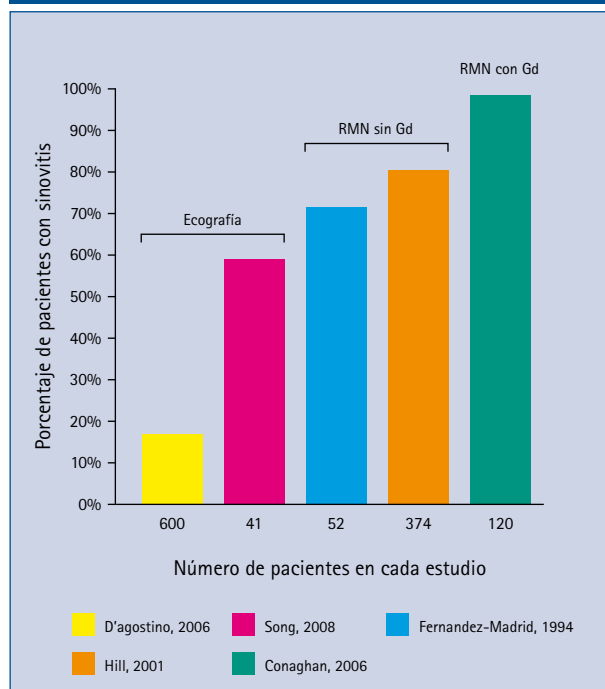
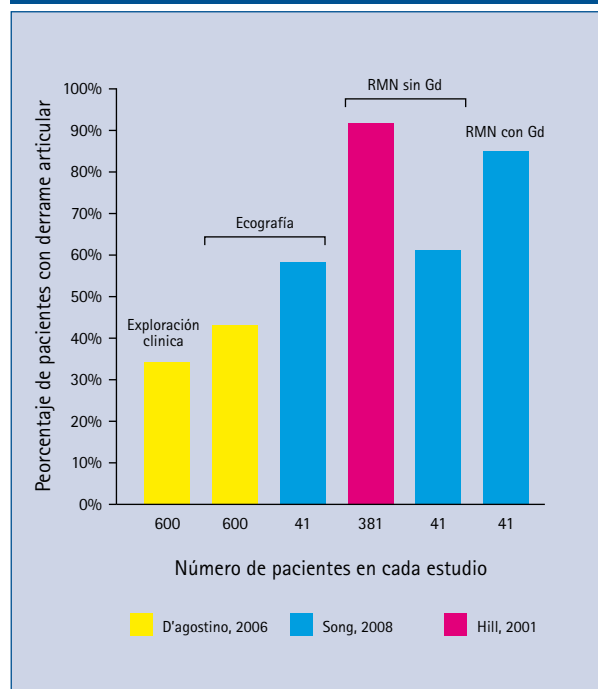


Figura 2.
PREVALENCIA DE DERRAME ARTICULAR EN LA ARTROSIS DE RODILLA



la sinovitis puede requerir el uso de agentes de contraste intravenoso.

Recientemente, se ha mostrado un interés creciente en la ecografía pues supone una herramienta fiable y no invasiva que puede utilizarse para detectar tanto la hipertrofia sinovial como derrames en pequeñas y grandes articulaciones. En la rodilla, la ecografía ha demostrado ser más sensible que la exploración clínica en la detección de la sinovitis (Figuras 1 y 2).

En un estudio amparado por la liga reumatológica europea (EULAR) llevado a cabo en 600 pacientes de 7 países de Europa¹, se evaluó la prevalencia de la inflamación en pacientes con A de rodilla y dolor crónico mediante la determinación de la presencia de sinovitis o derrame por ecografía, así como la correlación de la sinovitis y el derrame con los parámetros clínicos. Se observó que un 34% de los pacientes presentaba derrame clínico moderado a severo y un 46% de los pacientes presentaban hipertrofia + derrame. A su vez, se determinó que

la inflamación se correlacionaba de forma significativa con un grado radiográfico avanzado de la enfermedad y con la presencia de derrame o exacerbación del dolor.

En otro estudio² de nuestro grupo realizado por RMN, se evaluó la presencia de sinovitis en 9 zonas de la rodilla de 87 pacientes con artrosis. Se observó que la sinovitis era muy prevalente: el 55% de pacientes presentaba sinovitis en las 9 zonas previamente identificadas y un 86% en 6 zonas o más. Se concluye que la sinovitis está muy extendida en toda la rodilla en la artrosis que cursa con dolor.

Respecto a la relación entre sinovitis y progresión estructural de la artrosis, un nuevo y reciente estudio de nuestro grupo³ que incluyó a 531 pacientes con artrosis de rodilla seguidos y evaluados mediante ecografía durante un período de 3 años, se diseñó con el objetivo de identificar predictores de sustitución articular. En total, 94 pacientes requirieron sustitución articular y los factores que demostraron determinar la ne-

cesidad de sustitución articular de forma más significativa fueron: mayor grado de artrosis, presencia de derrame y mayor grado de dolor.

En definitiva cabe destacar la importancia y prevalencia de la sinovitis que tiene un papel y unas repercusiones mayores de las que se habían estimado. El avance de las técnicas de imagen en este terreno también ha permitido una mayor identificación de su presencia y consecuencias. Adicionalmente, **una detección temprana de la sinovitis podría permitir dianas específicas de tratamiento** que permitirían incidir directamente sobre el dolor y potencialmente sobre el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agostino, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (12): 1703-1709.
2. Conaghan PG, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9 suppl): S158.
3. Conaghan PG, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009 May 10. [Epub ahead of print].

PATOGÉNESIS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA DE LA MEMBRANA SINOVIAL



Patrick du Souich,
Catedrático de
Farmacología,
Departamento
de Farmacología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Montréal,
Québec, Canadá.

La fisiopatología de la artrosis (A) sigue siendo controvertida. Se ha sugerido que el continuo uso de la articulación causa múltiples microtraumas en el cartilago articular, con la formación de fragmentos de la matriz extracelular (FME) y de fibronectina (FN-f). A su vez, los FME, FN-f, IL-1 β y TNF- α liberados al líquido sinovial activan macrófagos, mastocitos y sinoviocitos de la membrana sinovial originando la sinovitis. La activación de estas células provoca la liberación de IL-1 β , TNF- α y MMPs que contribuyen a la destrucción de la matriz del cartilago. Por otra parte, se ha observado *in vivo* que bloquear la translocación nuclear de NF- κ B en sinoviocitos reduce los signos de la artritis. En humanos, el estudio GAIT (Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial) evaluó el efecto de estos compuestos sobre la hinchazón / derrame articular en pacientes con A de rodilla. El estudio demostró que condroitín sulfato (CS) reducía el porcentaje de pacientes con signos de sinovitis al cabo de 24 semanas de tratamiento ($p < 0,01$). Cabe destacar que el efecto beneficioso de CS se observó predominantemente en pacientes con dolor leve. Dado que uno de los mecanismos de acción de CS es la inhibición de la translocación nuclear de NF- κ B, podría especularse que CS fue más efectivo en pacientes con A inicial dado que en éstos, los marcadores de inflamación sinovial NF- κ B – dependientes se encuentran más elevados que en pacientes con A avanzada.

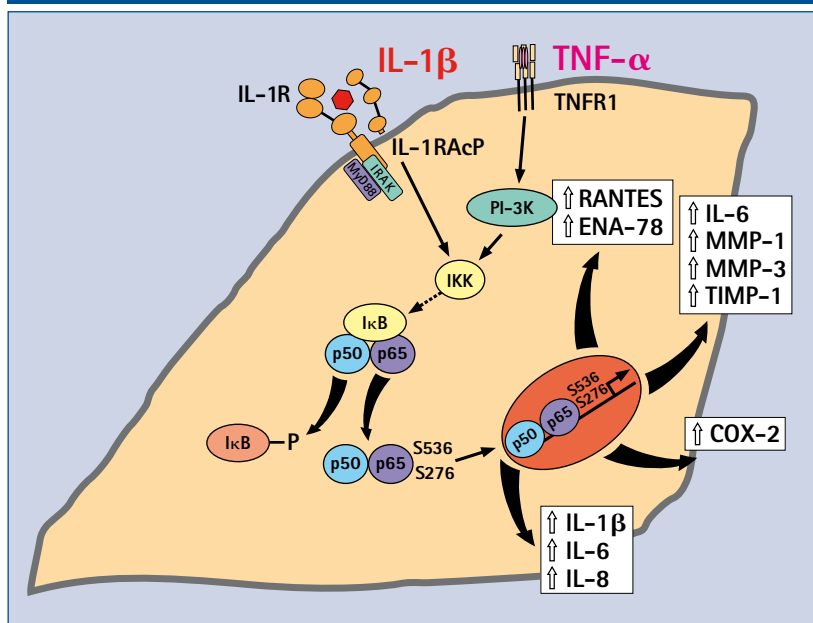
The physiopathology of osteoarthritis (OA) remains controversial. It has been proposed that the use of the joint implies multiple microtrauma to the articular cartilage with the formation of extracellular matrix fragments (EMFs) and fibronectin fragments (FN-f). In turn, EMFs, FN-f, IL-1 β and TNF- α released into the synovial fluid activate macrophages, mastocytes and synoviocytes in the synovial membrane originating synovitis. Activation of these cells results in a further release of IL-1 β , TNF- α and MMPs that contribute to the destruction of the cartilage matrix. On the other hand, it has been observed *in vivo*, that impeding NF- κ B nuclear translocation in synoviocytes reduces the signs of arthritis. In humans, the multicenter Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) assessed the effect of these compounds on joint swelling and/or effusion in patients with knee OA. The study showed that chondroitin sulfate (CS) reduced the percentage of patients with signs of synovitis at the end of 24 weeks of treatment ($p < 0.01$). It is noteworthy that the beneficial effect of CS was predominantly observed in patients with mild pain. Since one of the mechanisms of action underlying CS is the inhibition of NF- κ B nuclear translocation, it may be speculated that CS was more effective in patients with early OA because NF- κ B-dependent markers of synovial inflammation are more elevated than in patients with advanced OA.

La artrosis (A) se caracteriza por la pérdida de cartilago articular en áreas localizadas, con distintos grados de formación de osteofitos, cambios en el hueso subcondral y la presencia de sinovitis. La fisiopatología de la A sigue siendo controvertida. Se ha sugerido que la utilización de la articulación causa múltiples microtraumas en el cartilago articular, con la formación de fragmentos de la matriz extracelular (FME) y de fi-

bronectina (FN-f). Dichos fragmentos se unen a receptores de la membrana de los condrocitos, tales como CD44 e integrina $\alpha 5\beta 1$, para promover la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), principalmente MMP13, destinada a fragmentar los FME, y aumentar la síntesis de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1 β y TNF- α , que a su vez mantendrán la activación de los condrocitos. Adicionalmente, IL-1 β y TNF- α

promoverán la formación de MMPs, agregasas, intermediarios reactivos del oxígeno, óxido nítrico y mediadores inflamatorios derivados de lípidos como las prostaglandinas y los leucotrienos, que aumentarán la actividad catabólica del condrocito, provocando mayor destrucción de la matriz del cartilago. Por otra parte, los FME, FN-f, IL-1 β y TNF- α liberados al líquido sinovial activarán los macrófagos, mastocitos y sinoviocitos de la mem-

Figura 1.
CASCADA DE EFECTOS CATABÓLICOS IMPLICADOS
A NIVEL DEL SINOVIOCITO EN LA ARTROSIS



brana sinovial originando la sinovitis. La activación de estas células sinoviales provoca una mayor liberación de IL-1 β , TNF- α y MMPs que contribuirá a la destrucción de la matriz del cartílago¹.

En comparación con los pacientes que presentan un grado avanzado de A, en los pacientes con mínimos signos de A, el tejido sinovial presenta un mayor grosor de la capa de recubrimiento, mayor infiltración de linfocitos T CD4+ y macrófagos CD68+, un aumento de la proliferación vascular y vasos sanguíneos y una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Adicionalmente, en la A inicial, la molécula de adhesión ICAM-1 se encuentra expresada de forma más abundante en las células endoteliales, sinoviocitos y macrófagos que en la A más avanzada. Por último, la artrosis inicial también presenta un número significativamente mayor de células que producen IL-1 β , TNF- α y COX-2. En paralelo, también se observa un aumento de la expresión de las subunidades NF- κ B1 y RelA, sugiriendo claramente un aumento de la activación de NF- κ B². A su vez, es sabido que los sinoviocitos pueden producir múltiples citocinas

pro y antiinflamatorias, tales como IL-1 β , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18 y el factor inhibidor de la leucemia (LIF)³. Adicionalmente, como se ha observado en condrocitos, los sinoviocitos tienen la capacidad de sintetizar MMPs, proteasas con dominio metaloproteasa y desintegrina con motivos de tromboespondina (ADAMTS) e inhibidores del tejido de las metaloproteasas (TIMPs)⁴.

Al igual que en condrocitos¹, existen pruebas de que en sinoviocitos el aumento de la producción de quimiocinas RANTES y ENA-78⁵, citocinas proinflamatorias⁶, COX-2⁷, MMPs y TIMPs⁸ requieren la activación de la translocación nuclear de NF- κ B (Figura 1). El aumento de IL-1 β , IL-6 e IL-8 inducido por TNF- α es mediado por la vía de señalización fosfatidilinositol 3-cinasa/AKT (PI-3K /AKT) y la translocación nuclear de NF- κ B⁵.

La inyección intrarticular de un péptido de 3.7kd que se fija al dominio de unión de la I κ B cinasa (IKK) a la I κ B (proteína que inhibe el NF- κ B) en ratas con artritis inducida experimentalmente, redujo la hinchazón de la pata, demostrando *in vivo* que bloquear la translocación nuclear de NF- κ B en la articulación

reduce los signos de la artritis⁹.

En humanos, el estudio GAIT (Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial) evaluó el efecto de estos compuestos sobre la hinchazón / derrame articular en pacientes con A de rodilla leve a grave¹⁰. El estudio demostró que condroitín sulfato (CS) reducía el porcentaje de pacientes con signos de sinovitis del 28.3% al inicio al 12.4% al cabo de 24 semanas de tratamiento ($p < 0,01$). Cabe destacar que el efecto beneficioso de CS se observó predominantemente en pacientes con dolor leve; en pacientes con dolor moderado a grave, el porcentaje de pacientes con hinchazón y/o derrame se redujo del 30.0% al inicio al 14.9% al final del seguimiento, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,3$). Dado que uno de los mecanismos de acción subyacentes de CS es la inhibición de la translocación nuclear de NF- κ B¹¹, podría especularse que CS fue más efectivo en pacientes con A temprana dado que en éstos, los marcadores de inflamación sinovial NF- κ B – dependientes se encuentran más elevados que en pacientes con A avanzada².

BIBLIOGRAFÍA

1. Iovu M, et al. Osteoarthritis Cartilage 2008;16 Suppl 3:S14-8.
2. Benito MJ, et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1263-7.
3. Sutton S, et al. Vet J 2009;179:10-24.
4. Davidson RK, et al. Arthritis Res Ther 2006;8:R124.
5. Lee YR, et al. Biochem Biophys Res Commun 2009;378:90-4.
6. Xu H, et al. Rheumatology (Oxford) 2007;46:920-6.
7. Ke J, et al. J Dent Res 2007;86:363-7.
8. Lauder SN, et al. Rheumatology (Oxford) 2007;46:752-8.
9. Tas SW, et al. Arthritis Res Ther 2006;8(4):R86.
10. Clegg DO, et al. N Engl J Med 2006;354:795-808.
11. Jomphe C, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008;102:59-65.

EVOLUCIÓN ECOGRÁFICA DE LA SINOVITIS EN PACIENTES CON ARTROSIS DE RODILLA TRATADOS CON CONDROITÍN SULFATO



Ingrid Möller,
Reumatóloga,
Servicio de Reumatología,
Clínica Platón, Barcelona.

Con el objetivo de determinar mediante ecografía la eficacia del condroitín sulfato (CS), sólo o en combinación con sulfato de glucosamina (SG) en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla (ARO), se llevó a cabo un estudio retrospectivo en 115 pacientes afectados de sinovitis tratados con CS, CS + SG o paracetamol (PCT) durante 6 meses. La sinovitis se midió en el receso suprapatelar determinándose el grosor de la membrana sinovial y el derrame en milímetros. Otros parámetros también evaluados fueron: dolor de rodilla, consumo extra de PCT, presencia de extrusión meniscal y quiste de Baker. En cuanto a la evolución ecográfica, los tres grupos de tratamiento experimentaron una reducción de la sinovitis. En el grupo CS se observó una reducción de la sinovitis estadísticamente significativa frente al grupo PCT al cabo del primer mes de tratamiento. CS sólo o en combinación con SG redujo la sinovitis alcanzando valores fisiológicos a partir del segundo mes de tratamiento. En cuanto a la reducción del dolor, se observaron diferencias significativas frente al paracetamol en el grupo CS + SG a partir del primer mes de tratamiento y en los grupos CS y CS + SG de forma sostenida durante los meses 2, 3 y 6. Estos datos preliminares sugieren que CS solo o en combinación con SG es capaz de disminuir significativamente la sinovitis, lo que a su vez se correlaciona con una reducción del dolor.

With the aim of assessing the efficacy of chondroitin sulfate (CS) alone or in combination with glucosamine sulfate (GS) on synovitis in patients with knee osteoarthritis (KOA) by means of ultrasonography (US), a retrospective study was performed involving 115 outpatients with synovitis who received CS, CS + GS or acetaminophen (ACET) for a 6-month period. Synovitis was measured in the suprapatellar recess by determining synovial thickness and effusion depth in millimeters. Furthermore, knee pain according to Huskisson's VAS, extra acetaminophen consumption and the presence of meniscal extrusion and Baker's cyst were also assessed. Regarding US assessments, the three treatment groups experienced a decrease in synovitis over time. A statistically significant reduction of synovitis versus ACET was observed in the CS-treated group after the first month of treatment. CS alone or in combination with GS reduced synovitis reaching physiological levels after the second month of treatment. As regards pain reduction, significant differences versus ACET were observed in the CS + GS group after the first month of treatment and in the groups CS and CS + GS in a sustained manner after months 2, 3 and 6. Preliminary data of this study suggest that CS alone or in combination with GS is able to decrease significantly synovitis as measured by US, which in turn correlates with an improvement in knee pain.

Introducción

La sinovitis (definida como hipertrofia y derrame sinovial) es frecuente en la artrosis y tiene un importante papel tanto para la presencia del dolor como para la progresión estructural de la patología¹. A su vez, el condroitín sulfato (CS) ha demostrado ser un producto eficaz reduciendo los signos de la sinovitis, disminuyendo la hinchazón acompañada o no de derrame sinovial².

Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo determinar la eficacia de CS,

solo o en combinación con sulfato de glucosamina (SG) en el control de la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla (ARO) determinada mediante ecografía, así como establecer posibles correlaciones entre los parámetros ecográficos y clínicos registrados.

Material y métodos

Pacientes

Estudio retrospectivo en 115 pacientes afectados de ARO y sinovitis que hubieran iniciado tratamiento con los

fármacos seleccionados al menos 6 meses antes del inicio de la recogida de datos.

Tratamientos

- CS 800 mg/día (Condrosan®, Bioibérica S.A.) (N= 36).
- CS 800 mg/día + SG (Cartisorb®, Bioibérica S.A.) 1500 mg/ día (N= 41).
- Paracetamol (PCT) 500 mg/día (N= 38).

Se recogieron datos de pacientes tras 1, 2, 3 y 6 meses de tratamiento.

Determinaciones clínicas

- Presencia de dolor de rodilla medido mediante Escala Analógica Visual (EAV) de Huskisson (0-10 cm).
- Consumo de analgesia (medido como comprimidos de PCT 500 mg).

Determinaciones ecográficas

- Evolución de la sinovitis en el receso suprapatellar, determinándose conjuntamente el grosor de la membrana sinovial y el derrame en mm. Se consideró como presente la sinovitis en medidas superiores o iguales a 4mm.
- Presencia de extrusión meniscal.
- Presencia de quiste de Baker.

Resultados

Los tres grupos redujeron significativamente su sinovitis al cabo de 6 meses. CS sólo o en combinación con SG redujo la sinovitis alcanzando valores fisiológicos a partir del segundo mes de tratamiento. Sin embargo, **en el grupo CS se observó una reducción de la sinovitis estadísticamente significativa frente al grupo PCT al cabo del primer mes de tratamiento (Figura 1).**

A su vez, al estratificar los pacientes según grado de sinovitis, **se observó una reducción significativa de la sinovitis frente al PCT en el grupo de pacientes con sinovitis moderada a grave tratados con CS al cabo del primer mes de tratamiento y en el grupo CS + SG en el mes 6 (Figura 2).**

En cuanto a la **reducción del dolor**, se observaron diferencias significativas frente al paracetamol en el grupo CS + SG a partir del primer mes de tratamiento y en los grupos CS y CS +SG de forma sostenida durante los meses 2, 3 y 6 (Figura 3).

El consumo medio de analgesia adicional fue significativamente inferior en el grupo CS+SG frente al grupo CS ($p=0,000$) y al grupo PCT ($p=0,000$).

Conclusiones

Los resultados de este estudio retrospectivo sugieren que CS solo o en combinación con SG es capaz de disminuir significativamente la sinovitis. Esta mejora de los pacientes se mantiene a lo largo de los 6 meses de seguimiento.

Figura 1. EVOLUCIÓN DE LA SINOVISITIS EN LOS 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO

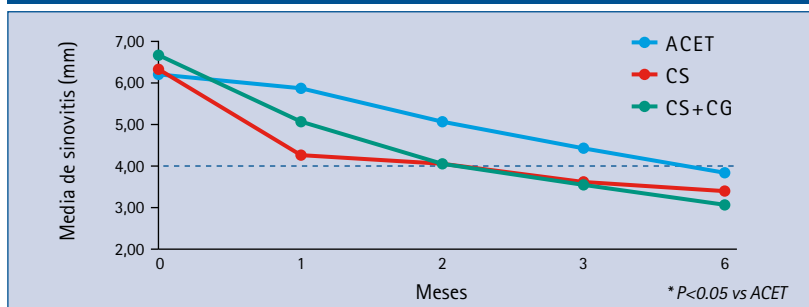


Figura 2. EVOLUCIÓN DE LA SINOVISITIS MODERADA A GRAVE (DEFINIDA COMO > 6 MM) EN LOS 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO

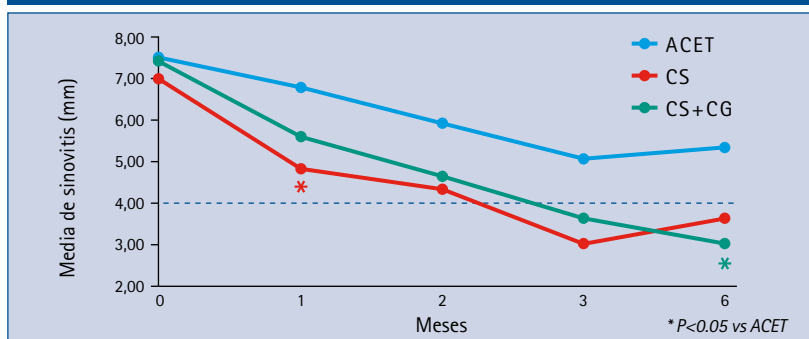
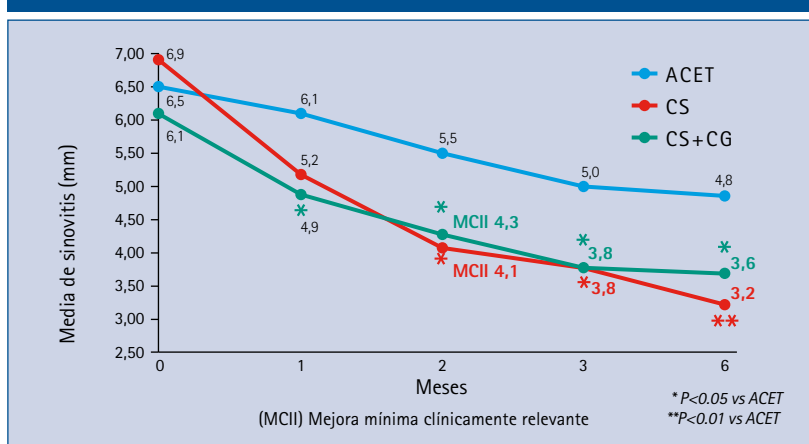


Figura 3. EVOLUCIÓN DEL DOLOR EN LOS 3 GRUPOS DE TRATAMIENTO



La disminución de la sinovitis tras el tratamiento con SYSADOAs se correlacionó con una mejora en el dolor de rodilla. La reducción de la sinovitis tras el tratamiento con CS detectada en este estudio retrospectivo podría contribuir a explicar su efecto sintomático y modificador de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conaghan et al. Ann Rheum Dis 2005;64:1710-1714.
2. Clegg et al. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):795-808.

ARTÍCULO ORIGINAL

REVISIÓN DE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA PARA LA UTILIZACIÓN DEL CONDROITÍN SULFATO Y LA GLUCOSAMINA EN LA ARTROSIS DE RODILLA



C. Thomas Vangsness,
Catedrático de
Traumatología,
Departamento de Cirugía
Ortopédica, Keck School
of Medicine, University
of Southern California,
Los Ángeles, California,
Estados Unidos.

El propósito del presente artículo ha sido evaluar de forma crítica las principales evidencias disponibles sobre la utilización del condroitín sulfato (CS), solo o en combinación con glucosamina, para el tratamiento de la artrosis (A), con el fin de elucidar las indicaciones para su uso clínico. En toda la literatura analizada, tanto el CS solo como en combinación con glucosamina, muestran una eficacia a veces inconsistente aunque globalmente positiva en cuanto a la reducción del dolor y la mejora de la capacidad funcional en la A. Adicionalmente, la mayoría de ensayos clínicos determina que la seguridad de dichos compuestos es igual a la del placebo. Quizás la tendencia más importante observada en toda la literatura analizada es la importancia de la duración del tratamiento. En los estudios más rigurosos y de mayor duración, la eficacia no se observa hasta varios meses después de iniciar la terapia. En conclusión, diversos estudios confirman la eficacia del tratamiento con CS solo o combinado con glucosamina en el alivio del dolor artrósico. Por otra parte, teniendo en cuenta su excelente perfil de seguridad, dichos compuestos podrían considerarse como modalidad de tratamiento inicial en muchos pacientes artrósicos.

The purpose of this article is to critically evaluate the evidence for the use of chondroitin sulfate (CS), alone or in combination with glucosamine, for the treatment of osteoarthritis (OA), with the goal of elucidating their indications for clinical use. In all the literature analyzed, both CS alone and in combination with glucosamine, have shown an inconsistent yet overall positive efficacy in decreasing OA pain and improving joint function. Additionally, most trials found the safety of these compounds to be equal to that of placebo. Perhaps the most important trend seen in the current literature is the importance of length of therapy. In the more rigorous and lengthy studies comparing these compounds, effectiveness was not seen until several months into therapy. In conclusion, many studies confirmed OA pain relief with the use of CS alone or in combination with glucosamine. The excellent safety profile of glucosamine and CS therapy should be discussed with patients, and these supplements may serve a role as an initial treatment modality for many OA patients.

Como la enfermedad musculoesquelética de mayor prevalencia en Estados Unidos, la artrosis (A) ha sido objeto desde siempre de intensa investigación y debate. El conocimiento sobre la progresión biomecánica y bioquímica de la patología va en aumento pero sigue siendo todavía deficiente y la investigación al respecto sólo ha aportado avances mínimos para su tratamiento.

El tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) sigue siendo el *status quo*, a pesar de presentar una eficacia cuestionable y riesgos significativos tales como úlceras pépticas, fallo renal y hemorragias gastrointestinales.

El condroitín sulfato (CS) y la glucosamina, ambos componentes de la matriz extracelular del cartilago articular, se utilizan con fines medicinales desde hace casi 40 años. Numerosos estudios se han diseñado y llevado a cabo para evaluar la eficacia de estos compuestos aunque algunos han sido criticados por cuestiones metodológicas.

El propósito del presente artículo ha sido evaluar de forma crítica las principales evidencias disponibles sobre la utilización del CS, solo o en combinación con glucosamina, para el tratamiento de la A, con el fin de elucidar las indicaciones para su uso clínico. En concreto esta revisión se centra exclu-

sivamente en ensayos clínicos controlados, aleatorizados y a doble ciego.

En toda la literatura analizada que cumplía nuestros criterios de inclusión (Tablas 1 y 2), tanto el CS solo como en combinación con glucosamina, muestran una eficacia a veces inconsistente aunque globalmente positiva en su mayoría, en cuanto a la reducción del dolor y la mejora de la capacidad funcional en la A. Adicionalmente, la mayoría de ensayos clínicos determina que la seguridad de dichos compuestos es igual a la del placebo.

Aunque el estudio de Clegg et al¹² ponía en duda la eficacia del CS y la glucosamina en la A leve, evidenció su eficacia

Tabla 1.
RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS REALIZADOS CON CS

| Estudio | Nº pacientes | Duración | Grupos de estudio | Parámetros de valoración |
|------------------------------|--------------|----------|---|---|
| Morreale et al ¹ | 146 | 6 meses | 1200 mg CS durante 3 meses vs. 50 mg diclofenaco 1 mes + PBO 2 meses y 3 meses de seguimiento | Capacidad funcional (Lequesne), Dolor (EAV) |
| Bucsi et al ² | 80 | 6 meses | 400 mg CS 2 veces/día vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne), Dolor (EAV), consumo paracetamol |
| Uebelhart et al ³ | 42 | 1 año | 800 mg CS /día vs. PBO | Dolor (EAV), Capacidad funcional (Lequesne), Pérdida de espacio articular |
| Bourgeois et al ⁴ | 127 | 3 meses | 1200 mg CS vs. 400 mg CS 3 veces /día vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne), Dolor (EAV) |
| Mazieres et al ⁵ | 130 | 6 meses | 1g CS/día vs. PBO durante 3 meses + 3 meses seguimiento | Capacidad funcional (Lequesne) |
| Uebelhart et al ⁶ | 120 | 1 año | 800 mg CS/día durante 2 periodos de 3 meses vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne), Dolor (EAV), Pérdida de espacio articular |
| Michel et al ⁷ | 300 | 2 años | 800 mg CS vs. PBO | Pérdida de espacio articular, Dolor (EAV), Capacidad funcional (Lequesne) |
| Mazieres et al ⁸ | 307 | 6 meses | 1000 mg CS / día vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne) |
| Kahan et al ⁹ | 622 | 2 años | 800 mg CS vs. PBO | Pérdida de espacio articular, Dolor (EAV WOMAC) |

Tabla 2.
RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS REALIZADOS CON LA COMBINACIÓN DE CS Y GLUCOSAMINA

| Estudio | Nº pacientes | Duración | Grupos de estudio | Parámetros de valoración |
|------------------------------|--------------|----------|--|---|
| Philipi et al ¹⁰ | 34 | 4 meses | 1500 mg glucosamina + 1200 mg CS + 228 mg ascorbato de manganeso / día vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne), Cuestionario Roland Morris de discapacidad lumbar, Dolor (EAV) |
| Das et al ¹¹ | 93 | 6 meses | 1000 mg glucosamina + 800 mg CS +152 mg ascorbato de manganeso 2 veces /día vs. PBO | Capacidad funcional (Lequesne) |
| Clegg et al ¹² | 1583 | 2 años | 500 mg glucosamina 3 veces /día vs. 400 mg CS 3 veces /día vs. 500 mg glucosamina + 400 mg CS 3 veces/día vs. 200 mg celecoxib / día vs. placebo | Reducción 20% dolor (escala WOMAC), subescalas WOMAC de rigidez y función, presencia de hinchazón / derrame, consumo de paracetamol |
| Messier et al ¹³ | 89 | 12 meses | 1500 mg glucosamina +1200 mg CS / día vs. PBO durante 6 meses, + ejercicio añadido a ambos grupos x 6 meses más | Capacidad funcional (escala WOMAC) |
| Sawitzke et al ¹⁴ | 572 | 2 años | 500 mg glucosamina 3 veces /día vs. 400 mg CS 3 veces /día vs. 500 mg glucosamina + 400 mg CS 3 veces/día vs. 200 mg celecoxib / día vs. placebo | Pérdida de espacio articular |

en combinación en el grupo de pacientes con dolor moderado a severo. A su vez, también se observa un efecto significativo de CS en la reducción de la hinchazón / derrame articular, efecto observado en toda la población de estudio.

Adicionalmente, de toda la literatura recopilada sobre CS, también cabe destacar el reciente estudio de Kahan et al⁹, de impecable diseño y metodología, que detecta una menor progresión de la A, evaluada según la pérdida detectada en el ancho mínimo del espacio articular, en el grupo CS frente al placebo (PBO).

Quizás la tendencia más importante observada en toda la literatura analizada es la importancia de la duración del tratamiento. En los estudios más rigurosos y de mayor duración, la eficacia no se observa hasta varios me-

ses después de iniciar la terapia. Por ejemplo, en los estudios con CS solo, no se observan efectos significativos hasta los meses 3 a 6 de tratamiento. En otros estudios, la eficacia del CS no se observa hasta el mes 9 de la fase de tratamiento o el mes 4 de la fase post-tratamiento. Estos hallazgos respaldan la necesidad de realizar ensayos clínicos de mayor duración y la importancia de un uso prolongado de dichos compuestos.

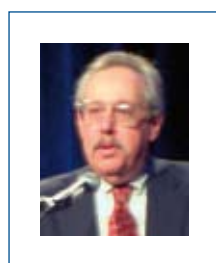
En conclusión, diversos estudios confirman la eficacia del tratamiento con CS solo o combinado con glucosamina en el alivio del dolor artrósico. Por otra parte, su excelente perfil de seguridad debería tratarse con los pacientes, y dichos compuestos podrían considerarse como modalidad de tratamiento inicial en muchos pacientes artrósicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Morreale P, et al. *J Rheumatol* 1996, 23 (8): 1385-91.
- Bucsi L, et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, 6 (Suppl A): 31-6
- Uebelhart D, et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, 6 (Suppl A):39-46.
- Bourgeois et al. *Osteoarthritis Cart* 1998, 6 (Suppl A):25-30
- Mazieres B, et al. *J Rheumatol* 2001, 28(1):173-81.
- Uebelhart D, et al. *Osteoarthritis Cart* 2004, 12(4):269-76.
- Michel BA, et al. *Arthritis Rheum* 2005, 52(3):779-86.
- Mazieres B, et al. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(5):639-45
- Kahan A, et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(2):524-33
- Philippi AF, et al. *Mil Med* 1999, 164(2):85-91.
- Das A, et al. *Osteoarthritis Cart* 2000, 8 (5):343-50
- Clegg DO, et al. *New Eng J Med* 2006, 354(8):795-808.
- Messier SP, et al. *Osteoarthritis Cart* 2007, 15(11):1256-66
- Sawitzke AD, et al. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):3183-91.

ARTÍCULO ORIGINAL

EFFECTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD ARTRÓSICA CON CONDROITÍN SULFATO: METAANÁLISIS ACTUALIZADO



Marc C. Hochberg,
Reumatólogo, División de Reumatología e Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

El objetivo del presente estudio fue actualizar un metaanálisis publicado de ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo para evaluar la eficacia del condroitín sulfato (CS) como fármaco modificador del curso de la enfermedad artrósica en pacientes con artrosis (A) de rodilla. El presente metaanálisis incluyó un total de 3 ensayos clínicos, todos ellos de 2 años de duración realizados con CS. Los resultados obtenidos determinaron que los pacientes aleatorizados a recibir CS administrado oralmente, presentaban una reducción significativa de la pérdida de espacio articular al cabo de 2 años de 0.13 mm (95% IC 0.06, 0.19) ($P=0.0002$), lo que corresponde a un tamaño de efecto de 0.23 (95% IC 0.11, 0.35) ($P=0.0001$). Estos resultados demuestran que el CS es efectivo como fármaco modificador del curso de la estructura en pacientes con A de rodilla.

The aim of the present study was to update a published meta-analysis of double-blind placebo-controlled randomized clinical trials (RCTs) to assess the efficacy of chondroitin sulfate (CS) as a structure-modifying drug for knee OA. A published meta-analysis of randomized controlled trials was updated to include data from one new trial and final data from a second trial both published recently in peer-reviewed literature. This meta-analysis was limited to three RCTs of 2-years duration. Pooled results demonstrated a small significant effect of CS on the reduction in rate of decline in minimum joint space width of 0.13 mm (95% CI 0.06, 0.19) ($P = 0.0002$) that corresponded to an effect size of 0.23 (95% CI 0.11, 0.35) ($P = 0.0001$). These results demonstrate that CS is effective for reducing the rate of decline in minimum joint space width in patients with OA of the knee.

Varios metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han evidenciado la eficacia del condroitín sulfato (CS) en el alivio del dolor articular en pacientes con artrosis (A) de rodilla. En el año 2008, nuestro grupo publicó los resultados de un metaanálisis y revisión sistemática¹ de todos los ensayos clínicos disponibles aleatorizados y controlados con placebo para determinar los efectos de la administración oral del CS sobre la pérdida del espacio articular, en el que se registró un efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica pequeño aunque significativo para este compuesto.

En el presente artículo, se describen los resultados de un metaanálisis actualizado que incluye datos de nuevos estudios recientemente publicados²⁻⁴ y limita la recopilación a estudios de 2

años de duración. Así, para el propósito de este estudio se seleccionaron todos los ensayos clínicos de 2 años de duración que comparaban la administración oral de CS frente a placebo y registraban parámetros estructurales en forma de cambios en el ancho mínimo del espacio articular. El parámetro de valoración principal fue el cambio en el ancho mínimo del espacio articular medido en mm. Los resultados se expresaron como diferencias en el cambio del ancho mínimo del espacio articular entre los grupos CS y placebo en mm. A su vez, se calculó el tamaño del efecto a partir de la diferencia total obtenida dividida por la desviación estándar total. Todos los análisis se realizaron utilizando RevMan versión 5 (Cochrane Collaboration Information Management System; "www.cc-ims.net").

Las características de los 3 estudios

incluidos en el metaanálisis actualizado se muestran en la Tabla 1.

Michel et al.² aleatorizaron 300 pacientes con A de rodilla de edades comprendidas entre los 40 y 85 años para recibir o bien 800 mg diarios de CS o placebo durante 2 años. Los autores analizaron los datos del compartimento más afectado de la rodilla de estudio (la más sintomática) y observaron una diferencia significativa a favor del grupo CS en cuanto al cambio del ancho mínimo del espacio articular.

Sawitzke et al.³ presentaron los resultados del estudio complementario del GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) que evaluaba el efecto de los agentes estudiados únicamente sobre los cambios estructurales. Dicho estudio complementario incluyó 622 pacientes con A de rodilla aunque

Tabla 1.
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN EL METAANÁLISIS

| Autores, Año | Dosis de CS | Duración | Nº pacientes incluidos en los grupos CS y placebo | Media de edad (años) | Mujeres (%) |
|------------------------------------|-------------|----------|---|----------------------|-------------|
| Michel et al ² , 2005 | 800 mg | 24 meses | 300 | 63 | 52 |
| Sawitzke et al ³ , 2008 | 1200 mg | 24 meses | 141 | 57 | 68 |
| Kahan et al ⁴ , 2009 | 800 mg | 24 meses | 622 | 62 | 68 |

Tabla 2.
CAMBIOS EN EL ANCHO DEL ESPACIO ARTICULAR ENTRE LOS GRUPOS CS Y PLACEBO

| Autores, Año | CS | | PBO | | Peso | Diferencia media (mm) (95% IC) | Tamaño de efecto (95% IC) |
|------------------------------------|------------|---------|------------|---------|-------------|--------------------------------|------------------------------|
| | Media (mm) | DE (mm) | Media (mm) | DE (mm) | | | |
| Michel et al ² , 2005 | -0.045 | 0.48 | 0.07 | 0.56 | 30.5% | 0.12 (0.00, 0.23) | 0.22 (0.01, 0.45) |
| Sawitzke et al ³ , 2008 | 0.107* | 0.68 | 0.166* | 0.68 | 8.4% | 0.06 (-0.17, 0.28) | 0.09 (-0.24, 0.42) |
| Kahan et al ⁴ , 2009 | 0.07 | 0.03** | 0.31 | 0.04** | 61.1% | 0.14 (0.06, 0.21) | 0.26 (0.11, 0.42) |
| Análisis global | | | | | 100% | 0.13 (0.06, 0.19) | 0.23 (0.11, 0.35) |

IC = intervalo de confianza

* Resultado ajustado para los valores iniciales de ancho del espacio articular, sexo, puntuación de dolor, duración de la enfermedad, peso, grado Kellgren-Lawrence, centro de estudio y semanas de tratamiento

** Error estándar de la media en vez de desviación estándar.

para el propósito del presente metaanálisis, se tuvieron en cuenta sólo los 257 pacientes que fueron aleatorizados para recibir o bien CS 400 mg 3 veces al día o bien placebo durante 2 años. Los autores analizaron los datos del compartimento medial de todas las rodillas afectadas y no pudieron demostrar una diferencia significativa a favor del CS en cuanto al cambio del ancho del espacio articular en el análisis por intención de tratar.

Kahan et al.⁴ presentaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en 622 pacientes de edades comprendidas entre los 45 y 85 años con A de rodilla, asignados aleatoriamente a recibir o bien 800 mg de CS o bien placebo durante 2 años. Los autores registraron una diferencia significativa a favor del grupo CS en cuanto al cambio del ancho mínimo del espacio articular. Adicional-

mente, identificaron también en dicho grupo, una reducción significativa en la proporción de pacientes que presentaba progresión radiográfica, definida como una pérdida del ancho mínimo del espacio articular de 0.25 mm o superior.

Los resultados globales extraídos de los 3 estudios se muestran en la Tabla 2.

El presente metaanálisis determinó que los pacientes aleatorizados a recibir CS administrado oralmente, presentaban una reducción significativa de la pérdida de espacio articular al cabo de 2 años de 0.13 mm (95% IC 0.06, 0.19) (P=0.0002), lo que corresponde a un tamaño de efecto de 0.23 (95% IC 0.11, 0.35) (P=0.0001).

Los resultados de este metaanálisis sugieren que CS a la dosis de 800 mg diarios presenta un efecto pequeño pero signi-

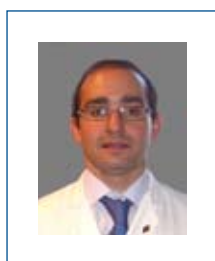
ficativo como fármaco modificador del curso de la estructura en pacientes con A de rodilla. Estos hallazgos complementan los resultados de nuestro metaanálisis previo y están en consonancia con las recomendaciones de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) para la utilización del CS como modificador del curso de la enfermedad artrósica en pacientes con A de rodilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hochberg MC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3029-3035.
2. Michel BA, et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:779-786.
3. Sawitzke AD, et al. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-3191.
4. Kahan A, et al. *Arthritis Rheum* 2009;60: 524-533.

ARTÍCULO ORIGINAL

CAPACIDAD REGENERATIVA DEL CONDROITÍN SULFATO ASOCIADO A CÉLULAS TRONCALES PROCEDENTES DE TEJIDO ADIPOSO EN LESIONES ARTICULARES



Jaime A. Sánchez Lázaro,
Traumatólogo,
Servicio de
Traumatología y
Cirugía Ortopédica,
Hospital de León.

El objetivo del estudio consistió en desarrollar un modelo de reparación de cartílago *in vivo* en ovejas, a las que se les provocaron lesiones condrales a través de artroscopia. Se diseñaron 3 grupos de tratamiento diferentes: 1) Condroitín Sulfato (CS), 2) MSCs (células mesenquimales troncales procedentes de tejido adiposo), 3) MSCs + CS. En el tratamiento combinado de MSCs y CS, el CS sirve como medio de las células troncales ya diferenciadas en condrocitos. Para la aplicación de los diferentes tratamientos se utilizó el sistema VIVOSTAT-PRF® que permite aplicar un proyectado de fibrina rica en factores plaquetarios de forma artroscópica y que sirve de pegamento biológico para las células. Se determinó la valoración morfológica de Gross del cartílago, se obtuvo líquido sinovial por artrocentesis y se calculó la concentración y peso molecular del Ácido Hialurónico por HPLC. También se consiguieron muestras de cartílago articular por artrotomía parapatellar media y el análisis se hizo con PCR, para estudiar la expresión de colágeno II y agregano. Los resultados sugieren que las MSCs son beneficiosas en la reparación de las lesiones del cartílago. El CS añadido a las MSCs mejoró los resultados. Las propiedades del líquido sinovial mejoraron con todos los tratamientos y a lo largo del tiempo. Sería necesario ampliar el tamaño de muestra para poder encontrar significancia y poder confirmar estos resultados.

The aim of the study was to develop an *in vivo* cartilage repair model in sheep, with chondral lesions induced by arthroscopy. Three different treatment groups were designed: 1) chondroitin sulfate (CS); 2) MSCs (mesenchymal stem cells from adipose tissue); 3) MSC + CS. In the combined treatment of MSCs and CS, CS acts as the medium of stem cells already differentiated into chondrocytes. For the application of the different treatments, the VIVOSTAT-PRF® system was used, which allows arthroscopic application of platelet-rich fibrin and acts as biological glue for the cells. Gross morphologic assessment was determined for cartilage; synovial fluid was obtained by arthrocentesis and the concentration and molecular weight of hyaluronic acid were calculated by HPLC. Articular cartilage samples were also obtained by medial parapatellar arthrotomy and the analysis performed by PCR, to study the expression of collagen type II and aggrecan. The results suggest that MSCs are beneficial in the repair of cartilage lesions. The addition of CS to MSCs improved the results. The properties of the synovial fluid improved with all the treatments and with time. It would be necessary to increase sample size to be able to detect significance and confirm these promising results.

Introducción

La artrosis u osteoartritis, constituye uno de los principales motivos de consulta en Atención Primaria en España. Es la enfermedad articular más frecuente y la primera causa de incapacidad laboral en nuestro país.

Tradicionalmente, la artrosis se ha considerado como una enfermedad degenerativa ocasionada por la alteración del cartílago y del hueso subcondral, aunque actualmente cobra fuerza la idea de que se trata de una enfermedad eminentemente inflamatoria, sobre todo en fases iniciales.

El origen de la artrosis puede deberse, bien a aspectos puramente inflamatorios o bien por una lesión condral más circunscrita que posteriormente va a conllevar una alteración articular global.

Objetivo

El objetivo del estudio consistió en desarrollar un modelo de reparación de cartilago *in vivo* mediante la utilización combinada de **células mesenquimales troncales (MSCs)** procedentes de tejido adiposo y **condroitín sulfato**, utilizado como medio en el cual estarán presentes células troncales diferenciadas en condrocitos, aplicado sobre lesiones condrales, previamente provocadas.

Ello se llevó a cabo mediante un sistema de concentración de factores de crecimiento plaquetarios y fibrina autóloga (VIVOSTAT-PRF®), que servía de pegamento biológico a las células suspendidas en el medio de cultivo con condroitín sulfato.

Material y métodos

Como animal de experimentación se emplearon 10 machos de oveja merina de 50-60 kg. Se obtuvieron MSCs procedentes del tejido adiposo de la zona lumbosacra.

El proceso de cultivo y expansión se planificó para no tener que congelar las células, y así poder tener una máxima viabilidad celular. Previa a la intervención quirúrgica se realizó la sedación, profilaxis antibiótica y preparado de la rodilla. La anestesia empleada fue raquídea. La lesión condral se realizó bajo control artroscópico con un bisturí eléctrico.

Se realizaron tres grupos de tratamiento diferentes:

- I) Condrotín Sulfato aplicado de forma local.
- II) MSCs + Condrotín Sulfato aplicado de forma local.
- III) MSCs.

Para la aplicación de los diferentes tratamientos se utilizó el sistema VIVOSTAT-PRF® que permite aplicar un

proyectado de fibrina rica en factores plaquetarios de forma artroscópica.

Para el análisis de datos, realizamos una valoración macroscópica del cartilago según la valoración morfológica de Gross, análisis del peso molecular (PM) y concentración del Ácido Hialurónico (AH) del líquido sinovial mediante HPLC, cuantificación de colágeno tipo II y de agrecano mediante RT-PCR. El análisis estadístico se realizó con un T-Test y una U-Man Whitney.

Resultados

1. Valoración morfológica de Gross del cartilago. La realizaron dos observadores independientes, mediante visión directa y fotográfica.

| | |
|---------------------------|---------|
| Tratados vs. no Tratados | p=0.026 |
| Condroitín vs. MSCs + C.S | p=0.239 |
| Condroitín vs. MSCs | p=0.043 |
| MSCs + C.S. vs. MSCs | p=0.197 |

2. Obtención del líquido sinovial por artrocentesis. Estudio cromatográfico del líquido sinovial por HPLC.

Concentración del AH en Líquido Sinovial:

Diferencias significativas (p=0.043) entre rodillas tratadas con MSCs CS y no tratadas al final del estudio.

Diferencias significativas (p<0.05) entre rodillas tratadas y no tratadas entre las muestras de control y al final del estudio.

No diferencias significativas en el resto de los valores.

Peso Molecular del AH en Líquido Sinovial:

Diferencias significativas (p=0,008) entre rodillas tratadas con CS en el primer control y al final del estudio.

Diferencias significativas (p<0.05) entre rodillas tratadas y no tratadas entre las muestras de control y al final del estudio.

No encontramos diferencias significativas en el resto de los valores.

3. Obtención de muestra de cartilago articular por artrotomía parapatellar media. Análisis por PCR en tiempo real, para estudiar la expresión de colágeno II, y agrecano.

No diferencias significativas entre los grupos tratados y no tratados

| | |
|-------------|---------|
| Colágeno II | p=0,118 |
| Agrecano II | p=0,180 |

Conclusiones

El sistema de aplicación de MSCs con VIVOSTAT-PRF® proyectado parece eficaz y debería confirmarse en estudios posteriores. Los resultados sugieren que las MSCs son beneficiosas en la reparación de las lesiones del cartilago. El CS añadido a las MSCs mejoró los resultados. Las propiedades del líquido sinovial mejoraron con todos los tratamientos y a lo largo del tiempo.

Sería necesario ampliar el tamaño de muestra para poder encontrar significancia y poder confirmar estos resultados. Además, un sistema de histología confocal permitiría determinar la presencia de condrocitos diferenciados.

EMPRESA

EL GRUPO DE TRABAJO EN TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA ORGANIZA UNA MESA DE DISCUSIÓN DENTRO DEL MARCO DEL XXII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA (SEFC)

Durante los pasados días 14, 15 y 16 de octubre se celebró en Badajoz el XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Dentro del marco del congreso, el Grupo de Trabajo sobre Terapia Celular y Medicina Regenerativa de la Sociedad coordinado por el Dr. Josep Vergés, organizó una Mesa de Discusión en Terapia Celular y Medicina Regenerativa con el objetivo de poner en común las inquietudes surgidas alrededor de estas nuevas terapias, tanto a nivel científico como a nivel regulatorio y ético. Con este objetivo, se reunieron expertos nacionales en este campo para tratar distintos temas relacionados con el uso terapéutico de células vivas como son aspectos regulatorios tanto a nivel de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) como de la Europea (EMA), la evaluación de ensayos clínicos en terapia celular o la experiencia clínica de grupos de investigación que ya están aplicando dichas terapias a pacientes. La Mesa, que suscitó numerosas preguntas y cuestiones de debate, tuvo una excelente aceptación y asistencia.

The XXII Congress of the Spanish Clinical Pharmacology Society (SEFC) was held in October 14-16 in Badajoz, Spain. Within the framework of this congress, the Working Group on Cell Therapy and Regenerative Medicine from the Society, coordinated by Dr. Josep Vergés, organized a Round Table Discussion on Cell Therapy and Regenerative Medicine to comment on the concerns arisen from these new therapies, either at a scientific as well as a regulatory and ethical level. With this aim, national experts on the field gathered to discuss different issues related to the therapeutic use of living cells, such as regulatory aspects both at the level of the Spanish Medicines Agency (AEMPS) and the European Agency (EMA), the evaluation of clinical trials on cell therapy, or the clinical experience of research groups already implementing these therapies in patients. The Round Table Discussion, which arose numerous questions and debate matters, had an excellent acceptance and attendance.

Dentro del marco del XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) y la XXVII Reunión Portuguesa de Farmacología Clínica que se celebró los pasados 14, 15 y 16 de octubre en Badajoz, se organizó una Mesa de Discusión en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.

La Mesa fue organizada por el Grupo de Trabajo en Terapia Celular y Medicina Regenerativa de la SEFC que coordina el Dr. Josep Vergés. El grupo, que pretende ser un foro para la comunicación entre expertos de los más recientes trabajos relacionados con el uso terapéutico de células vivas, inclu-

yendo aspectos básicos y clínicos dentro del campo de la medicina regenerativa, está formado por farmacólogos clínicos nacionales de gran prestigio.

Con el objetivo de tratar y dar a conocer distintos aspectos tanto científicos como regulatorios y éticos sobre lo que se ha denominado a nivel internacional como Terapias Avanzadas (Terapia Celular, Terapia Génica e Ingeniería de Tejidos), dicho Grupo de Trabajo reunió en el corazón de Extremadura, Badajoz, a los máximos expertos en la materia.

La Mesa empezó con una introducción magistral del Dr. Agustín Zapata,

catedrático de Biología Celular de la Universidad Complutense de Madrid. El Dr. Zapata expuso las diferencias entre las células madre adultas y las células madre embrionarias, destacando la diferencia fundamental entre ambos tipos celulares: su origen. De este modo, explicó que las células madre embrionarias, que sólo se encuentran en la masa interna del blastocito, son células totipotentes, es decir, células con capacidad para diferenciarse a cualquier estirpe celular y con una capacidad de proliferación ilimitada, mientras que las células madre adultas, que se pueden encontrar en todos los tejidos del organismo, mantienen la capacidad de autorenovación pero no conservan la



Co-chairman y ponentes de la Mesa de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. De izquierda a derecha: Dr. Josep Vergés, Dr. Agustín Zapata, Dra. Sol Ruiz, Dr. Francisco Abad, Dr. Lluís Orozco y Dr. Robert Soler.

capacidad de convertirse en cualquier linaje celular. El Dr. Zapata también comentó la dificultad de la investigación con células madre embrionarias, especialmente en lo que se refiere a los aspectos éticos (obtención de estas células a partir de embriones humanos, etc.), y al desconocimiento que todavía existe acerca de los mecanismos y moléculas implicadas en su diferenciación celular, conllevando muy a menudo problemas de inmunogenicidad (rechazo) en los procesos de trasplante y, en algunos casos, de formación de teratomas, tal y cómo se ha observado en experimentos con ratones de laboratorio.

La Mesa continuó con la intervención de la Dra. Sol Ruiz, Jefa de División de Biotecnología y Terapias Avanzadas de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) y Miembro del Comité de Terapias Avanzadas (CAT) de la EMEA (Agencia Europea del Medicamento), quien situó el marco regulatorio de las Terapias Avanzadas a nivel europeo y nacional. La Dra. Sol Ruiz destacó la nueva directiva europea 2009/120/EC que establece un código comunitario para medicamentos de terapia avanzada y que complementa la información contemplada en el Reglamento europeo 1394/2007 acerca de las definiciones y requisitos específicos para los tres tipos de productos englobados dentro de las Terapias Avanzadas: medicamentos de Terapia Celular Somática, medicamentos de Terapia Génica y productos de Ingeniería Tisular.

A continuación, el Dr. Francisco Abad, Farmacólogo Clínico del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, realizó una revisión de los puntos a considerar en las evaluaciones de los ensayos

clínicos por parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs). El Dr. Abad hizo hincapié en las medidas adicionales a tener en cuenta en el caso de los ensayos clínicos con células madre, dada la novedad de estas terapias, su origen, la escasa experiencia en humanos y las altas expectativas de curación que pueden tener los pacientes con patologías sin alternativas efectivas de tratamiento disponibles.

Finalmente, el Dr. Lluís Orozco y el Dr. Robert Soler del Instituto de Terapia Regenerativa Tisular (ITRT) de Barcelona, expusieron el trabajo que llevan realizando desde hace ya más de 5 años en terapia celular en el área músculo-esquelética. Concretamente, explicaron que realizan aplicaciones con células madre adultas de médula ósea con objetivos de regeneración ósea en casos de pseudoartrosis atrófica recalcitrante y osteonecrosis de la cabeza del fémur ya sea en el marco de ensayos clínicos o bajo la fórmula "tratamientos de uso compasivo". Además, ITRT también está llevando a cabo un ensayo clínico, enmarcado en el "Plan de Terapias Avanzadas" impulsado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, con el objetivo de evaluar las posibilidades regenerativas del disco intervertebral lumbar.

La Mesa resultó ser todo un éxito consiguiéndose un elevado número de asistentes y suscitando numerosas preguntas y cuestiones de debate. En la ceremonia de clausura del congreso, el Dr. Adrián Llerena (Presidente de la Organización del Congreso) agradeció públicamente la colaboración de Bioibérica en el congreso, destacando la necesidad de mantener un foro abierto de intercambio de conocimiento alrededor de estas novedosas y prometedoras terapias.

NOTICIAS

Bioibérica entrega tres premios a las mejores comunicaciones en Terapia Celular y Farmacogenética en el XXII Congreso de la SEFC

Bioibérica hizo entrega de 3 premios de 1.000 Euros cada uno a los tres mejores trabajos sobre Terapia Celular y Farmacogenética presentados en el congreso. Los premiados fueron:

- "Pharmacogenetic study of 90 genetic variants in Spanish schizophrenic patients and control population: preliminary results of genotyping array analysis". **Ayuso C et al.** Fundación Jiménez Díaz, Madrid. *Póster.*
- "Clinical and genetic factors relating to acenocoumarol dose". **Borobia AM et al.** Hospital Universitario de la Paz, Madrid. *Comunicación oral.*
- "Taq1A DRD2 polymorphism and sex modulate prolactin secretion after a single dose of risperidone, olanzapine or quetiapine in healthy volunteers". **Abad-Santos F et al.** Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. *Póster.*

El Condroitín Sulfato (CS) pasa a ser fármaco de Valor Intrínseco Elevado (VIE) en la Comunidad Autónoma de Andalucía

La Comunidad Autónoma (CCAA) de Andalucía ha retirado la calificación de fármaco con *Valor Intrínseco No Elevado (VINE)* asignada al CS desde su lanzamiento al mercado en esta comunidad. Debido a las nuevas evidencias de eficacia y seguridad disponibles con CS, se ha recalificado su estatus en el Sistema Sanitario Andaluz, donde el **CS es ahora considerado como fármaco de Valor Intrínseco Elevado (VIE)**. Dicha recalificación permitirá la libre prescripción de CS en toda la CCAA de Andalucía sin ningún tipo de restricción para los clínicos.



Condrosan[®]
Condroitín sulfato



INVESTIGA

- Desde 1975

PRODUCE

- Laboratorio español
1er productor mundial
de Condroitín Sulfato
- Proveedor de la FDA-NIH
para realizar el mayor
estudio mundial sobre
artrosis

COMERCIALIZA

- Presencia en 60 países
- Más de 13 millones
de pacientes tratados
en Europa

Bioibérica Farma
el líder en condroprotección

