

AVANCES TERAPEUTICOS EN LA ARTROSIS

63 CONGRESO DEL «AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY»
(Boston, Massachusetts, EE.UU.,
13-17 de noviembre de 1999)



Vista panorámica de la ciudad de Boston

«Fármacos para el tratamiento de la artrosis»

En el pasado Congreso de la Academia Americana de Reumatología celebrado en Boston, se presentaron los últimos avances en el área de la artrosis (A). Destacamos la ponencia del Prof. Dougados (Hospital Cochin, París) quien hizo un repaso de los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de dicha enfermedad, haciendo hincapié en el papel de moléculas como el condroitín sulfato, el sulfato de glucosamina, el aceite de soja, la diacereína y las tetraciclinas. Durante el congreso se presentaron trabajos sobre sulfato de glucosamina y condroitín sulfato en los que se hacía su eficacia en el tratamiento de la A.

The latest advances in the field of osteoarthritis (OA) were presented in the past congress of the American College of Rheumatology held in Boston. About it, we highlight the presentation from Prof. Dougados (Hospital Cochin, Paris), who reviewed the drugs currently available for the treatment of the aforesaid disease, outlining the role of molecules such as chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, avocado / soybean unsaponifiables, diacerein and tetracyclines. During the congress, various works were presented about glucosamine sulfate and chondroitin sulfate which evidenced its efficacy in the treatment of OA.

(Full article available in English)

El pasado mes de noviembre se celebró en Boston, el 63 Congreso de la prestigiosa Academia Americana de Reumatología. En él se comentaron las nuevas líneas de investigación que se están enfocando en el campo de las enfermedades reumáticas y en especial de la artrosis. Se presentaron muchas ponencias de interés, de entre las que destacamos la del Prof. Maxime Dougados (Francia): «Terapias sistémicas de fármacos para la artrosis». Hasta hace poco, los fármacos disponibles para el tratamiento de la artrosis (A) tenían como único objetivo la disminución del dolor. El mayor conocimiento de la historia y fisiopatología de dicha enfermedad ha permitido una mejor indicación de los fármacos convencionales: AINE y analgésicos. Por otra parte, en especial en Europa, se han desarrollado algunos fármacos antiartrosicos específicos que han demostrado un efecto sintomático beneficioso. Recientes ensayos clínicos sugieren que estos compuestos podrían poseer también un efecto estructural beneficioso.

Para comprender mejor las indicaciones preferentes de los fármacos para la A, los objetivos pueden restringirse a

3: la disminución del dolor, esto es, el efecto analgésico; la disminución de la inflamación, esto es, el efecto antiinflamatorio, y el retraso de la destrucción del cartílago, esto es, el efecto estructural. Así, los siguientes fármacos han sido propuestos para el tratamiento de la artrosis, independientemente de su nivel de actuación: analgésicos; AINE; mio-relajantes; complementos de vitaminas C, D y E; complementos de oligoelementos: selenio, cobre; terapias de estrógenos; extractos de cartílago: condroitín sulfato, sulfato de glucosamina; aceite de soja; diacereína; tetraciclinas.

El nivel de eficacia de los fármacos disponibles para el tratamiento de la artrosis puede definirse según al menos tres criterios:

a) Prevención de la enfermedad: no se dispone de datos que sugieran la prevención de la A para ningún compuesto. Sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado que mujeres que siguen terapia con estrógenos presentan un predominio menor de la enfermedad, lo que sugiere un posible papel terapéutico de los estrógenos en la A. Otros estudios que han analizado la

relación entre A y valores séricos de vitamina D han concluido que valores bajos de vitamina D pueden estar asociados con cambios radiográficos en la A de cadera, caracterizados por un pinzamiento articular.

b) Mejora de los síntomas: varios meta-análisis concluyen que tanto los analgésicos como los AINE mejoran los síntomas de la A con un rápido inicio de su efecto.

Por otra parte, recientes estudios controlados con placebo con otros compuestos han demostrado una alta superioridad al placebo. Este es el caso de condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, diacereína y, en menor grado, el aceite de soja. En comparación con los analgésicos/AINE convencionales, estos compuestos presentan las siguientes características: su efecto es parecido al de AINE/analgésicos; su inicio de acción es más lento; tras suspender el tratamiento existe un efecto persistente de 2 a 8 semanas; no presentan efectos adversos gastrointestinales

c) Retraso de la progresión estructural de la enfermedad: con el estudio de ciertos compuestos se han observado

resultados conflictivos, es decir, una mejora de los síntomas asociada a un deterioro de la estructura del cartílago. La explicación de este potencial efecto pernicioso se cree radica en el hecho de que la disminución del dolor favorece una mayor actividad física lo que contribuye al deterioro del cartílago. Algunos estudios han sugerido un efecto estructural pernicioso del consumo a largo plazo de indometacina. Por el contrario, diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han destacado un posible efecto estructural beneficioso de algunos fármacos. Así, algunos datos *in vitro*, aunque también en modelos animales, sugieren que algunos fármacos antiartrósicos específicos como el sulfato de glucosamina, la diacereína y el aceite de soja podrían prevenir o retrasar el deterioro del cartílago.

En la misma línea de investigación, se presentó el trabajo del grupo de Lippiello (EE.UU.): «Efecto beneficioso de los agentes modificadores de la estructura del cartílago estudiado en cultivos de condrocitos y un modelo de inestabilidad artrósica en conejos» sobre la asociación con condroitín sulfato y sulfato de glucosamina para evaluar su capacidad de retrasar la progresión de las lesiones de cartílago en un modelo de inestabilidad artrósica en conejos.

Se indujo inestabilidad quirúrgica (Hulth) en conejos blancos de Nueva Zelanda de 2-3 kg. En el postoperatorio, los animales fueron expuestos a ejercicio durante 1 hora, 3 veces por semana. Los controles del grupo 1 (12) recibieron una dieta Teklad estándar; los grupos 2 (12), 3 (6) y 4 (6) recibieron dietas complementadas con 2% de Cosamin DS® (asociación de clorhidrato de glucosamina y condroitín sulfato), condroitín sulfato y clorhidrato de glucosamina respectivamente, a dosis terapéuticas. Los animales que recibieron Cosamin DS® no presentaron lesiones graves y experimentaron una reducción sustancial de la extensión de las lesiones moderadas en comparación con los controles ($p < 0,003$). Los animales que recibieron

condroitín sulfato y los que recibieron glucosamina presentaron menos implicaciones tisulares moderadas y graves que los controles pero no en el mismo grado que el grupo Cosamin DS®.

Estudios *in vitro* con condrocitos aislados confirmaron un efecto sinérgico del clorhidrato de glucosamina + condroitín sulfato sobre la estimulación de la síntesis de proteoglicanos ($p < 0,04$). Los datos sugieren que el efecto modificador del curso de la enfermedad de una mezcla de clorhidrato de glucosamina y condroitín sulfato fue sinérgico y superior a cualquiera de los dos agentes en solitario con respecto a la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y el retraso del desarrollo de las lesiones cartilaginosas.

Asimismo, se presentó otro trabajo sobre el sulfato de glucosamina del grupo de Reginster (Bélgica): «El sulfato de glucosamina reduce significativamente la progresión de la artrosis de rodilla: ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 3 años de duración», un estudio diseñado para evaluar los efectos a largo plazo del fármaco sobre la progresión de los cambios estructurales y sintomáticos de la rodilla artrósica. Los dos grupos de 106 pacientes fueron comparables por lo que respecta al grado de la enfermedad y las características demográficas. Los pacientes tratados con placebo presentaron un pinzamiento medio del espacio articular (PEA) de aproximadamente 0,08-0,1 mm/año, mientras que el grupo sulfato de glucosamina no presentó PEA. Al final del tratamiento con placebo hubo un ligero empeoramiento de los síntomas, en comparación con la mejora observada en el grupo sulfato de glucosamina. Se concluye pues que la combinación de efectos modificadores de los síntomas y la estructura sugieren que el sulfato de glucosamina podría ser un posible agente modificador del curso de la enfermedad en la A.

Otro trabajo a destacar es: «Xenotransplante de condrocitos para el tratamiento de defectos articulares locali-

zados: un modelo animal de cerdo a conejo» del grupo del Dr. Blanco (La Coruña). Dicho trabajo explica que el trasplante de condrocitos autólogos cultivados se utiliza en la actualidad para el tratamiento de defectos focales en el cartílago articular. Sin embargo, este tratamiento tiene algunas limitaciones tales como la edad del paciente, pues son necesarias dos intervenciones y no es de utilidad en articulaciones artrósicas.

Por el presente, el autor propone un nuevo enfoque para reparar los defectos del cartílago en rodillas de conejos mediante el implante de condrocitos de cerdo. Se realizaron defectos de 3 mm de diámetro de superficie articular de grosor completo de condilios mediales de conejos adultos de Nueva Zelanda. Se suturó un colgajo de periostio de conejo al cartílago nativo. El medio de cultivo fue inyectado en el defecto de un grupo de conejos (Grupo 1 -control-). En el Grupo II, se transplantaron las suspensiones de condrocito de cerdo con medios de cultivo. Los conejos se sacrificaron al cabo de 1, 6, 12 y 24 semanas.

Se utilizó la escala Mankin para analizar los cambios macroscópicos del cartílago. El estudio microscópico se realizó por H-E, azul de toluidina, safranina-O y detección inmunohistoquímica de colágeno tipo II. Se estudió la presencia de células de cerdo por PCR (gen SLA-I). Se utilizó el test Kruskal-Wallis para cuantificar el rechazo. Las rodillas de los conejos no presentaron artritis inflamatoria. Los estudios histológicos mostraron algunas células inflamatorias en el tejido sinovial del Grupo II. Se sintetizó fibrocartílago como tejido de reparación en el grupo I. Se sintetizó cartílago hialino en el grupo II. En el cartílago nuevo que se produjo en el grupo II se pudo detectar por PCR la presencia de gen de cerdo SLA-I.

El autor concluye que el rechazo no supone un problema en el xenotrasplante de condrocitos en este modelo animal. Los nuevos cartílagos hialinos en las rodillas de conejos contienen ADN de cerdo.