

Osteoartrosis

- etiopatogenia y tratamiento -

Dra. Ana Prodanov
Reumatóloga
Ex Prof. Adjunta de la Cátedra de Reumatología.
Montevideo, Uruguay.



- *Las investigaciones sobre la etiopatogenia de la artrosis, así como el conocimiento de los mecanismos por los cuales actúan los fármacos utilizados en la actualidad, es lo que permite tratar con base sólida a los pacientes que se ven afectados por esta patología.⁽¹⁾*
- *Se destaca que algunos tratamientos que comenzaron a utilizarse sin conocimiento de sus mecanismos de acción, demostraron actuar sobre diversos blancos proinflamatorios y sobre mediadores de degradación articular, por lo que ha cambiado el punto de vista acerca de la aplicación de diversos compuestos en esta entidad.*

Mecanismos etiopatogénicos

Los cambios estructurales observados en la osteoartrosis (OA), que incluyen la erosión del cartílago y en grado variable inflamación de la sinovial, terminan alterando globalmente la articulación. Estos cambios se atribuyen a una compleja red de factores bioquímicos, compuesta por enzimas proteolíticas, que llevan a la degradación de las macromoléculas constituyentes del cartílago.

Otras moléculas como las citoquinas (p.e. IL-1 y TNF- α), producidas por las células mononucleares y por el mismo cartílago, suprarregulan la expresión de genes de metaloproteasas (MMP), enzimas encargadas de la degradación del cartílago articular. Dichas citoquinas, entre otros hechos, interfieren en la síntesis necesaria de matriz extracelular (ECM), para la restauración del cartílago.

A esto se agrega el déficit de producción de antagonistas naturales de la IL-1 (receptor de IL-1), hecho que ha sido demostrado y posiblemente esté vinculado a la producción de óxido nítrico en el cartílago artrósico.

Es así que la neutralización de la suprarregulación de la expresión de genes de MMP por IL-1 y/o TNF- α han hecho desarrollar potenciales terapéuticas en la OA.

Los antagonistas del receptor de IL-1 (IL-1Ra), han sido estudiados como eventuales modificadores de la progresión de la OA.

El importante rol del TNF- α en la OA se comprobó mediante la expresión en el cartílago del receptor p55, principal receptor de esta citoquina. Este tiene la particularidad de hacer susceptible a las células del cartílago a los estímulos que lo degradan. Se conoce también el hecho de que el cartílago en la OA produce más cantidad de TNF- α que el cartílago normal.

Existen, por otra parte, citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10 e IL-13. La IL-4 ha sido estudiada in vitro en la OA y demostró suprimir la síntesis de TNF- α e IL-1 beta de la misma manera que la dexametasona.⁽²⁾

Por lo tanto, estas citoquinas son algunos de los más importantes blancos en estudio, que tienen como objetivo detener la progresión de daño estructural. Las terapias que se dirigen a los genes implicados en la modulación de estas citoquinas centran la investigación en lo que respecta a tratamientos de la osteoartrosis.⁽²⁾

Interesa en el momento actual conocer el rol en la adaptación y sobrevida de los condrocitos sometidos a un medio hipóxico y avascular como ocurre en el cartílago artrósico.

La consecuencia del estudio de los mecanismos básicos moleculares en enfermedades inflama-

torias articulares, como es el caso de la artritis reumatoidea, ya ha tenido consecuencias prácticas en las últimas décadas con el uso racional de agentes derivados de dicha investigación.⁽³⁾ En osteoartritis se continúa abordando esta línea de estudio y se continúan elucidando los mecanismos que darán lugar a tratamientos que modifiquen los hechos generadores de patología y trazar así nuevas directivas en osteoartritis.^(4, 5)

SYSADOA en osteoartritis

Han sido aceptadas y recomendadas desde hace varios años las *drogas sintomáticas de acción lenta en la osteoartritis o SYSADOA* (abreviatura en inglés de *symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis*), existiendo estudios acerca de grados de evidencia para dicha recomendación.⁽⁶⁾

De estas drogas, muchas han sido consideradas como nutraceuticos. Se define un nutraceutico como un producto o subproducto de un componente por lo general alimentario, que provee beneficios terapeuticos o tiene efecto preventivo en el tratamiento de enfermedades.

Contrariamente a los fármacos utilizados como estrategia para combatir el dolor artrósico, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos, las drogas llamadas SYSADOA actúan a largo plazo. Requieren para ser clínicamente eficaces una dosis aplicada regularmente durante varias semanas o meses para constatar el inicio de su acción.

Condroitín sulfato y otros nutraceuticos

Entre estos compuestos, el condroitín sulfato es una recomendación de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) basada en la evidencia (tipo 1A), por lo tanto se considera una estrategia de alto nivel terapeutico.⁽⁷⁾

Es importante destacar que en el caso del condroitín sulfato, existe duración de su efecto terapeutico luego de administrado durante un lapso de tres meses.

Este compuesto, dado que ha demostrado limitar la utilización de AINE, tiene como beneficio la disminución de úlceras gastrointestinales y erosiones y los efectos adversos en la esfera renal, fundamentalmente constatados en adultos mayores.⁽⁷⁾

Las evidencias de eficacia clínica del condroitín sulfato como droga que actúa sobre el dolor, así como la función articular, proviene de estudios

iniciados hace algunos años, randomizados, doble ciego, controlados versus placebo. Estos ensayos demostraron su efecto a nivel de artrosis de rodillas y de manos, mientras que estudios previos habían evaluado y puesto en evidencia su acción beneficiosa a nivel de artrosis de cadera y rodilla.^(8, 9, 10)

Es importante resaltar el concepto de que el condroitín sulfato vía oral ha demostrado su efecto como modificador de la estructura, y por lo tanto de su capacidad de actuar como modificador de la evolución en la OA.⁽¹¹⁾

En cuanto a la dosis, ésta ha sido discutida: actualmente se considera que la administración de 800 mg de condroitín sulfato vía oral tienen aproximadamente el mismo efecto que 1200 mg/día.⁽⁷⁾

El uso secuencial durante tres meses, dos veces en el año ha demostrado proveer igual eficacia que el tratamiento ininterrumpido.

Calidad del condroitín sulfato y actividad terapeutica

Desde que el condroitín sulfato es recomendado por EULAR y se describió su estructura modificadora de la enfermedad, han surgido diversas combinaciones de este compuesto así como diversas preparaciones con diferentes procesos de manufactura. La presencia de contaminantes y otros factores han demostrado ser importantes en lo que respecta a su acción biológica y terapeutica.

Están siendo evaluadas diversas formulaciones y se ha estandarizado la metodología para definir cualidades de pureza, calidad, etc. Las diferentes instituciones de salud de los Estados Unidos han definido pautas para su producción. Como conclusión, deben respetarse los controles actualmente introducidos en cuanto a manufactura para garantizar su eficacia y la ausencia de potenciales efectos adversos.

No es recomendable utilizar condroitín sulfato con algunos nutraceuticos no rigurosamente evaluados, hasta que no se regule estrictamente en la plaza local la pureza de estos compuestos.⁽¹²⁾

Asociación de glucosamina a condroitín sulfato

Ha sido evaluado el efecto de la asociación de glucosamina a condroitín sulfato en la artrosis. Un estudio conocido en el tratamiento de la artrosis de rodilla⁽¹³⁾ comparó ambos compuestos y su utilización por separado. Este ensayo concluyó que la asociación, si bien no mostraba mejoría significativa versus placebo en todos

los estadios evolutivos de la enfermedad, sí lo hacía en los casos de pinzamiento articular grado 2 en la escala de Kellgren y Lawrence. También se observó una tendencia menor a la progresión mediante el uso de estos compuestos comparativamente al grupo placebo. Por lo tanto, sería importante la intervención temprana en esta entidad.

Desde hace una década, existen estudios que evalúan el uso de sulfato de glucosamina sin otra asociación. En revisiones de literatura, metodológicamente válidos, se demostró su superioridad en dolor osteoartrosico.⁽¹⁴⁾ También este efecto fue demostrado versus ibuprofeno, así como con otros nutraceuticos. Existen suficientes estudios a corto plazo, como para afirmar que el sulfato de glucosamina tiene igual eficacia en el tratamiento sintomático de la artrosis que los antiinflamatorios no esteroideos, y también ha mostrado efecto en algunas revisiones sobre los cambios estructurales en artrosis de rodilla.⁽¹⁴⁾

La dosis considerada terapeutica de glucosamina, cuando se administra como monodroga, es de 1500 mg una vez al día o 500 mg cada ocho horas. Asociado a condroitín sulfato debe administrarse a la dosis de 1500 mg diarios.

Colágeno desnaturalizado tipo II

El colágeno desnaturalizado tipo II (UC-II) es un derivado del cartilago de estornón de pollo. El colágeno tipo II es la proteína mayor del cartilago articular y el tratamiento con UC-II se basa en que es un potencial autoantígeno

No sólo el UC-II fue evaluado en la OA, sino también lo fue en artritis reumatoidea.⁽¹⁵⁾ Existen estudios que comparan su efectividad con la combinación de condroitín sulfato-glucosamina. De los antedichos, algunos miden las actividades de la vida diaria y el dolor por diferentes métodos. El UC-II reduce el índice funcional de Lequesne en 20%, comparativamente a 6% hallado en el uso de condroitín sulfato-glucosamina.⁽¹⁶⁾

Los efectos secundarios que se describen son algunos gastrointestinales transitorios. La dosis utilizada del principio activo de 5 a 10 mg diarios.

Diacereína

La diacereína, droga conocida y utilizada en el tratamiento de la artrosis desde hace varios años, ha sido reevaluada en estudios in vivo e in vitro, demostrando efectos importantes sobre citoquinas que promueven la destrucción del

cartilago y sobre otros hechos celulares (inhibición de la apoptosis de los sinoviocitos). Rhein (el metabolito activo de la diacereína) reduce la proliferación de condrocitos y sinoviocitos sin inducir apoptosis.⁽¹⁷⁾

La diacereína ha demostrado reducir los efectos deletéreos de la interleuquina 1 β en la osteoartritis, inhibiendo las enzimas responsables de la degradación del cartilago (metaloproteasas), regulando la activación de la cascada de las kinasas.

Estos hechos demuestran que la droga, además del efecto anticatabólico (cuya consecuencia es mantener la integridad del cartilago), asociaría un efecto antiinflamatorio y antiproliferativo por su acción sobre los sinoviocitos y sobre citoquinas antiinflamatorias.

La citotoxicidad de esta droga ha sido evaluada por diversas metodologías de laboratorio.

Los efectos secundarios dados por la diacereína son conocidos, siendo el más común la diarrea.

La dosis recomendada es de 300 mg diarios por tiempo prolongado.

Insaponificables de soja y palta

Los llamados insaponificables de soja y palta (ASU), de su abreviatura en inglés, han sido reportados como poseedores de un efecto condroprotector dada su capacidad antiinflamatoria y proanabólica sobre los condrocitos articulares.⁽¹⁸⁾

Se trata de un extracto preparado a partir de aceites de soja y palta. Este producto ha sido aprobado en Francia desde hace varios años y actualmente se introdujo en diversos países europeos. Diversos estudios muestran su capacidad antiinflamatoria y su efecto estimulador de la síntesis de proteoglicanos por los condrocitos. Entre estos, cuatro trabajos randomizados, doble ciego controlados por placebo han demostrado efecto sobre los síntomas en la artrosis de rodilla y cadera.⁽¹⁹⁾

Basados en estas evidencias, se recomienda el empleo de ASU durante 3 meses, en un esquema discontinuo. Los metaanálisis de los estudios citados refieren mejoría en los síntomas y en la progresión medida por índices radiológicos (índice de Lequesne). Esta es significativa en la artrosis de rodilla y menor en la artrosis de cadera.⁽²⁰⁾

La identidad de los componentes activos de los ASU permanece desconocida. El mayor de ellos pertenece al grupo de nitrosotioles.

La actividad anabólica fue monitoreada en diversos ensayos mediante la captación de sulfato 35 dentro de los proteoglicanos y la cuantificación de hidroxiprolina y prolina marcadas.

La actividad anti-inflamatoria fue monitorizada midiendo la síntesis inducida por reducción de (IL-1), la síntesis de PGE2 y metaloproteasas.

Todos los ASU fueron igualmente efectivos en la inhibición dosis dependiente de la metaloproteasa 3, (enzima que degrada el cartilago), dependiente de IL-1.

En suma: la suprarregulación de glucosaminoglicanos, síntesis de colágeno y la reducción de IL-1 ejercen en el cartilago actividad condroprotectora.⁽²¹⁾

S-adenosil metionina

La S-adenosil metionina (SAM), fue inicialmente descubierta en Italia en 1952. Luego se hizo popular en Europa y por último en los Estados Unidos.

Es un compuesto fisiológico importante que se encuentra distribuido en los tejidos y fluidos corporales. Se produce de manera endógena a partir de la metionina y el trifosfato de adenosina (ATP). Es un importante dador de grupos

metilo y juega un rol esencial en las reacciones bioquímicas enzimáticas de transmetilación. Esta tiene un rol importante en la biosíntesis de fosfolípidos y por lo tanto en la integridad de las membranas celulares.

En lo que respecta a su acción en la enfermedad y en la artrosis, no está aún bien establecido su mecanismo íntimo, a pesar de conocerse estos mecanismos básicos.

Se describe la reducción del dolor en la osteoartritis y existen evidencias de una reducción en la inflamación.⁽²²⁾ Se ha descrito su acción inhibitoria de la ciclooxigenasa II (COX-2), y estudios in vitro utilizando condrocitos humanos han demostrado incrementar la síntesis de proteoglicanos. Entre los mediadores inflamatorios estudiados, se ha constatado reducción del factor de necrosis tumoral-alfa y expresión de RNA de fibronectina en células sinoviales.⁽²²⁾

Inicialmente, los estudios con SAM usaban la ruta parenteral exclusivamente dada la inestabilidad de la forma oral. Actualmente las formas estables de SAME oral permiten el manejo de artrosis y otras afecciones del aparato locomotor utilizando la dosis de 600 a 1200 mg por día.

Bibliografía

- Malemud CJ, et al. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. *Cell Tissues Organs* 2003;174(1,2):34-38.
- Fernández JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39(1-2):237-246.
- Sfikakis PP. The first decade of Biologic TNF antagonists in Clinical Practice: Lessons Learned, Unresolved Issues and Future Directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010;11:180-210.
- Malemud CJ. Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *Bio Drugs* 2004;18(1):23-35.
- Blom AB, van der Kraan PM, van den Berg WB. Cytokine targeting in osteoarthritis. *Curr Drug Targets* 2007;8(2):283-292.
- Bruyère O, Burtel N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;16(9):165.
- Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;3(3):19-21.
- Zhang M, Doherty B. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis-report a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ECCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;Mar 66:377-388.
- Mazieres B, Hucker M, Zaim M, Garner P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre randomized, double blind, placebo controlled study.
- Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25(2):379-395.
- Bruyère O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007;24(7):573-580.
- Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharmacol* 2009;61:1274-1280.
- Sawitzke AD, Shi H, Finco M, Dunlop D, Bingham CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson CG, Lane NE, Oddis CV, Wolfe F, Lisse J, Furst DE, Reda DJ, Moskowitz RW, Williams HJ, Cledd DO. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine / chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3514-3515.
- Reginster JY, Bruyère O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis.
- Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitchi D, Lorenzo C, Sewell KL, Hafler DA, Weiner HL. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993;261(5129):1669-1670.
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, Bagchi D, Dey DK, Raychaudhuri SP. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009;6(6):312-321.
- Lejendre F, Heuze A, Boukerrouche K, Leclercq A, Bourmediene K, Galera P, Gomagala F, Pujol JP, Ficheux H, Rhein, the metabolite of diacerein reduces the proliferation of osteoarthritic chondrocytes and syniocytes without inducing apoptosis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(2):104-111.
- Lippiello L, Nardo JV, Harlan R, Chiou T. Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5(2):191-197.
- Angerman P. Avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Ugeskr Laeger* 2005;15,167(33):3023-3025.
- Erns E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis. A systematic review. *Clin Rheumatol* 2003;22(4-5):285-288.
- M-Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
- Najm W, Reinsch S, Hoeler F, Tobis JS, Harvelky PW. S- Adenosyl Methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: a double- blind cross-over trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5: 6.