

ARTHROS

Volumen XII - Número 1/2016

Condroitín sulfato en las enfermedades inflamatorias

991969



PERMANER
www.permayer.com

Arthros

DIRECTOR

A. Rodríguez de la Serna

Consultor de Reumatología. Servicio de Reumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

COMITÉ EDITORIAL

Juan Carlos Monllau García

Jefe Clínico de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Enric Cáceres Palou

Jefe de Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Jefe de Servicio de Reumatología
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Federico Navarro Sarabia

Jefe de Servicio de Reumatología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Pere Benito Ruiz

Jefe de Servicio de Reumatología
Hospital del Mar. Barcelona

Francisco Blanco García

Jefe Clínico de Reumatología
Hospital Juan Canalejo. La Coruña

Isidro Villanueva

Investigador Clínico
Universidad de Arizona. Tucson. USA



PERMANYER

www.permanyer.com



© 2016 P. Permanyer

Mallorca, 310 - 08037 Barcelona (Cataluña). España
Tel.: +34 93 207 59 20 Fax: +34 93 457 66 42



Dep. Legal: B-48.655-2004
Ref.: 3019AB161

www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro
Impresión: Comgrafic



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiado, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-30400/2016 - 21/01/2016

Arthros

Sumario

Condrotín sulfato en las enfermedades inflamatorias

Artículo de revisión

Condrotín sulfato en las enfermedades inflamatorias 5

Bibliografía comentada

Proteína de matriz oligomérica de suero de cartílago y desarrollo de osteoartritis de rodilla radiográfica y sintomática: estudio de cohortes basado en una comunidad de mujeres de mediana edad *Biomarkers.* 13

La sobreexpresión del micro-ARN-210 promueve la proliferación de condrocitos y la deposición de matriz extracelular mediante la vía de HIF-3 α en la osteoartritis *Mol Med Rep.* 14

Inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas fotoactivadas en pacientes con osteoartritis de rodilla: estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado *BMC Musculoskelet Disord.* 15

Sistema simple de puntuación y red neural artificial para la predicción del riesgo de osteoartritis de rodilla: estudio transversal *PLoS One.* 17

La inhibición de Notch1 promueve la señalización hedgehog de forma dependiente de HES1 en condrocitos y exacerba la osteoartritis experimental *Ann Rheum Dis.* 18

OA Trial Bank: el metaanálisis de los datos de pacientes individuales de estudios realizados con pacientes con osteoartritis de cadera y de rodilla muestra que los pacientes con dolor grave obtienen un mayor beneficio de los glucocorticoides intraarticulares *Osteoarthritis Cartilage.* 19

Localización del dolor en la osteoartritis de la rodilla medial: patrones y asociaciones con síntomas clínicos autorreferidos *Osteoarthritis Cartilage.* 20

Asociación entre la morfología de la cadera y la prevalencia, gravedad clínica y progresión de la osteoartritis de cadera a lo largo de tres años: valoración de resultados a largo plazo de la cohorte de osteoartritis de cadera y de rodilla *Joint Bone Spine.* 21

¿La medición del volumen del cartílago o la osteoartritis radiográfica basal predicen de forma independiente la pérdida de volumen del cartílago a los 10 años? *BMC Musculoskelet Disord.* 22

Las inyecciones de plasma autólogo condicionado proporcionan un tratamiento seguro y eficaz: ensayo clínico aprobado por la FDA, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo *Am J Sports Med.* 23

Condroitín sulfato en las enfermedades inflamatorias

B. MAGALLARES LÓPEZ

RESUMEN

El condroitín sulfato (CS) es uno de los principales elementos constitutivos del cartílago, confiriéndole sus propiedades mecánicas y elásticas. Una parte de la actividad terapéutica del CS en pacientes artrósicos es debida a su capacidad regeneradora del cartílago, estimulando la síntesis de proteoglicanos y hialuronato. Por otra parte, ejerce una actividad inhibitoria de enzimas proteolíticas, como las colagenasas, metaloproteinasas (MMP), fosfolipasa A2 (PLA-2), etc. Y por último, pero no menos importante, es capaz de ejercer un efecto antiinflamatorio a nivel de los componentes celulares de la articulación.

El CS inhibe los procesos inflamatorios articulares a través de la modulación de la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B), inhibiendo la translocación nuclear de esta proteína, implicada en determinados procesos inflamatorios crónicos, en condrocitos y en la membrana sinovial.

Además, el CS reduce la translocación nuclear del NF- κ B en otras células, como monocitos o macrófagos, permitiendo hipótesis sobre los posibles beneficios en enfermedades sistémicas inflamatorias. En este artículo presentamos las evidencias que tenemos hasta la fecha de los posibles efectos beneficiosos del CS en enfermedades inmunomediadas, como la artritis reumatoide (AR), la psoriasis, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer o el Parkinson, y la aterosclerosis.

Palabras clave: Condroitín sulfato. Inflamación. Factor nuclear- κ B. Inmunomodulación.

INTRODUCCIÓN

El CS es un glicosaminoglicano presente en la matriz extracelular que rodea y da soporte a las células. Abunda especialmente en el cartílago, la piel, los ligamentos, los tendones y el sistema vascular. El monómero de CS es un compuesto disacárido de N-acetilgalactosamina y N-ácido glucurónico. El grupo sulfato se fija en la galactosamina, en las posiciones 4 y 6, lo que explica la existencia de dos isómeros de CS (Fig. 1).

Esta estructura es la que permite al CS ejercer sus funciones mecánicas, confiriendo al cartílago su característica resistencia a la compresión, y las fuertes cargas negativas de los grupos sulfato le dan la propiedad de retención de agua, así como la posibilidad de poder interactuar con un amplio rango de proteínas, como citocinas, lipoproteínas, moléculas de adhesión, etc.

El CS está clasificado como un *symptomatic slow action drugs for osteoarthritis (SYSADOA)* o medicamento sintomático de acción lenta para la artrosis.

Sin embargo, la eficacia de esta familia de fármacos es motivo de controversia. Aunque disponemos de una amplia evidencia clínica, existe una falta de uniformidad en los resultados obtenidos de los estudios, muchas veces debido a un tamaño pequeño de la muestra o al escaso tiempo de administración del fármaco, sobre todo teniendo en cuenta que la artrosis es un proceso lento que puede tardar años en pasar de un estadio inicial, en el que solo se pueden detectar procesos metabólicos, a un estadio más evolucionado, como la artrosis sintomática. Todo ello combinado con el hecho de que el CS presenta un perfil de acción lento, con un descenso progresivo de los síntomas de la artrosis, lo que puede explicar estas inconsistencias¹.

Diversos ensayos clínicos han sido capaces de demostrar los efectos clínicos beneficiosos del CS en la artrosis¹, mostrándose efectivo en la reducción del dolor, mejorando la función articular, previniendo la disminución del espacio articular² e incluso disminuyendo la inflamación articular, junto con un excelente perfil de seguridad³.

Otros estudios clínicos, como el MOVES⁴, con más de 600 pacientes reclutados, han evidenciado una eficacia similar del CS asociado a glucosamina (otro SYSADOA) a la del celecoxib en artrosis de rodilla, probando así su eficacia en el

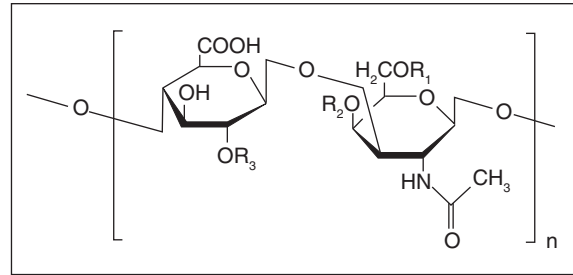


Figura 1. Estructura química de una unidad de cadena de CS.

manejo del dolor asociado a la artrosis. En un artículo reciente que incluía la última revisión de la Cochrane, se concluyó que la eficacia del CS para mitigar el dolor en la artrosis era no solo estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante, teniendo en cuenta además su perfil de tolerabilidad y seguridad⁵.

MECANISMOS DE ACCIÓN

No conocemos todos los mecanismos de acción a través de los cuales el CS produce estos efectos beneficiosos en las articulaciones. Sabemos que un nivel subóptimo del mismo en el cartílago articular predispone a un envejecimiento precoz de este y al desarrollo de artrosis⁶.

Una parte importante de los beneficios del CS proviene de sus funciones condroprotectoras, inmunomoduladoras y antiinflamatorias, que se resumen en la tabla 1.

Los agreganos, junto al hialuronato, son proteoglicanos cuya función consiste en mantener el contenido en colágeno y la hidratación del cartílago articular. Su destrucción mediante enzimas,

Tabla 1. Mecanismos de acción del CS en el cartílago

Función condroprotectora

- Reduce la apoptosis de los condrocitos
- Disminuye la síntesis y la actividad de las agreganasas y metaloproteinasas de la matriz extracelular
- Aumenta la síntesis de proteoglicanos en el cartílago articular

Función inmunomoduladora

- Reduce la transposición nuclear del NF-κB
- Disminuye la producción de IL-1β
- Disminuye la producción de TNF-α

Función antiinflamatoria

- Disminuye la actividad y expresión de NOS-2
- Disminuye la actividad y expresión de COX-2

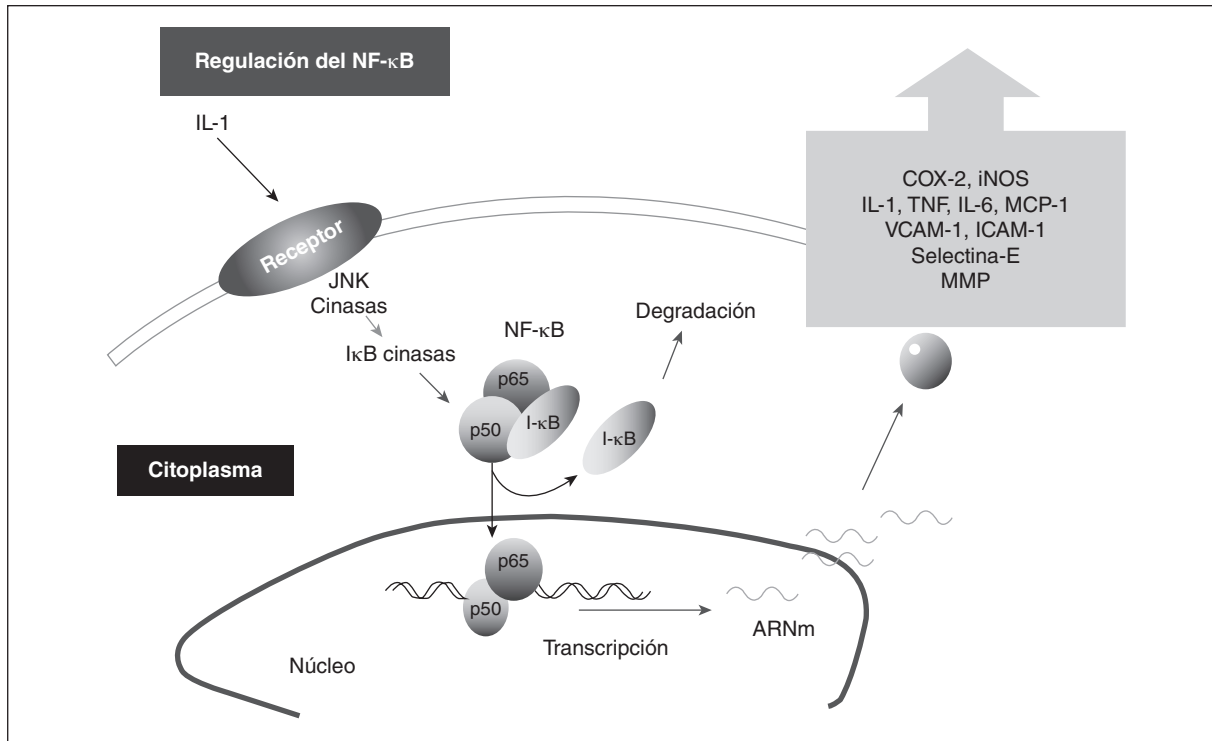


Figura 2. Regulación del NF-κB. La transposición nuclear del NF-κB se puede estimular mediante diversos agentes, entre ellos la propia IL-1, ejerciendo un efecto regulador al alza de sí misma. La transposición nuclear del NF-κB produce un aumento en la transcripción del ARN mensajero, lo que provoca un aumento en la síntesis de citocinas y enzimas proinflamatorias. JNK: c-Jun N-terminal cinasa; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; VCAM-1: molécula de adhesión celular-vascular 1; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular; MMP: metaloproteinasas.

como las agreganasas y las MMP, constituye uno de los principales procesos en el inicio más precoz de la artrosis.

El CS produce una disminución de la actividad de estas enzimas a través de la potenciación de los inhibidores tisulares de proteinasas, siendo especialmente efectivos en la regulación de las *aggrecanase-1α disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs 4* (ADAMTS-4) y 5 (ADAMTS-5)⁶.

Además, estas enzimas pueden ser estimuladas a través de su exposición a la interleucina 1β (IL-1β), pero se ha demostrado en modelos celulares de condrocitos y fibroblastos sinoviales humanos que el CS es capaz de interferir en la estimulación de ADAMTS-4 y ADAMTS-5 mediada por la IL-1β⁶, lo que sugiere un efecto articular protector en los procesos inflamatorios.

El CS posee, además, propiedades inmunomoduladoras, y parte de su efecto terapéutico proviene de su capacidad de reducir la transposición nuclear del NF-κB, lo que provoca un descenso en la producción de interleucinas proinflamatorias, entre

ellas la IL-1β y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), así como la disminución de la expresión y actividad de varias enzimas proinflamatorias, como la óxido nítrico sintasa 2 (NOS-2) o la ciclooxigenasa 2 (COX-2)^{7,8} (Fig. 2).

Esta propiedad de disminuir la transposición nuclear de NF-κB se ha demostrado no solo en células propias de tejidos articulares, como los condrocitos y los fibroblastos, sino también en células circulantes sanguíneas, como monocitos y macrófagos. E incluso, utilizando modelos animales, se ha podido demostrar que el tratamiento con CS reduce la inflamación sistémica medida con niveles de proteína C reactiva (PCR) sérica y de IL-6³.

EL CONDROITÍN SULFATO EN LA ARTROSIS DE INICIO

La fisiopatología de la artrosis sigue siendo controvertida. Uno de los modelos más aceptados en la actualidad de la patogénesis de la artrosis

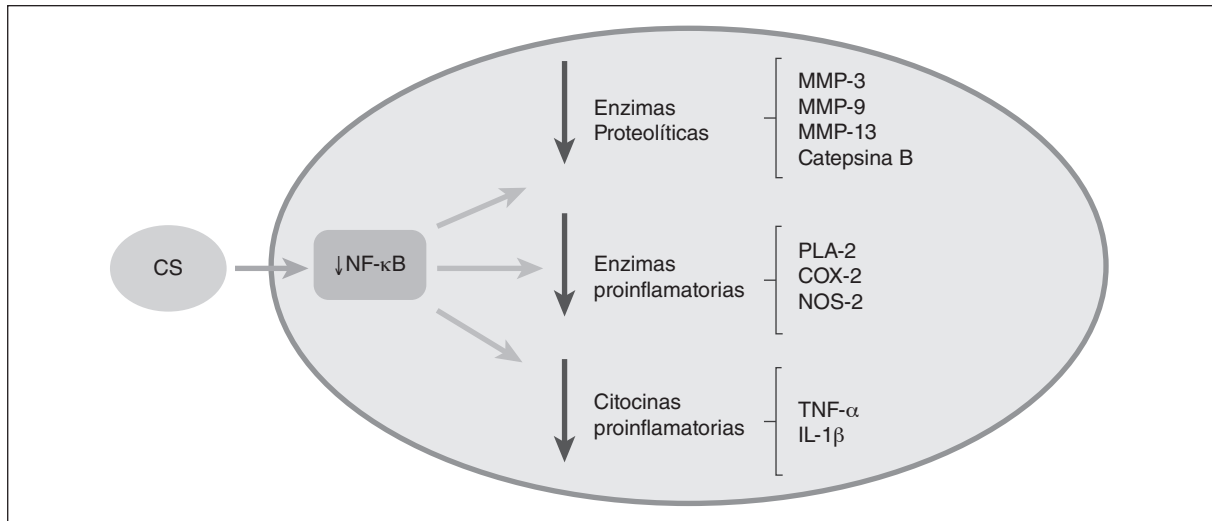


Figura 3. Mecanismos de acción del CS en la articulación artrósica. El CS es capaz de enlentecer la progresión de la degradación articular disminuyendo la acción de enzimas proteolíticas, enzimas proinflamatorias y de las citocinas proinflamatorias, todas ellas agentes iniciadores y perpetuadores de los procesos de degradación articular.

de inicio comienza con factores mecánicos, como los microtraumas de repetición a nivel de tejidos articulares, los cuales provocarían una fragmentación de la matriz extracelular con liberación de fibronectina y otros fragmentos.

Estos fragmentos liberados tendrían la posibilidad de unirse a receptores de membrana de los condrocitos activando el NF- κ B, con la consecuente activación de MMP, IL-1 β y TNF- α , los cuales están directamente relacionados con el desarrollo inicial de la artrosis y con la perpetuación de estados proinflamatorios en artrosis en estadios más avanzados. Asimismo, la IL-1 β también se ha implicado en el aumento de producción de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-17 y la IL-18, así como en el *feedback* positivo del NF- κ B. Todo ello contribuye secundariamente a un estado de mayor degradación del cartílago.

A través de la activación de NF- κ B también se incrementa la expresión de enzimas como la COX-2 y la PLA-2, las cuales producen una liberación de ácido araquidónico y lo catabolizan para generar prostaglandina E₂, uno de los principales responsables del dolor en la articulación artrósica⁹.

Los mecanismos a través de los cuales el CS se muestra efectivo en el tratamiento sintomático de la artrosis parecen relacionados con la inhibición de estos procesos, mediados por la translocación del NF- κ B (Fig. 3).

EL CONDROITÍN SULFATO Y LAS ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

El hecho de que el CS sea efectivo en el manejo de la artrosis por sus efectos inmunomoduladores apoya la hipótesis de que también podría ser beneficioso en otros procesos inflamatorios crónicos.

Se sabe que la activación del NF- κ B está relacionada con la patogénesis de enfermedades como las EII, la AR, la psoriasis, la aterosclerosis, el síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedades neurológicas como el Alzheimer o el Parkinson, la esclerosis múltiple (EM) o la esclerosis lateral amiotrófica. También se ha relacionado con otros procesos como la gastritis o la diabetes tipo 1¹⁰.

Como se ha comentado anteriormente, hay estudios que han demostrado la capacidad del CS para disminuir la activación de NF- κ B en tejidos y células no relacionados con las articulaciones como el hígado o los monocitos circulantes⁹. A continuación, resumiremos otras posibles dianas terapéuticas del CS (Fig. 4).

CONDROITÍN SULFATO Y ARTRITIS

La AR es la enfermedad inflamatoria articular más frecuentemente estudiada. Es una enfermedad sistémica crónica en la que ocurre una activación

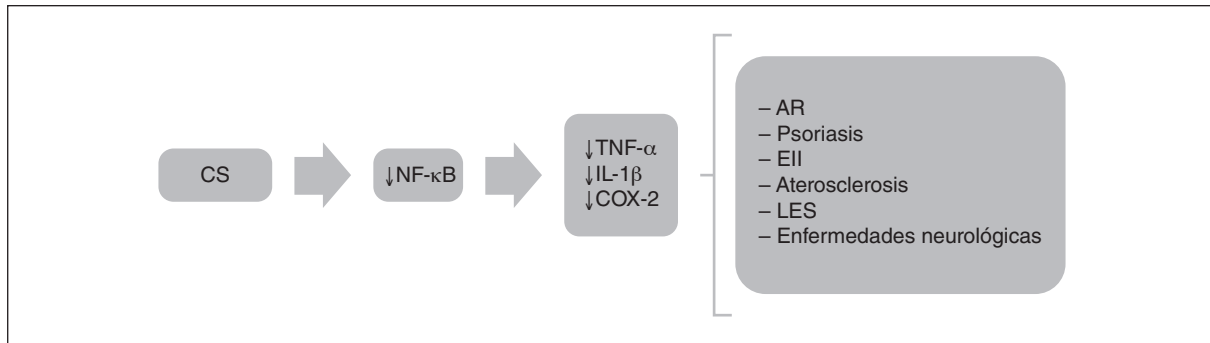


Figura 4. Mecanismos por los cuales el CS, disminuyendo la expresión del NF-κB, puede ser beneficioso en el manejo de distintas enfermedades con base inflamatoria.

de macrófagos y linfocitos B y T, junto a una sobreproducción de citocinas proinflamatorias que perpetúan un estado de inflamación mantenida. Aún hoy en día desconocemos los mecanismos tanto desencadenantes como perpetuadores de la enfermedad. Sin embargo, cada vez más nuestro conocimiento de la enfermedad es mayor, y para ello juegan un papel muy importante los modelos animales en roedores, que reproducen los mecanismos inflamatorios que acontecen en la AR.

En un estudio llevado a cabo en 2010 con un modelo de artritis crónica en conejos se demostró que el CS era capaz de disminuir la expresión de COX-2 y de *chemokine C-C motif ligand 2* (CCL-2), una citocina reclutadora de monocitos, en la membrana sinovial. Asimismo, redujo los cambios histopatológicos con respecto a los conejos a los que también se les había inducido artritis pero no habían sido tratados con CS, descubriendo una menor infiltración de monocitos y macrófagos en la sinovia¹¹.

En otro estudio en un modelo murino, la administración de dosis elevadas de CS se mostró eficaz en la reducción de los *scores* de artritis con respecto a ratones no tratados con CS, demostrando además su capacidad para reducir la concentración plasmática de enzimas proinflamatorias, como la IL-1β y la IL-6, así como en la reducción de niveles plasmáticos de PCR. Los autores de este estudio explican estos resultados por la capacidad del CS de inhibir el NF-κB, el cual actuaría como un mediador intracelular en la activación de los *toll like receptors* (TLR), desencadenando la cascada inflamatoria de la AR¹². Sin embargo, hoy en día seguimos sin estudios en humanos que ratifiquen estos resultados. Se requiere y sería interesante la realización de ensayos clínicos controlados que ratifiquen estos resultados en humanos.

CONDROITÍN SULFATO Y PSORIASIS

El NF-κB parece tener un rol importante en la patogenia de enfermedades dermatológicas como la psoriasis. Su forma activada está presente hasta en el 66% de las lesiones psoriásicas, una expresión mucho mayor comparada con piel sana. Esta sobreexpresión también se ha relacionado con dermatitis alérgicas de contacto, incontinencia pigmentaria e incluso la enfermedad de Lyme^{9,10}.

En el caso de la psoriasis, en un estudio hospitalario caso-control realizado con 519 pacientes con psoriasis vulgar y 541 controles sanos, en el que se genotiparon polimorfismos de NF-κB1, se detectó una asociación del polimorfismo *wild-type* de NF-κB1 con un mayor riesgo de psoriasis vulgar. De manera que las mutaciones de este gen reducían la actividad de NF-κB1 y la incidencia de psoriasis¹³.

Con estos hallazgos presentes, cabe pensar que una terapia capaz de disminuir la expresión de NF-κB podría ser eficaz en el control de los síntomas de la psoriasis. En este sentido, tenemos los datos de un estudio abierto no controlado en el que se incluyeron 11 pacientes con artrosis sintomática de rodilla y psoriasis vulgar de moderada a grave resistente a tratamiento convencional. A estos pacientes se les administró CS en dosis de 800 mg/24 h durante dos meses. Al inicio y final del estudio se biopsiaron las lesiones. Todos los pacientes menos uno presentaron una mejoría en la inflamación, enrojecimiento, descamación y prurito de las lesiones. A nivel histopatológico se encontró, además, una disminución del grosor epidérmico, una reducción en el número de queratinocitos y disminución de la actividad inflamatoria¹⁴. Estos resultados, junto a una base fisiopatológica compatible, sugieren

que el CS podría ser un agente eficaz en el manejo de la psoriasis vulgar.

EL CONDROITÍN SULFATO EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias del aparato digestivo de causa desconocida. Su etiopatogenia está relacionada con una disregulación del sistema inmune. La activación del NF- κ B es uno de los mecanismos claves en la inflamación de la mucosa intestinal, así como en la producción excesiva de IL-1 β y de TNF- α . Se ha observado un aumento de la expresión de NF- κ B en biopsias intestinales de pacientes con enfermedad de Crohn¹⁵.

Por lo tanto, una terapia bloqueadora de la activación de NF- κ B se postularía como eficaz para el control de estas enfermedades. Ya tenemos datos preliminares en este sentido, en un modelo murino de colitis inducida por dextrán sulfato sódico se demostró que el CS disminuía las deposiciones con sangre y mejoraba las erosiones intestinales más eficazmente que la mesalazina¹⁶. En otro estudio similar, en el que se utilizó glucosamina, también se mostró efectiva en inhibir la translocación nuclear del NF- κ B y en la mejoría de los síntomas asociados a la inflamación intestinal¹⁷. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la administración de CS en EII podría ser beneficiosa en humanos, aunque para corroborar esta hipótesis se precisa la realización de estudios clínicos.

EL CONDROITÍN SULFATO EN EL SISTEMA NERVIOSO

El CS también ha demostrado ejercer un efecto antioxidante, inmunomodulador y neuroprotector a nivel de tejido neuronal. Incluso se están proponiendo nuevos estudios para evaluar su papel en la reparación neurológica y sus posibles mecanismos neuroprotectores.

Se ha hipotetizado que parte de estos efectos beneficiosos los podría llevar a cabo a través de la disminución de la activación del NF- κ B a nivel de tejido neuronal, produciendo así una disminución en los niveles de TNF- α , IL-1 β e IL-6 asociados a esta molécula, ya que cada vez más se postulan como agentes predisponentes o iniciadores de

enfermedades neurológicas consideradas como neurodegenerativas, entre ellas Parkinson y Alzheimer o incluso la EM¹. De hecho, estudios epidemiológicos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos pueden tener un efecto protector frente a la enfermedad de Alzheimer⁹. En esta enfermedad se producen depósitos de amiloide β cuya acumulación produciría un estado de inflamación crónica por medio de la activación del NF- κ B, entre otros mecanismos.

Además de reducir la expresión del NF- κ B, el CS podría ser beneficioso a nivel del sistema nervioso central (SNC) por su capacidad de modular la actividad de la microglía, especialmente su componente di-6 disacárido, del cual se han estudiado específicamente sus funciones neuroprotectoras, confiriendo a la microglía un papel antiinflamatorio y de fagocitosis en procesos agudos y crónicos. Además, estudios de modelos murinos más recientes proponen que otro mecanismo neuroprotector del CS consistiría en la supresión de la activación de la caspasa 3 y la fosforilación de señales intracelulares^{1,9}.

El CS, además, reduce la producción de radicales libres, lo que produce un efecto antioxidante que se ha probado beneficioso en las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer.

Se ha probado en modelos murinos que tanto la administración endovenosa como la oral de CS penetra la barrera hematoencefálica, pudiendo ejercer su efecto en el SNC.

En otras enfermedades autoinmunes del sistema nervioso, como la EM, también se ha probado un papel clave de la activación del NF- κ B que, junto con otros mecanismos, activarían una respuesta celular mediada por linfocitos T y que podrían ser los precipitantes de nuevos brotes. En un modelo murino el CS se mostró eficaz disminuyendo la respuesta Th2¹⁸.

La capacidad del CS de inhibir esta respuesta, junto con su acción inhibitoria de COX-2 y PLA-2, lo cual previene y reduce la gravedad de nuevos brotes, convierten al CS en un candidato de peso para nuevos estudios de EM en humanos.

EL CONDROITÍN SULFATO Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

A día de hoy, no existen estudios en humanos ni en modelos animales que relacionen el CS con

una posible aplicación en el manejo del lupus eritematoso sistémico (LES). Indirectamente sabemos que los TLR, de la misma manera que se ha descrito previamente en relación a la AR, son un mecanismo fundamental en el inicio de la actividad inflamatoria en el LES, y que estos TLR precisarían de la activación del NF- κ B para poder ejercer su función. Hoy en día se discute que ciertos polimorfismos de NF- κ B podrían asociarse a enfermedades inmunológicas como el LES¹⁹. Se postula que a través de la inhibición de este factor el CS podría tener un rol en el tratamiento del LES.

EL CONDROITÍN SULFATO EN LA ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis es otra posible diana terapéutica para el CS. En estudios basados en modelos animales con conejos, elegidos por su perfil lipídico similar al de los humanos, el CS ha demostrado reducir el grosor de la íntima media y la infiltración neointimal de macrófagos. Se postula que el CS es capaz de producir estos efectos, de nuevo, mediante la inhibición de la transposición nuclear del NF- κ B, inhibiendo así la expresión de CCL-2, COX-2, enzimas degradadoras de la matriz extracelular a nivel vascular, como la MMP-2 o la MMP-9, y disminuyendo la activación de los monocitos³.

Hay una fuerte evidencia de que la progresión de la aterosclerosis y sus eventos cardiovasculares asociados están íntimamente relacionados con la inflamación. Estas citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la disrupción de la circulación micro- y macrovascular⁹.

En el caso de la aterosclerosis precoz asociada a AR estos mecanismos inmunomoduladores del CS a nivel vascular podrían ser mucho más relevantes, debido a una sobreexposición a las citocinas proinflamatorias propias de la enfermedad que acelera el proceso vasculopático³.

El papel de la administración de CS en pacientes con aterosclerosis se estudió en un ensayo clínico con 60 pacientes con enfermedad coronaria a los que se les administró 10 g de CS durante 3 meses seguidos de dosis de 1,5 o 3 mg diarios hasta 30 meses. Se usó un grupo de control con otros 60 pacientes con enfermedad coronaria de las mismas características. Al final de este periodo

Tabla 2. Enfermedades inmunomediadas con evidencia de un efecto beneficioso del CS en su manejo

- AR
 - Psoriasis
 - EII
 - Aterosclerosis
 - Enfermedades neurológicas: Alzheimer, Parkinson, EM
-

se encontró una menor tasa de eventos coronarios en los pacientes que tomaban CS frente a los que no tomaban (3 en el grupo de CS frente a 21 en el grupo de control). El estudio se prolongó durante 6 años, con administración de 0,75 o 1,5 g diarios de CS en el grupo de tratamiento. Al final de los 6 años, 6 de los pacientes en tratamiento con CS (10%) presentaron un evento cardíaco, con fallecimiento de 4 de ellos, frente a 42 controles (70%) con eventos cardíacos, de los cuales 14 fallecieron. Cabe destacar que en este estudio no se encontraron efectos adversos del tratamiento ni alteraciones analíticas en los pacientes que lo tomaron durante 6 años²⁰.

Por otro lado, se postula, además, que una parte del efecto condroprotector del CS a nivel del cartílago articular y del hueso subcondral es mediante la prevención de cambios vasculares relacionados con la aterosclerosis que provocarían una disminución en la llegada de nutrientes al hueso subcondral, produciendo isquemia ósea con muerte de osteocitos, aumento de catabolismo a nivel del cartílago, etc., todo ello comprometiendo la capacidad tanto del cartílago como del hueso subcondral de absorber los impactos mecánicos, predisponiendo a artrosis³.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el CS es un fármaco con un gran perfil de seguridad que se ha mostrado efectivo en los distintos estudios tanto en la disminución de inflamación local como en la disminución de marcadores inflamatorios. Hoy en día no se dispone de evidencia suficiente como para indicarlo en todos los pacientes con enfermedades con un sustrato etiopatogénico inflamatorio, si bien, teniendo en cuenta toda la información disponible hasta la fecha, sería muy interesante iniciar ensayos clínicos para estudiar estas posibilidades (Tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Egea J, García AG, Verges J, Montell E, López MG. Antioxidant, antiinflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S24-7.
2. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S14-18.
3. Martínez-Calatrava MJ, Largo R, Herrero-Beaumont G. Improvement of experimental accelerated atherosclerosis by chondroitin sulphate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S12-6.
4. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al.; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44.
5. García A, Gandía L. Condroitín sulfato, artrosis y prótesis articular. *Arthros*. 2015;11(2):5-15.
6. Imada K, Oka H, Kawasaki D, Miura N, Sato T, Ito A. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(3):410-4.
7. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1303.
8. Álvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, Calvo E, Egido J, Herrero-Beaumont G. Differential anticatabolic profile of glucosamine sulfate versus other anti-osteoarthritic drugs on human osteoarthritic chondrocytes and synovial fibroblast in culture. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:S153.
9. du Souich P, García AG, Vergés J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8A):1451-63.
10. Vallières M, du Souich P. Modulation of inflammation by chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S1-6.
11. Largo R, Roman-Blas JA, Moreno-Rubio J, et al. Chondroitin sulfate improves synovitis in rabbits with chronic antigen-induced arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 1:S17-23.
12. Bauerova K, Ponist S, Kuncirova V, Mihalova D, Paulovicova E, Volpi N. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1373-9.
13. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, et al. Differential expression of phosphorylated NF-kappaB/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF-kappaB in response to treatment with etanercept. *J Invest Dermatol*. 2005;124(6):1275-83.
14. Verges J, Montell E, Herrero M, et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: a serendipitous finding. *Dermatol Online J*. 2005;11(1):31.
15. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;42(4):477-84.
16. Hori Y, Hoshino J, Yamazaki C, et al. Effects of chondroitin sulfate on colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *Jpn J Pharmacol*. 2001;85(2):155-60.
17. Yomogida S, Kojima Y, Tsutsumi-Ishii Y, et al. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Int J Mol Med*. 2008;22(3):317-23.
18. Theoharides TC, Kempuraj D, Kourelis T, et al. Human mast cells stimulate activated T cells: implications for multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1144:74-82.
19. Zubair A, Frieri M. NF-κB and systemic lupus erythematosus: examining the link. *J Nephrol*. 2013;26(6):953-9.
20. Morrison LM. Response of ischemic heart disease to chondroitin sulfate-A. *J Am Geriatr Soc*. 1969;17(10):913-23.

Bibliografía comentada

POR EL DR. VICENÇ TORRENTE SEGARRA
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL HOSPITALET-MOISÈS BROGGI
BARCELONA

Serum cartilage oligomeric matrix protein and development of radiographic and painful knee osteoarthritis. A community-based cohort of middle-aged women

Proteína de matriz oligomérica de suero de cartílago y desarrollo de osteoartritis de rodilla radiográfica y sintomática: estudio de cohortes basado en una comunidad de mujeres de mediana edad

Kluzek S, Bay-Jensen AC, Judge A, et al.

Biomarkers. 2015;20(8):557-64

Objetivos: Se evaluó el valor predictivo de los niveles de proteína de matriz oligomérica de suero de cartílago a lo largo de 20 años en el desarrollo de osteoartritis radiográfica (RKOA) y dolorosa o sintomática de rodilla (KOA) en una cohorte longitudinal de mujeres de mediana edad.

Métodos: 593 mujeres inicialmente sin KOA, iniciaron radiografías de rodilla cada cinco años durante 20 años, y se les preguntó sobre el dolor de rodilla un mes antes de cada valoración. Se usó un modelo de regresión logística de medidas repetidas; los resultados fueron registrados a los 5, los 10, los 15 y los 20 años de seguimiento.

Resultados: El cuartil superior de *serum cartilage oligomeric matrix protein* (sCOMP) se asoció con un riesgo aumentado de RKOA con una odds ratio global de 1,97 (intervalo de confianza 95%: 1,33-2,91) a lo largo de 20 años, en comparación con el cuartil inferior de sCOMP. La asociación de KOA dolorosa fue similar y también independiente, pero solo cuando se compararon el tercero y el cuarto cuartil de sCOMP.

Conclusiones: Este estudio demuestra que los niveles de sCOMP son predictivos de cambios estructurales y de la incidencia de KOA dolorosa, independientemente de la edad y el índice de masa corporal.

Comentario: En este estudio se muestra lo que podría considerarse un posible marcador de progresión o de presencia de OA de rodilla. Mediante la detección de material derivado de la matriz del cartílago, se podría intuir qué pacientes presentan riesgo de experimentar dolor articular a raíz de la presencia de una OA de rodilla radiológica. Estos datos podrían permitir realizar un mejor seguimiento y evaluación de los pacientes con OA de rodilla, así como planificar mejor su terapia farmacológica y física.

Overexpression of microRNA-210 promotes chondrocyte proliferation and extracellular matrix deposition by targeting HIF-3 α in osteoarthritis

La sobreexpresión del micro-ARN-210 promueve la proliferación de condrocitos y la deposición de matriz extracelular mediante la vía de HIF-3 α en la osteoartritis

Li Z, Meng D, Li G, Xu J, Tian K, Li Y

Mol Med Rep. 2016. [Epub ahead of print]

Objetivos: El presente estudio pretende determinar el efecto del micro-ARN-210 (miR-210) en la osteoartritis (OA).

Métodos: Se determinaron los niveles de expresión del miR-210 del colágeno tipo I y tipo X (COL1A1 y COL10A1) y de la metaloproteinasas 13 de la matriz (MMP13) en OA y en condrocitos normales usando la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa cuantitativa. Los condrocitos de la OA fueron tratados con un precursor de miARN para el miR-210 y con un control negativo. Tras 3, 7, 14 y 21 días se valoraron los niveles de expresión del miR-210 y se determinó la proliferación de condrocitos de la OA usando un ensayo XTT. Se analizaron los niveles de proteína Ki67 y del factor inducible por hipoxia (HIF-3 α) mediante *western blotting*. Tras 21 días, se analizaron los niveles de mRNA y los niveles de proteínas COL1A1, COL10A1 y MMP13.

Resultados: El presente estudio demostró que los niveles de expresión de miR-210 y COL1A1 eran menores en los condrocitos de la OA que en los normales y los niveles de expresión de

COL10A1 y MMP13 eran mayores en los condrocitos de la OA que en los normales. La sobreexpresión de miR-210 promovió significativamente la proliferación de condrocitos de la OA e indujo la expresión de proteína Ki-67. Además, la sobreexpresión de miR-210 incrementó de forma clara la expresión de COL1A1, pero disminuyó los niveles de expresión de COL10A1 y MMP13. Un ensayo indicador de luciferasa confirmó la interacción directa entre miR-210 e HIF-3 α . El miR-210 no alteró la expresión del mRNA del HIF-3 α , pero suprimió la expresión proteica del HIF-3 α . Adicionalmente, la bajada de HIF-3 α promovió de forma significativa la proliferación de condrocitos de la OA, incrementó los niveles de mRNA de COL1A1 y disminuyó los niveles de mRNA de COL10A1 y MMP13.

Conclusiones: Los resultados del presente estudio sugieren que el miR-210 podría ser un regulador negativo de la progresión de la OA, que incrementa la proliferación de condrocitos e impulsa la deposición de matriz extracelular apuntando directamente al HIF-3 α .

Comentario: En este trabajo se sugiere el potencial efecto inhibitor o frenador de la progresión de la OA de una molécula como miR-210. Este tipo de estudios permiten interpretar qué moléculas pueden ser diana de futuras terapias, incluso con un potencial efecto anabolizante en el cartílago, algo que hasta la fecha todavía no se ha conseguido mediante la terapia sistémica. Está por definir si estos hallazgos podrían ser parte de un mecanismo etiopatogénico, o bien una consecuencia del mismo, en modelos *in vivo*.

Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study

Inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas fotoactivadas en pacientes con osteoartritis de rodilla: estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado

Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D

BMC Musculoskelet Disord. 2016;17(1):67

Objetivos: Las mejoras en los síntomas de la osteoartritis (OA) de rodilla con plasma rico en plaquetas (PRP) se han atribuido a su habilidad para modificar los procesos inflamatorios intraarticulares. La fotoactivación de la sangre periférica también mejora los mediadores inflamatorios asociados con la OA. No obstante, el combinado de PRP fotoactivado (PA-PRP) no ha sido investigado. Este estudio piloto valoró la factibilidad, la seguridad y los cambios sintomáticos y funcionales que seguían a las inyecciones de PA-PRP, en comparación con ácido hialurónico (HA), en pacientes con OA de rodilla.

Métodos: Se incluyeron 37 pacientes con OA de rodilla en este estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado que se llevó a cabo en una clínica de medicina del deporte. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir tres inyecciones de PA-PRP o de HA. Los pacientes y el médico encargado de los pinchazos desconocían cuál era el grupo asignado. Los resultados incluyeron lo siguiente: datos de inscripción y seguridad, escala visual analógica (EVA) de 100 mm, puntuación de resultados de OA de rodilla (KOOS), calidad de vida de la rodilla (KQoL), distancia máxima de salto y número de flexiones de rodilla en 30 s a las 4 y a las 12 semanas.

Resultados: Un total de 23 pacientes (62%) cumplieron los criterios de inclusión: 12 (32%) fueron aleatorizados al grupo PA-PRP y 11 (30%), al grupo HA. Dos participantes no completaron la intervención y otros dos abandonaron tras la primera evaluación. Dos participantes del grupo PA-PRP refirieron dolor leve e hinchazón durante el periodo de inyección. El grupo PA-PRP demostró mejoras significativas en la EVA ($p < 0,01$; ETA: 0,686), KOOS ($p < 0,05$; ETA: 0,624), KQoL física ($p < 0,05$; ETA: 0,706) y en las subescalas emocionales KQoL ($p < 0,05$; ETA: 0,715) a las 4 y a las 12 semanas. El grupo PA-PRP también mejoró significativamente el salto ($p < 0,05$; ETA: 0,799) y las flexiones de rodilla ($p < 0,01$; ETA: 0,756). El grupo HA solo mostró mejoras en la subescala funcional KOOS ($p < 0,01$; ETA: 0,602) a las 4 o las 12 semanas. Tras controlar los valores de referencia, no hubo diferencias significativas entre grupos en ningún momento del estudio.

Conclusiones: Este estudio proporciona suficiente evidencia de la viabilidad y seguridad de las inyecciones de PA-PRP en personas con OA de la rodilla como para sugerir la necesidad de realizar un ensayo clínico con mayor tamaño muestral. Los resultados preliminares también sugieren la

mejora con PA-PRP de la percepción subjetiva del dolor, de los síntomas y de la funcionalidad de las extremidades inferiores, aunque no se encontraron diferencias

significativas entre los grupos evaluados. El PRP activado mediante luz puede proporcionar un nuevo tratamiento seguro y eficaz para la OA de rodilla.

Comentario: Cada vez es mayor y más numerosa la evidencia científica del uso de PRP en la OA de rodilla. Este trabajo apoya este concepto, si bien la adición de la fotoactivación no aporta mayores beneficios. Se puede intuir, por la experiencia previa de otros grupos y publicaciones, que el PRP parece una alternativa eficaz y segura al tratamiento conservador médico de la OA de rodilla, por otro lado bien escaso en la actualidad.

Simple scoring system and artificial neural network for knee osteoarthritis risk prediction: a cross-sectional study

Sistema simple de puntuación y red neural artificial para la predicción del riesgo de osteoartritis de rodilla: estudio transversal

Yoo TK, Kim DW, Choi SB, Oh E, Park JS

PLoS One. 2016;11(2):e0148724

Objetivos: La osteoartritis (OA) de rodilla es la enfermedad articular más frecuente en adultos en todo el mundo. Como los tratamientos para la OA avanzada son limitados, los clínicos afrontan un reto significativo al identificar de forma apropiada y en el momento adecuado a los pacientes en riesgo de sufrir OA. Así pues, se desarrolla un sistema de autopuntuación y un modelo de red neural artificial (ANN) mejorada para la OA radiográfica de rodilla.

Métodos: Se utilizaron los datos del *Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys* (KNHANES V-1) para desarrollar un sistema de puntuación y una ANN para la OA radiográfica de rodilla. Se usó un análisis de regresión logística para determinar los predictores del sistema de puntuación. La ANN, que se construyó usando 1.777 participantes, fue validada internamente en 888 participantes en el KNHANES V-1. Los predictores del sistema de puntuación fueron seleccionados como entradas en la ANN. Se llevó a cabo una validación externa usando 4.731 participantes de la Iniciativa Osteoartritis (OAI). Se calculó el área bajo la curva (AUC) para las características de

funcionamiento del receptor con el fin de comparar los modelos de predicción.

Resultados: El sistema de puntuación y la ANN fueron construidos usando predictores independientes que incluían sexo, edad, índice de masa corporal, nivel de estudios, hipertensión, actividad física moderada y dolor de rodilla. En la validación interna, tanto el sistema de puntuación como la ANN predijeron la OA radiográfica de rodilla (AUC: 0,73 vs. 0,81; $p < 0,001$) y la OA sintomática de rodilla (AUC: 0,88 vs. 0,94; $p < 0,001$) con una buena capacidad discriminatoria. En la validación externa, tanto el sistema de puntuación como la ANN mostraron una baja capacidad discriminatoria en la predicción de la OA radiográfica de rodilla (AUC: 0,62 vs. 0,67; $p < 0,001$) y la OA sintomática de rodilla (AUC: 0,70 vs. 0,76; $p < 0,001$).

Conclusiones: El sistema de autopuntuación podría ser útil para identificar a los adultos en riesgo elevado de sufrir OA radiográfica de rodilla. La ejecución del sistema de puntuación es mejorado de forma significativa por la ANN. Se proporciona una calculadora ANN para predecir el riesgo de OA de rodilla.

Comentario: En toda enfermedad crónica con importantes secuelas a medio y largo plazo es importante el diagnóstico precoz. Como ocurre con enfermedades como la osteoporosis, por ejemplo, en muchas ocasiones la OA se detecta en etapas avanzadas. Este tipo de iniciativas, mediante herramientas simples y al alcance de cualquiera, permitirían establecer cuál es la población potencial en riesgo que debería ser asesorada correctamente por el médico de atención primaria y ser evaluada de forma especializada, en caso de diagnosticarse la enfermedad articular reumatológica, para poder intervenir en etapas más precoces de la enfermedad.

Inhibition of Notch1 promotes hedgehog signalling in a HES1-dependent manner in chondrocytes and exacerbates experimental osteoarthritis

La inhibición de Notch1 promueve la señalización hedgehog de forma dependiente de HES1 en condrocitos y exacerba la osteoartritis experimental

Lin NY, Distler A, Beyer C, et al.

Ann Rheum Dis. 2016. [Epub ahead of print]

Objetivos: Recientemente se ha mostrado que los ligandos y receptores Notch se expresan de forma diferenciada en la osteoartritis (OA). Se pretende elucidar el papel funcional de la señalización Notch en la OA usando ratones transgénicos Notch1 (Notch1 AS).

Métodos: Se analizó la señalización Notch y hedgehog usando PCR en tiempo real e inmunohistoquímica. Se usaron ratones Notch1 AS como modelo de señalización Notch dañada *in vivo*. Se indujo OA experimental mediante la desestabilización del menisco medial. La extensión de la destrucción de cartílago y la formación de osteofitos se analizaron con la tinción de o-safranina con la consiguiente valoración mediante los *scores* de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) y de Mankin y mediante μ CT *scanning*. La tinción de colágeno X se usó como marcador de hipertrofia de condrocitos. El papel del dificultador/facilitador de corte 1 (Hes-1) se investigó con experimentos de recorte y sobreexpresión.

Resultados: La señalización Notch se activó en humanos y ratones con OA con expresión

incrementada de Jagged1 y Notch1, y con una acumulación del dominio intracelular Notch1 y una transcripción aumentada de Hes-1. Los ratones Notch1 AS mostraron una OA exacerbada con aumento del *score* OARSI, formación de osteofitos y aumento de la densidad de la placa ósea subcondral, del colágeno X, de la expresión de osteocalcina y niveles elevados de mRNA de *Epas1* y *ADAM-TS5*. La inhibición de la ruta Notch indujo la activación de la señalización hedgehog con la inducción de *Gli-1* y *Gli-2* y el aumento de la transcripción de los genes objetivo de hedgehog. Los efectos reguladores de la señalización Notch en la expresión de *Gli* fueron mimetizados por Hes-1.

Conclusiones: La inhibición de la señalización Notch activa la señalización hedgehog, aumenta la hipertrofia de condrocitos y exacerba la OA experimental, incluyendo la formación de osteofitos. Estos datos sugieren que la activación de la ruta Notch podría limitar la señalización aberrante hedgehog en la OA.

Comentario: En este trabajo se ofrece una nueva vía de activación de la cascada fisiopatológica que favorecería la aparición de la OA en un modelo experimental. De nuevo, una posible diana terapéutica se abriría ante estos hallazgos, si se comprobaran en modelos animales y humanos *in vivo*. Las posibilidades de inhibición de alguna de las vías presentadas supondrían una nueva esperanza para el tratamiento futuro de los pacientes con OA.

The OA Trial Bank: Meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids

OA Trial Bank: el metaanálisis de los datos de pacientes individuales de estudios realizados con pacientes con osteoartritis de cadera y de rodilla muestra que los pacientes con dolor grave obtienen un mayor beneficio de los glucocorticoides intraarticulares

Van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, et al.

Osteoarthritis Cartilage. 2016. [Epub ahead of print]

Objetivos: Evaluar la eficacia de los corticoides intraarticulares en la osteoartritis (OA) de cadera o de rodilla en subgrupos específicos de pacientes con dolor grave y signos inflamatorios usando datos individuales de estudios ya existentes.

Métodos: Se seleccionaron de la literatura estudios aleatorizados publicados entre 1995 y junio de 2012, que incluyeran una o más preparaciones de glucocorticoides intraarticulares en pacientes con OA de rodilla o de cadera. Los datos individuales de pacientes obtenidos de los estudios originales incluían las características del paciente y de la enfermedad y los resultados medidos. El resultado primario fue la gravedad del dolor con seguimiento a corto plazo (hasta cuatro semanas). Los factores de subgrupos valorados incluyeron dolor grave (> 70 puntos en una escala de 0 a 100) y signos de inflamación (dicotomizados en presentes o ausentes) al principio. Se aplicó un análisis de regresión multinivel para estimar la magnitud

de los efectos en los subgrupos de individuos anidados para cada estudio.

Resultados: Se incluyeron 7 de los 43 ensayos clínicos aleatorizados (n = 620). Los pacientes con dolor grave al principio presentaron una mejora significativa del dolor a corto plazo, pero no a medio y largo plazo, al compararlos con aquellos que tenían un dolor menos grave al principio (diferencia media: 13,91; intervalo de confianza 95%: 1,50-26,31), al recibir corticoides intraarticulares versus placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las interacciones entre los signos inflamatorios y la inyección de corticoides versus placebo en los puntos de seguimiento.

Conclusiones: Este metaanálisis *Individual Patient Data* (IPD) demuestra que los pacientes con dolor grave de rodilla al principio obtienen mayor beneficio de la inyección intraarticular de corticoides a corto plazo que aquellos con dolor menos grave al principio.

Comentario: El debate del beneficio de las infiltraciones de corticoides intraarticulares como tratamiento sintomático de la OA es amplio y controvertido. Se realizan en la práctica general, pero no rutinariamente, a pesar de que existen datos que avalan su eficacia, en parte debido a los posibles efectos no deseados a largo plazo y por la posible corta duración de los resultados. Mediante esta revisión, se puede sugerir que los pacientes que mayor beneficio pueden obtener de este tratamiento son aquellos con una importante presencia de dolor articular y que hay que evitar plantearlos en cualquier etapa de la OA, excepto en los casos muy sintomáticos.

Location of knee pain in medial knee osteoarthritis: Patterns and associations with self-reported clinical symptoms

Localización del dolor en la osteoartritis de la rodilla medial: patrones y asociaciones con síntomas clínicos autorreferidos

Van Ginckel A, Bennell KL, Campbell PK, Wrigley TV, Hunter DJ, Hinman RS

Osteoarthritis Cartilage. 2016. [Epub ahead of print]

Objetivos: Documentar la localización del dolor en la osteoartritis (OA) medial tibiofemoral usando el mapa fotográfico del dolor de rodilla (PKPM) y comparar la gravedad del dolor, la naturaleza y cualidades de los síntomas de tipo neuropático, la disfunción física y la presencia de síntomas en otras localizaciones sobre los patrones de dolor más frecuentes.

Métodos: Se analizaron los datos basales de 164 participantes con OA tibiofemoral medial que participaron en un ensayo clínico controlado y aleatorizado. Los participantes rellenaron el PKPM indicando todas las zonas con dolor relevante de su rodilla más dolorosa. Las zonas de dolor se agruparon en regiones para determinar los patrones de dolor. Se cuantificaron los síntomas usando escalas de puntuación numérica de gravedad del dolor, el *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), el *Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain* (ICOAP) y el cuestionario Pain DETECT. Los síntomas en otras articulaciones se registraron como presentes o ausentes.

Resultados: Las zonas de dolor reportadas con más frecuencia fueron la línea medial articular (n = 123; 75%), el tendón patelar (n = 62; 38%) y la rodilla posterior (n = 61; 37%). Los patrones de dolor más frecuentes fueron los siguientes: difuso (41%), medial aislado (16%), medial anterior (12%) y medial posterior (11%). El WOMAC y el Pain DETECT fueron mayores en el dolor difuso que en el patrón anteromedial. Las puntuaciones medias del cuestionario Pain DETECT fueron mayores en el dolor difuso y en el medial posterior que en el dolor anteromedial.

Conclusiones: Solo el 16% de la cohorte señaló dolor medial aislado; el dolor difuso fue el más común. Los pacientes con dolor difuso refirieron un dolor más grave y una mayor disfunción física que aquellos con dolor anteromedial. La prevalencia de síntomas de un posible dolor de tipo neuropático tuvo tendencia a ser más frecuente en los patrones difusos y posteromediales comparados con el anteromedial.

Comentario: Este trabajo ayuda a entender qué tipo de dolor pueden tener los pacientes con OA en las distintas áreas de la rodilla. Una anamnesis y una exploración correctas permiten definir si se está ante un dolor típico asociado a la OA; la localización del dolor puede estar dando señales de otras posibles lesiones coexistentes. Estudios clínicos como este recuerdan la necesidad de evaluar siempre cualquier dolor de nueva aparición en pacientes con OA de rodilla pero también con cualquier otra enfermedad que curse con dolor articular.

Association between hip morphology and prevalence, clinical severity and progression of hip osteoarthritis over 3 years: The knee and hip osteoarthritis long-term assessment cohort results

Asociación entre la morfología de la cadera y la prevalencia, gravedad clínica y progresión de la osteoartritis de cadera a lo largo de tres años: valoración de resultados a largo plazo de la cohorte de osteoartritis de cadera y de rodilla

Bouyer B, Mazieres B, Guillemin F, et al.

Joint Bone Spine. 2016. [Epub ahead of print]

Objetivos: Valorar los efectos de la variación de la morfología de la cadera en la prevalencia, gravedad y progresión de la osteoartritis (OA) de cadera.

Métodos: De 2007 a 2009 se llevó a cabo un estudio con 242 pacientes de entre 40 y 75 años con OA de miembro inferior, como parte de un estudio de cohortes poblacionales en Francia. Se hicieron radiografías convencionales al inicio del estudio y a los tres años. La progresión de la OA se evaluó con el score de Kellgren-Lawrence y la gravedad clínica, mediante los *scores* de la escala visual analógica (EVA) para el dolor, registrada anualmente. Se usaron cinco medidas para describir la morfología de la cadera: ángulo del borde central, índice acetabular, ángulo central vertical anterior, profundidad acetabular y ángulo femoral.

Resultados: De las 484 caderas estudiadas, 205 (42%) mostraron OA al inicio y 16 (11 derechas y 5 izquierdas) fueron sometidas a reemplazo por prótesis durante el seguimiento. La *acetabular index* (AI) fue la medida morfológica más consistente y fuertemente asociada con la OA radiográfica al inicio (*odds ratio* [OR]: 1,05; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,01-1,08 por cada grado de cambio en el ángulo), la gravedad clínica (coeficiente de relación con EVA durante tres años: 0,15; $p = 0,004$), la progresión radiológica (OR: 1,05; IC 95%: 1,00-1,10 por grado) y el recambio articular (*hazard ratio*: 1,18; IC 95%: 1,07-1,29 por grado).

Conclusiones: La oblicuidad acetabular y especialmente el índice acetabular están fuertemente relacionados –y probablemente de forma causal– con la existencia, gravedad y progresión de la OA de cadera.

Comentario: En este trabajo se presentan datos sobre la morfología de la OA posterior de cadera que presentan determinadas caderas. Si bien la OA se puede considerar un proceso idiopático, es posible que las pequeñas varianzas o desviaciones angulares que pueden pasar desapercibidas en una visión global deban ser medidas de cara a poder intuir o predecir qué pacientes podrían desarrollar OA en el futuro. De ser así, algunas de las OA cuyo origen causal todavía no se comprende podrían ser explicadas por ligeras desalineaciones.

Does cartilage volume measurement or radiographic osteoarthritis at baseline independently predict ten-year cartilage volume loss?

¿La medición del volumen del cartílago o la osteoartritis radiográfica basal predicen de forma independiente la pérdida de volumen del cartílago a los 10 años?

McBride A, Khan HI, Aitken D, et al.

BMC Musculoskelet Disord. 2016;17(1):54

Objetivos: Examinar si el volumen del cartílago medido con resonancia magnética (RM) y la osteoartritis (OA) radiográfica al inicio predicen la pérdida de volumen del cartílago a lo largo de 10 años, independientemente el uno del otro y de otras enfermedades estructurales.

Métodos: Se estudiaron 219 participantes (edad media: 45 años [26-61]; 57% mujeres) al inicio y a los 10 años. Aproximadamente la mitad eran descendientes adultos de sujetos sometidos a un recambio de rodilla por OA; el resto fueron controles seleccionados aleatoriamente. Se valoraron el estrechamiento del espacio articular (JSN) y los osteofitos mediante radiografías; el volumen del cartílago (tibiofemoral), los defectos del cartílago, las lesiones de la médula ósea y las lesiones/extrusiones del menisco se valoraron con una RM.

Resultados: La media absoluta y el porcentaje por año de pérdida de volumen del cartílago fueron, respectivamente, de 1.284 mm³ y del 1,91% en el compartimento medial y de 1.007 mm³ y

del 1,38% en el compartimento lateral. Un mayor volumen inicial del cartílago se asoció de forma independiente con una mayor pérdida de volumen, tanto en el compartimento medial (β : -300; intervalo de confianza [IC] 95%: -399, -200) como en el lateral (β : -338; IC 95%: -443, -233), y con el porcentaje por año de pérdida en el compartimento lateral (β : -0.15; IC 95%: -0.29, -0.01). Un JSN basal y los osteofitos se asociaron con pérdida de volumen del cartílago en el análisis univariable. No obstante, las asociaciones no persistieron tras el ajuste por otras enfermedades estructurales concomitantes.

Conclusiones: La medida transversal del volumen del cartílago predice de forma independiente la pérdida de cartílago a los 10 años y puede ser usada para identificar a pacientes con capacidad de progresión rápida en estudios clínicos. Por otra parte, el JSN y los osteofitos son un reflejo de otras comorbilidades valoradas en la RM y no predicen de forma independiente la pérdida de volumen del cartílago a los 10 años.

Comentario: Este trabajo muestra la utilidad de la RM como herramienta objetiva para el diagnóstico, control y predicción de pérdida cartilaginosa y de progresión a largo plazo de la OA en pacientes con OA radiológica. Esta medida permitiría intuir qué pacientes sufrirán un mayor deterioro articular y, de forma adicional, cuáles pueden presentar una peor evolución, en los que es necesario incidir e intensificar las medidas terapéuticas (condroitín sulfato, etc.) y físicas (rehabilitación, ejercicio físico), todo ello con una visión inicial, transversal, sin –teóricamente– necesidad de realizar controles periódicos.

Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Las inyecciones de plasma autólogo condicionado proporcionan un tratamiento seguro y eficaz: ensayo clínico aprobado por la FDA, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Smith PA

Am J Sports Med. 2016;44(4):884-91

Objetivos: Las inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP) se han convertido en una opción de tratamiento intrigante para la osteoartritis (OA), especialmente para la de rodilla. A pesar del gran número de citaciones relacionadas con el PRP, hay una falta de evidencia de alto nivel que sea comparable, específica de cohortes, con dosis controladas con un protocolo de inyecciones controlado y doble ciego. El objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y eficacia de un PRP autólogo, condicionado y pobre en leucocitos (ACP) para el tratamiento de la OA de rodilla mediante un estudio de factibilidad regulado por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Métodos: De acuerdo con el protocolo de la FDA, la selección de pacientes se basó en criterios estrictos de inclusión/exclusión; se cribaron 114 pacientes y finalmente se incluyeron 30 en el estudio. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir ACP (n = 15) o placebo salino (n = 15) en series de inyecciones cada tres semanas. Se usó el *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) como medida primaria de eficacia. Los pacientes fueron seguidos durante un año.

Resultados: No se refirieron efectos adversos durante la administración de ACP. Además, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los *scores* de WOMAC al principio entre los dos grupos. Aun así, en el grupo ACP, los *scores* de WOMAC a la semana habían disminuido significativamente comparados con los basales, y los *scores* de este grupo se mantuvieron significativamente menores durante toda la duración del estudio. A la conclusión del estudio (12 meses), los sujetos del grupo ACP habían mejorado su WOMAC global un 78% de su puntuación basal, frente al 7% del grupo placebo.

Conclusiones: El ACP es seguro y proporciona beneficios cuantificables en el alivio del dolor y la mejora funcional de los pacientes con OA de rodilla. No se reportaron efectos adversos con la administración de ACP. Transcurrido un año, los *scores* de WOMAC de los sujetos ACP habían mejorado un 78% respecto a los valores basales, mientras que los *scores* del grupo placebo solo tuvieron una mejora del 7%. Otras articulaciones afectadas por la OA también se podrían beneficiar de este tratamiento.

Comentario: Cada vez es mayor la evidencia del uso de PRP para el tratamiento sintomático de la OA, especialmente la de rodilla. Su uso ha sido avalado por experiencias clínicas, y se apoya cada vez más en evidencias científicas, como la de este estudio. Ciertamente, las mejorías pueden llegar a ser mucho mayores a las observadas con placebo y, por lo tanto, al ser un tratamiento altamente seguro, si es realizado por manos experimentadas y siguiendo protocolos estrictos, se presenta como una muy buena alternativa.

