

# Condro protección



Enero 2008

## ESPECIAL

INFLAMACIÓN DE LA MEMBRANA SINOVIAL EN LA ARTROSIS II

# ÍNDICE

EDITORIAL 3

## ARTÍCULO ORIGINAL

• Fisiopatología de la artrosis y la sinovitis

*Roy D. Altman* 4

• Técnicas de imagen en la artrosis

*Garry Gold* 6

• Terapias actuales para el tratamiento de la artrosis y la sinovitis: revisión de datos recientes

*Nora G. Singer* 8

• La inflamación en la artrosis

*Steven B. Abramson* 10

• Actividad antiinflamatoria de condroitín sulfato

*Patrick du Souich* 12

• Revisión clínica de condroitín sulfato en la artrosis

*Daniel Uebelhart* 14

• Efecto de condroitín sulfato sobre la sinovitis

*Marc C. Hochberg* 16

## LITERATURA INTERNACIONAL COMENTADA

• Condroitín sulfato para la artrosis: interpretando evidencias divergentes

17

## EMPRESA

• Bioibérica Farma crea la división de "Nuevas Tecnologías"

18

• Bioibérica Farma concede las primeras becas de investigación Hyalgan® a la condroprotección

19

## CONDROPROTECCIÓN

Edita:



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

## DIRECTOR CIENTÍFICO REVISTA CONDROPROTECCIÓN

Dr. Josep Vergés Milano

Farmacólogo Clínico. Doctor en Medicina y Cirugía UAB. MSc en Farmacología, Universidad de Montreal, Canadá. Profesor de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Nancy, Francia. Profesor Honorario, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

## COMITÉ CIENTÍFICO / SCIENTIFIC COMMITTEE

J. Ardèvol Cuesta (Barcelona, España)

F. J. Blanco García (A Coruña, España)

K. D. Brandt (Indiana, EE. UU.)

A. I. Castaño Carou (Santiago de Compostela, España)

J. R. Castillo Ferrando (Sevilla, España)

R. de Felipe Medina (Madrid, España)

A. del Corral Salas (Madrid, España)

R. Cugat Bertomeu (Barcelona, España)

M. Doherty (Nottingham, Reino Unido)

M. 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)

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)

J. F. Horga de la Parte (Alicante, España)

F. Jané Carrencà (Barcelona, España)

F. León Vázquez (Madrid, España)

J. R. López Lanza (Cantabria, España)

M<sup>a</sup> 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)

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 Escofet (Barcelona, España)

P. Sánchez García (Madrid, España)

A. Tejedor Varillas (Madrid, España)

J. M<sup>a</sup> Vilarrubias Guillamet (Barcelona, España)

J. M<sup>a</sup> Villalón Alonso (Madrid, España)

J. Zarco Rodríguez (Madrid, España)

## COORDINADORA TÉCNICA

Gemma Martínez Estrada

## REALIZACIÓN EDITORIAL

Custommedia S.L. Tel: 93 419 5152

Depósito legal: B-1400-96

ISSN: 1578-4363

## EDITORIAL

Siguiendo en la línea del primer "Especial inflamación de la membrana sinovial en la artrosis" marcada por el volumen de Condrotección anterior, hemos decidido dedicar también la presente edición a la misma temática. Ello aduce a la importancia que está recibiendo la sinovitis (inflamación de la membrana sinovial) a nivel internacional, por lo que se ha decidido llevar a cabo tres simposios en los principales congresos internacionales en el área de la reumatología y la artrosis.

Dicha estrategia se inició durante el mes de junio con la celebración del simposio sobre condroitín sulfato y sinovitis dentro del marco del congreso EULAR. En el último semestre, se han realizado sendos simposios al respecto en el congreso de la Academia Americana de Reumatología (ACR), celebrado del 6 al 11 de noviembre en Boston, Massachusetts, EE.UU. y en el congreso de la Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis (OARSI), celebrado en Fort Lauderdale, Miami, EE.UU. del 6 al 8 de diciembre.

En el presente número, resumimos las presentaciones más destacadas de ambos eventos.

Dentro del simposio: "Artrosis y sinovitis: el vínculo entre patogénesis, detección y tratamiento" presentado en el congreso ACR, destacamos las presentaciones del Prof. R. Altman (Universidad de California, EE.UU.) quien realizó una introducción a la fisiopatología de la artrosis y la sinovitis; Prof. G. Gold (Universidad de Stanford, California, EE.UU.) quien describió las principales técnicas de imagen que se utilizan actualmente en la artrosis; y la Dra. N. Singer (University Hospitals Case Medical Center, Beachwood, Ohio, EE.UU.) que realizó una revisión de las terapias actuales para el tratamiento de la artrosis y la sinovitis.

A su vez, del simposio: "El papel de la sinovitis en la fisiopatología de la artrosis: nuevos efectos de condroitín sulfato" celebrado en el congreso OARSI, destacamos las presentaciones del Prof. S. Abramson (Universidad de Nueva York, EE.UU.) quien explicó la inflamación en la artrosis; Prof. P. du Souich (Universidad de Montréal, Québec, Canadá) que describió la

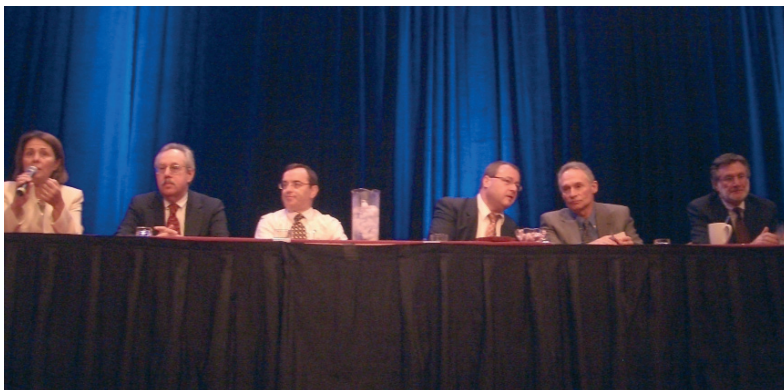
actividad antiinflamatoria de condroitín sulfato; Dr. D. Uebelhart (Hospital Universitario de Zurich, Suiza) que realizó una revisión clínica de condroitín sulfato en la artrosis y por último el Prof. M. Hochberg (Universidad de Maryland, EE.UU.) quien presentó datos clínicos sobre el efecto de condroitín sulfato sobre la sinovitis.

En nuestra sección de Literatura Internacional comentada, incluimos un resumen del artículo de reciente publicación: "Condroitín sulfato para la artrosis: interpretando evidencias divergentes".

Dentro de nuestra sección de Empresa destacamos la creación de la división de "Nuevas Tecnologías", ideada para avanzar hacia tratamientos futuros más específicos, personalizados y efectivos para cada paciente dentro del área de la condrotección y la salud articular.

Finalmente, en el apartado de Noticias informamos de la concesión de las becas de investigación Hyalgan® a la condrotección.

**Dr. Josep Vergés**  
Director Revista Condrotección



Mesa de ponentes del simposio OARSI (Ft. Lauderdale, Miami, EE.UU.): Dra. Möller, Prof. Hochberg, Dr. Pelletier, Dr. Uebelhart, Prof. Du Souich, Prof. Abramson



Se aceptarán artículos originales completos no publicados y bien documentados de un máximo de dos páginas que sean aprobados por el Director y el Comité Científico de la revista.

Instamos a los autores interesados a que nos envíen para su publicación en la revista:

- Casos clínicos en patología osteoarticular, especialmente artrosis.
- Artículos en investigación básica y clínica en condrotección.
- Artículos sobre farmacoeconomía de la artrosis.

También se aceptarán comentarios, opiniones o consultas sobre la revista, sus artículos o temas relacionados con la condrotección para la sección de Cartas al Director.

Los artículos o cartas deberán remitirse al Director de la revista a la siguiente dirección de correo electrónico: [jverges@bioiberica.com](mailto:jverges@bioiberica.com)

## ARTÍCULO ORIGINAL

# FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS Y LA SINOVITIS



**Roy D. Altman,**  
Reumatólogo, División de  
Reumatología e  
Inmunología, Universidad  
de California,  
Los Ángeles, California,  
Estados Unidos

Aunque las causas de la artrosis (A) todavía no se han elucidado por completo, las presiones biomecánicas que afectan el cartílago articular y el hueso subcondral, los cambios bioquímicos que se suceden en el cartílago y la membrana sinovial, así como los factores genéticos juegan un papel importante en su patogénesis. El dolor, síntoma principal de la A, puede manifestarse de forma directa, a través de la afectación de la cápsula articular, los ligamentos, bursas, hueso subcondral, osteofitos, membrana sinovial, músculo y sistema nervioso central, y de forma indirecta, procedente del cartílago, líquido sinovial y menisco. La inflamación de la membrana sinovial también juega un papel importante en la fisiopatología de la A, incluso cuando la inflamación no constituye el mecanismo principal de la patología. Se concluye que la patología artrósica afecta a las tres principales estructuras de la articulación y se observa inflamación en la membrana sinovial, cartílago articular, hueso y estructuras articulares adyacentes. Ello produce los síntomas y signos habituales de la patología.

Although the causes of osteoarthritis (OA) have not been completely elucidated, the biomechanical pressures exerted upon cartilage and subchondral bone; the biochemical changes taking place in cartilage and synovial membrane; as well as genetic factors, play an important role in its pathogenesis. Pain, the main osteoarthritic sign, can come directly from the alteration of the articular capsule, ligaments, bursae, subchondral bone, osteophytes, synovial membrane, muscle and central nervous system and indirectly, from cartilage, synovial fluid and menisci. The inflammation of synovial membrane also plays an important role in the physiopathology of OA, even when the inflammation does not constitute the main mechanism of the disease. To conclude, the osteoarthritic pathology affects the main 3 structures in the joint and inflammation is observed in synovial membrane, articular cartilage, bone and adjacent articular structures. This effect produces the usual signs and symptoms of the pathology.

La artrosis (A) es la enfermedad reumática más común en Estados Unidos. Los pacientes afectados de A padecen dolor, que a menudo empeora con la actividad y mejora con el descanso, así como rigidez matinal y tumefacción de la articulación tras períodos de inactividad. Aunque las causas de la A todavía no se han elucidado por completo, las presiones biomecánicas que afectan el cartílago articular y el hueso subcondral, los cambios bioquímicos que se suceden en el cartílago y la membrana sinovial, así como los factores genéticos juegan un papel importante en su patogénesis. En la siguiente figura se citan los principales factores de riesgo de A de rodilla (figura 1).

A su vez, también se han identificado los siguientes factores que determinan

la incidencia y progresión de la A de rodilla según grado radiológico. El pri-

Figura 1. **FACTORES DE RIESGO DE LA A DE RODILLA**

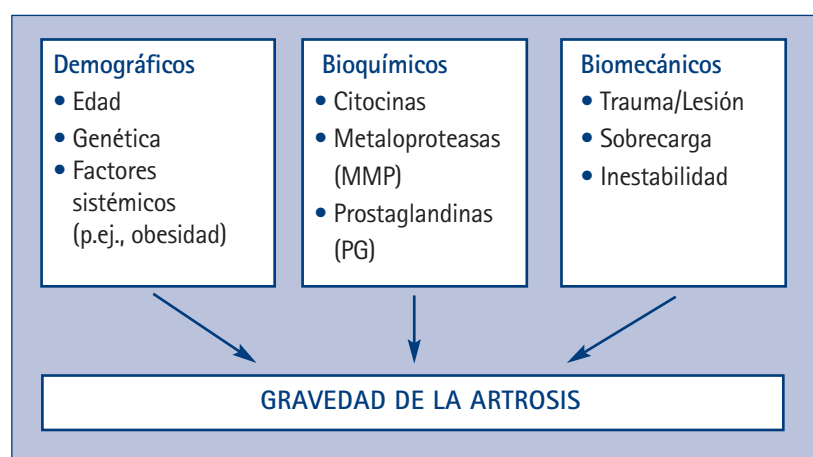
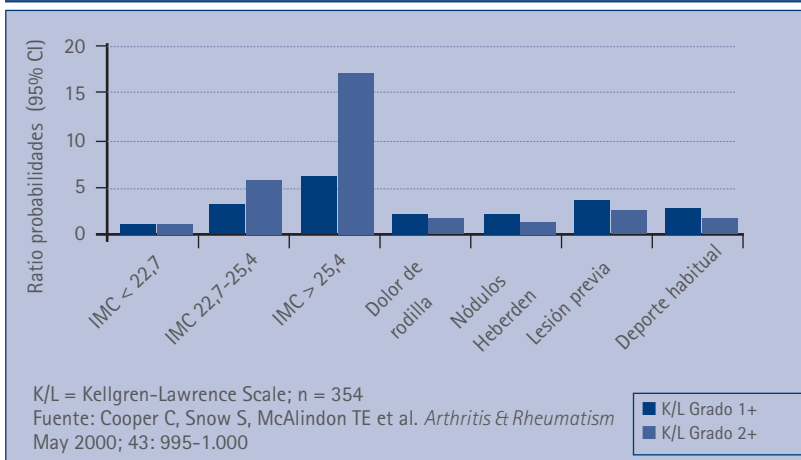


Figura 2. DETERMINANTES DE LA INCIDENCIA DE ARTROSIS DE RODILLA RADIOGRÁFICA



mero es el índice de masa corporal (IMC) que se correlaciona con una mayor incidencia y progresión de la enfermedad a medida que aumenta. En concreto, el IMC > 25,4 es el que más predispone a la A y a su severidad. También para tener en cuenta son el dolor de rodilla, la presencia de nódulos de Heberden, una lesión previa y la práctica de deporte habitual (figura 2).

La erosión del cartílago articular que tiene lugar en la A provoca la alteración del cartílago articular del hueso opuesto que, a su vez, comienza a sufrir el mismo proceso. Así, llega un momento en que los cartílagos pueden llegar a desaparecer y se produce el dolor. Aun sin llegar a esta situación, y a medida que desaparece el cartílago, el hueso reacciona y crece por los lados (osteofitos), produciendo

la deformación de la articulación (figura 3).

El dolor, síntoma principal de la A, puede manifestarse de forma directa, a través de la afectación de la cápsula articular, los ligamentos, bursas, hueso subcondral, osteofitos, membrana sinovial, músculo y sistema nervioso central, y de forma indirecta, procedente del cartílago, líquido sinovial y menisco.

La inflamación de la membrana sinovial también juega un papel importante en la fisiopatología de la A, incluso cuando la inflamación no constituye el mecanismo principal de la patología. La aparición de la sinovitis tras una lesión de rodilla puede derivar en una condropatía patelofemoral progresiva.

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que el tejido sinovial de pacientes con A inicial se caracteriza por infiltración de células mononucleares, así como la producción de citocinas proinflamatorias y mediadores del daño articular (figura 4).

Se han identificado los siguientes marcadores de la enfermedad, en función de la zona afectada:

- **Hueso:** colágeno tipo I: propéptidos N & C (PICP, PINP), proteínas no-colagénicas: osteocalcina, fosfatasa alcalina.
- **Cartílago:** colágeno tipo II: propéptidos N & C (PIICP, PIIANP, PIIBNP) Agrecano: Condroitín sulfato4 (epítomos 846, 3B3, 7D4). Otras proteínas: proteínas tipo quitinasa-3 1 & 2 (YKL40, YKL99).
- **Membrana sinovial:** colágeno tipo I/III: Propéptidos Tipo I/III N (PINP, PIIINP); proteínas no-colagénicas: Ácido hialurónico, YKL-40, proteína oligomérica del cartílago (COMP); Proteasas: MMP-1, 2, 3, 9; Inflamación: Proteína C reactiva (CRP).

En resumen, se concluye que la patología artrósica afecta a las tres principales estructuras de la articulación y se observa inflamación en la membrana sinovial, cartílago articular, hueso y estructuras articulares adyacentes. Ello produce los síntomas y signos habituales de la patología.

Figura 3. ARTICULACIÓN SANA-ARTICULACION ARTRÓSICA

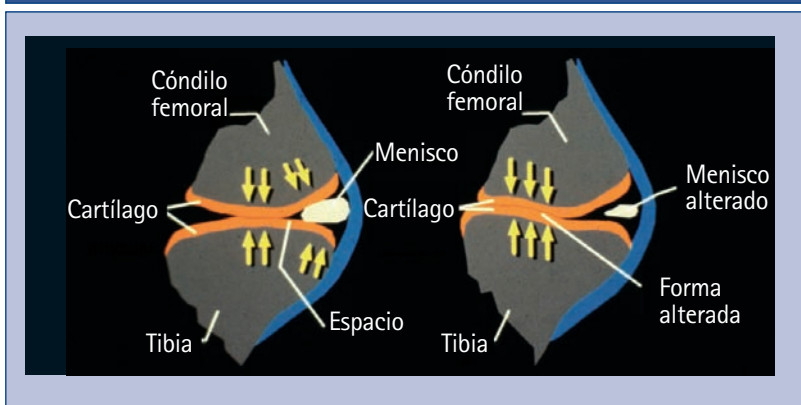


Figura 4. INFLAMACIÓN, LO QUE SABEMOS AHORA

- |                      |                        |
|----------------------|------------------------|
| <b>1900</b>          | <b>2000</b>            |
| • Calor              | • Citocinas            |
| • Rojez              | • Macrófagos           |
| • Hinchazón          | • Prostaglandinas      |
| • Dolor              | • Substancia P         |
| • Pérdida de función | • Óxido nítrico        |
|                      | • Enzimas degradadoras |

## ARTÍCULO ORIGINAL

# TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA ARTROSIS



**Garry Gold,**  
Reumatólogo, Profesor  
Asociado, Departamento  
de Radiología,  
Universidad de Stanford,  
Estados Unidos

El continuo avance en el desarrollo de diferentes técnicas de imagen como la radiografía, la ecografía y la resonancia magnética nuclear auguran un futuro prometedor para mejorar la evaluación de nuevos y existentes tratamientos para la artrosis (A). Cada técnica tiene sus ventajas e inconvenientes, aunque la RMN es la más flexible y la que posee mayor potencial para evaluar los cambios iniciales. La radiografía se ha usado históricamente para la evaluación de la A. Los cambios artrósicos visibles incluyen los osteofitos, reducción del espacio articular y esclerosis subcondral. La ecografía es una técnica de imagen no ionizante que utiliza el reflejo de las ondas de sonido para crear imágenes. Aunque las ondas no penetran en el hueso, puede ser útil para visualizar la inflamación en la artrosis. La RMN aporta imágenes tridimensionales de alta resolución de las principales estructuras articulares tales como el cartílago, la membrana sinovial, el menisco y el hueso subcondral. La RMN es útil para valorar la pérdida de cartílago y los cambios en la inflamación asociada a la A, ya que permite observar el volumen y grosor sinovial.

Continued development of imaging modalities such as x-ray, ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) hold promise to help evaluate new and existing treatments for osteoarthritis (OA). Each imaging method has advantages and drawbacks, with MRI being the most flexible and having the most potential for evaluation of early changes. Radiography or X-ray has been used for quite some time in evaluation of OA. OA changes that are seen include osteophytes, joint space narrowing and subchondral sclerosis. Ultrasound is a non-ionizing method that uses the reflectance of sound waves to create images. Although the ultrasound waves do not penetrate bone, it may be useful for looking at inflammation in OA. MRI provides high resolution 3D images of important joint structures such as cartilage, synovium, meniscus and subchondral bone. MRI is useful to assess cartilage loss over time as well as changes of inflammation associated with OA, as it allows to observe synovial volume and thickening.

Las técnicas de imagen son una herramienta útil para valorar los cambios estructurales que se observan en las articulaciones artrósicas. El continuo avance en el desarrollo de diferentes técnicas de imagen como la radiografía, la ecografía y la resonancia magnética nuclear auguran un futuro prometedor para mejorar la evaluación de nuevos y existentes tratamientos para la artrosis (A). Cada técnica tiene sus ventajas e inconvenientes, aunque la RMN es la más flexible y la que posee mayor potencial para evaluar los cambios iniciales.

La radiografía se ha usado históricamente para la evaluación de la A. Esta modalidad es una técnica de

imagen de proyección bidimensional sensible a los cambios en el hueso. Partes blandas como el cartílago y el menisco no se visualizan mediante radiografía. Los cambios artrósicos visibles incluyen los osteofitos, reducción del espacio articular y esclerosis subcondral (figura 1). Aunque esta modalidad es la más extendida y asequible, es lenta para la detección de cambios en la articulación provocados por la A. Un sistema común de graduación de la A basado en la radiografía es la escala Kellgren-Lawrence.

La ecografía es una técnica de imagen no ionizante y transeccional que utiliza el reflejo de las ondas de sonido para crear imágenes (figura 1).

Aunque las ondas del ultrasonido no penetran en el hueso, puede ser útil para visualizar la inflamación en la artrosis. Los tejidos del alrededor de la rodilla pueden presentar un aumento del riego sanguíneo en la A que puede valorarse utilizando la ecografía Doppler color. Este método ha sido útil para evaluar la artropatía inflamatoria, pero ahora se aplica en la A.

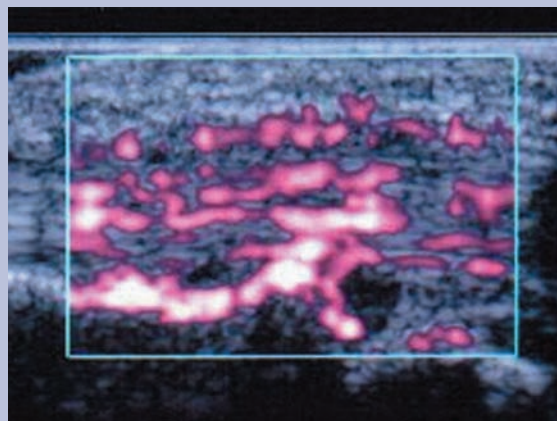
La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen no ionizante, transeccional, que presenta un gran potencial para la evaluación de articulaciones artrósicas. La RMN aporta imágenes tridimensionales de alta resolución de las principales estructuras articulares

## Figura 1. IMÁGENES POR RADIOGRAFÍA Y ECOGRAFÍA

Radiografías anteroposterior y lateral de la rodilla de un paciente artrósico. Se observan osteofitos y esclerosis.



Imagen por ecografía Doppler color que muestra inflamación en los tendones en un paciente con artritis reumatoide.



tales como el cartílago, la membrana sinovial, el menisco y el hueso subcondral.

La RMN es útil para valorar la pérdida de cartílago que se experimenta con el paso del tiempo en la artrosis. Imágenes tridimensionales de alta resolución pueden mostrar pérdida de cartílago en pacientes con A temprana al cabo de uno o dos años. Se examina y segmenta el cartílago y se comparan los cambios de volumen y grosor en el tiempo. La RMN también muestra otros cambios estruc-

tureales en el menisco, hueso y partes blandas de la articulación.

La intensificación de la membrana sinovial utilizando contraste con gadolinio puede mostrar los cambios en la inflamación asociada a la A y permite observar el volumen y grosor sinovial (figura 2). Esta técnica también se utilizaba inicialmente para la valoración de artropatías inflamatorias, pero se estudia en la actualidad en la A, dado el reconocimiento de la importancia de la inflamación en esta patología.

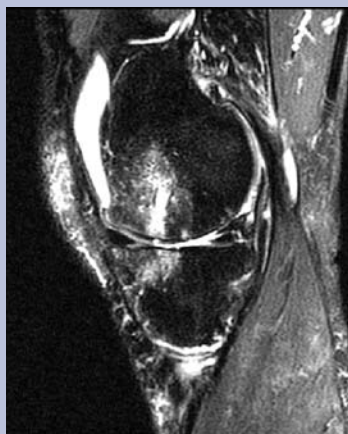
Nuevos mecanismos de contraste para la RMN tienen el potencial de mostrar cambios en la estructura de la matriz del cartílago. La RMN del cartílago con aumento de gadolinio es sensible al contenido de glicosaminoglicanos (GAG) en el cartílago. La RMN sódica también es sensible al contenido de GAG, ya que mide el ión positivo asociado a los GAG en el cartílago. Todas estas técnicas de imagen fisiológicas son prometedoras para la evaluación de los cambios iniciales de la A antes de que tenga lugar la pérdida de cartílago.

## Figura 2. IMÁGENES POR RMN

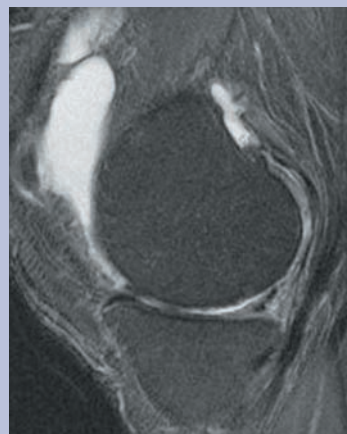
RMN potenciada en densidad protónica.



RMN potenciada en T-2 de la rodilla de un paciente artrósico. Se observa afectación meniscal, de cartílago y edema de médula ósea.

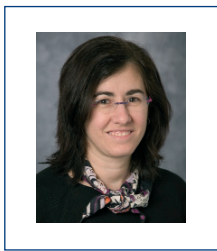


Paciente con A y sinovitis, con importante presencia de derrame.



## ARTÍCULO ORIGINAL

# TERAPIAS ACTUALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS Y LA SINOVITIS: REVISIÓN DE DATOS RECIENTES



**Nora G. Singer,**  
Reumatóloga, Unidad de  
Investigación Clínica en  
Reumatología, University  
Hospitals Case Medical  
Center, Beachwood, Ohio,  
Estados Unidos

De entre las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento del dolor en la artrosis (A), se suele recurrir inicialmente al paracetamol en los casos de dolor leve/moderado, aunque en un reciente meta-análisis se observó que el tamaño del efecto para esta terapia es pequeño. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos y los inhibidores de la COX-2 (coxib) han sido la principal opción de tratamiento durante años hasta que estudios recientes han puesto de manifiesto sus riesgos cardiovasculares. Un reciente meta-análisis ha evidenciado que el riesgo de infarto de miocardio por parte de todos los AINE es superior en los pacientes tratados con indometacina, seguido por sulindac, meloxicam y rofecoxib. El tratamiento intrarticular incluye los corticosteroides y el ácido hialurónico. Entre los fármacos de acción sintomática lenta para la A se encuentran la glucosamina y el condroitín sulfato, que han demostrado ser también efectivos en la reducción del dolor. A su vez, el estudio GAIT sugirió que la glucosamina y el condroitín sulfato en combinación ayudan a aliviar el dolor moderado a severo en pacientes con A de rodilla, con un perfil de seguridad elevado.

Among the available pharmacological options to treat pain in osteoarthritis (OA), acetaminophen is usually the drug of choice for mild / moderate pain, although in a recent meta-analysis it was observed that the effect size for this therapy was small. Non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NS NSAIDs) and COX-2 inhibitors have been the main stay of treatment for many years until the recent data became available emphasizing the cardiovascular risks of selective and NS NSAIDs. A recent meta-analysis showed the risk of all NSAID use for acute myocardial infarction was higher in patients treated with indomethacin, followed by sulindac, meloxicam and rofecoxib. Intra-articular treatment of OA-induced joint pain includes corticosteroid and hyaluronans. Among symptomatic slow acting drugs for OA we find glucosamine and chondroitin sulfate, which have also evidenced efficacy on pain reduction. Also, the GAIT trial suggested that combined use of glucosamine and chondroitin sulfate helps relieve pain in patients with moderate to severe pain in knee OA, with a good safety profile.

**E**l dolor es el síntoma principal de la artrosis (A), para cuyo alivio se dispone de diversos tratamientos. Las opciones no farmacológicas son el primer paso para el tratamiento del dolor artrósico, entre las que encontramos la educación del paciente, pérdida de peso, ejercicio, terapia física, protección articular y modalidades termales.

En cuanto a las opciones farmacológicas, para el alivio del dolor leve, se suele recurrir inicialmente al trata-

miento con paracetamol en los casos de dolor leve/moderado, aunque en un reciente meta-análisis de Zhang et al<sup>1</sup>, el tamaño del efecto para esta terapia fue pequeño.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos y los inhibidores de la COX-2 (coxib) han sido la principal opción de tratamiento durante años hasta que estudios recientes han puesto de manifiesto los riesgos cardiovasculares de todos los AINE.

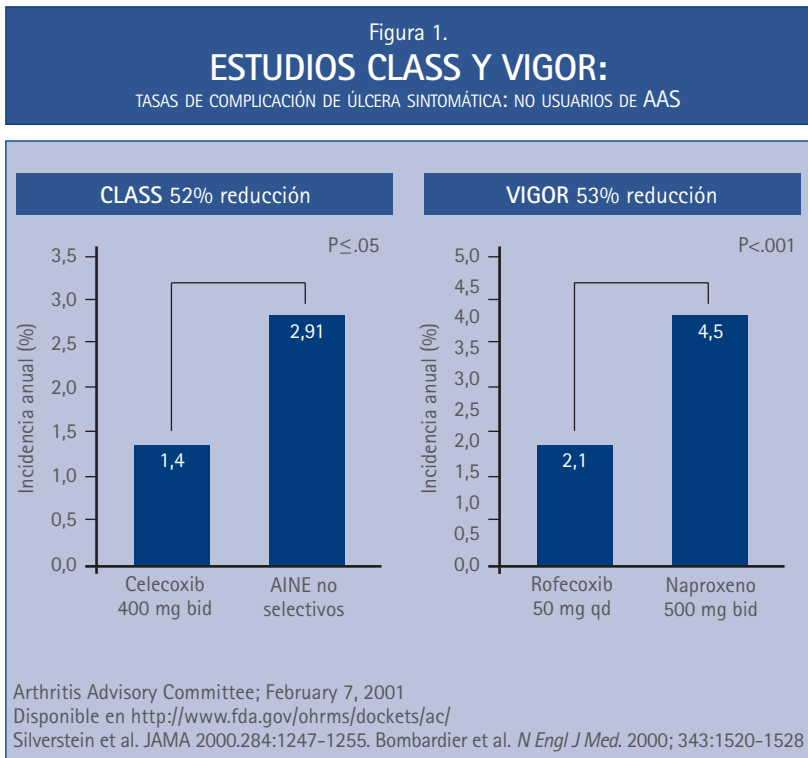
A su vez, también se ha estudiado la seguridad gastrointestinal (GI) de los coxib frente a los AINE convencionales en los estudios VIGOR (rofecoxib)<sup>2</sup> y CLASS (celecoxib)<sup>3</sup> (figura 1).

El estudio VIGOR evidenció la seguridad GI de rofecoxib. No obstante, se observó un aumento del riesgo cardiovascular, pues el riesgo de infarto de miocardio fue superior en el grupo tratado con rofecoxib frente al grupo naproxeno.

En el estudio CLASS, el grupo celecoxib no presentó un aumento de efectos adversos cardiovasculares en comparación con los pacientes tratados con AINE tradicionales. No obstante, se ha determinado que el riesgo relativo de los efectos adversos cardiovasculares de celecoxib es dosis dependiente. La dosis aprobada por la FDA es la de 200 mg diarios. De hecho, dos ensayos clínicos que se iniciaron con celecoxib a las dosis de 400 a 800 mg para la prevención de pólipos tuvieron que interrumpirse debido al aumento de eventos cardiovasculares relacionados con la dosis en los pacientes con celecoxib (figura 2).

Un reciente meta-análisis realizado por Singh et al<sup>4</sup> demostró que el riesgo de infarto de miocardio por parte de todos los AINE era superior en los pacientes tratados con indometacina, seguido por sulindac, meloxicam y rofecoxib.

Debido a los riesgos asociados a los AINE, la utilización de tramadol u opioides ha aumentado en los últimos años. No obstante, aunque los efectos adversos asociados al uso de opioides pueden interferir significativamente con el estatus funcional



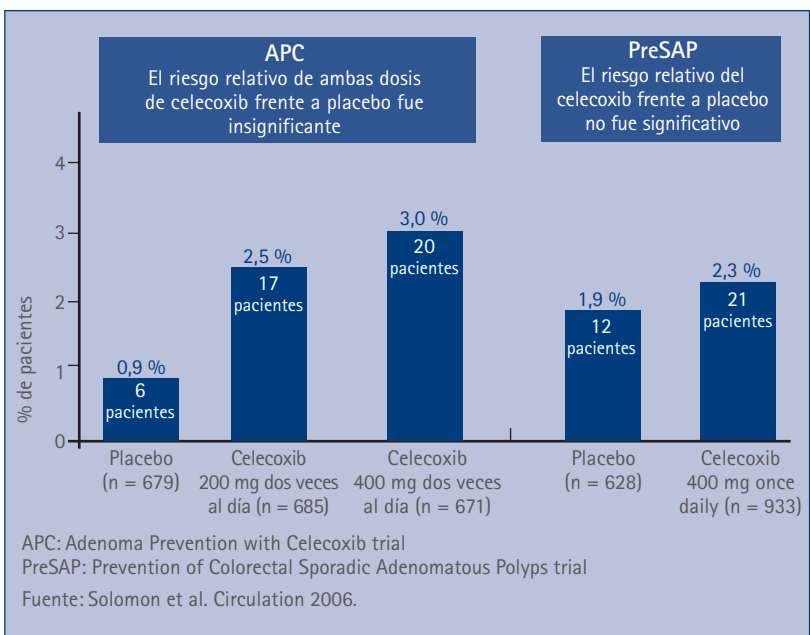
del paciente, su uso sigue en aumento.

El tratamiento intrarticular del dolor artrósico incluye los corticosteroides y el ácido hialurónico (AH). Los corticoides han sido la base del tratamiento intrarticular hasta la aparición del AH. El AH inhibe la migración celular

y la fagocitosis y reduce la prostaglandina E2 (PGE<sup>2</sup>), así como citocinas proinflamatorias.

Entre los fármacos de acción sintomática lenta para la A se encuentran la glucosamina y el condroitín sulfato, que han demostrado ser también efectivos en la reducción del dolor. La glucosamina inhibe la producción de PGE<sup>2</sup> inducida por IL-1 y la liberación de óxido nítrico a cargo de los condrocitos. El condroitín sulfato presenta un efecto antiinflamatorio al disminuir el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y la COX-2. A su vez, el estudio GAIT sugirió que la glucosamina y el condroitín sulfato en combinación ayudan a aliviar el dolor moderado a severo en pacientes con A de rodilla, con un perfil de seguridad elevado.

Figura 2. **RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES CON CELECOXIB**



**BIBLIOGRAFÍA**

- Zhang W, Jones A, Doherty M. Ann Rheum Dis. 2004 Aug;63(8):901-907.
- Bombardier C, et al; VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000. Nov 23;343(21):1520-8.
- Silverstein FE, et al. JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.
- Choudhry NK, Singh JM, Barolet A, Tomlinson GA, Detsky AS. Am J Med 2005 May;118(5):465-74.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# LA INFLAMACIÓN EN LA ARTROSIS



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

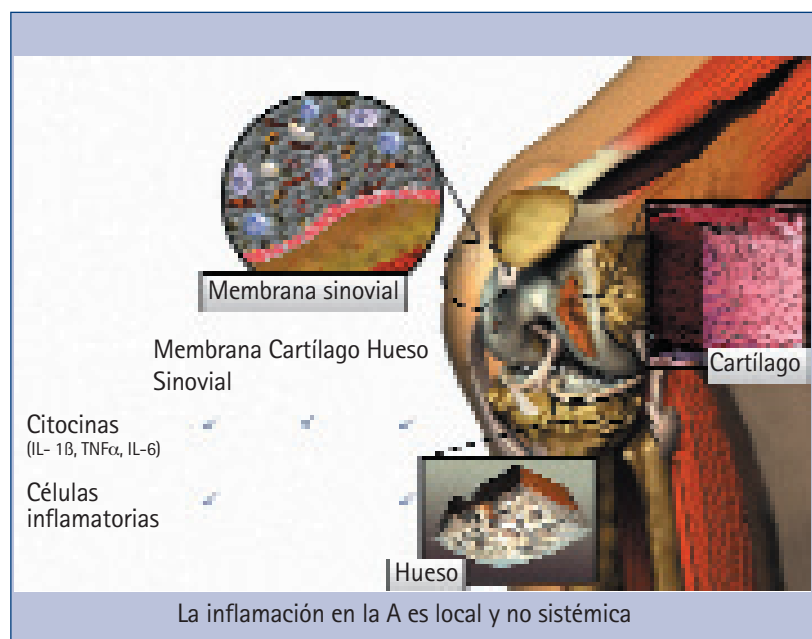
La artrosis (A) afecta no sólo al cartílago, sino a toda la estructura articular, incluyendo principalmente la membrana sinovial y el hueso subcondral. En la membrana sinovial artrósica, los cambios inflamatorios que tienen lugar incluyen la hipertrofia e hiperplasia sinovial con un aumento del número de células de recubrimiento e infiltración de células inflamatorias. 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, los factores moduladores, así como sus principales reguladores, que podrían tener un potencial valor terapéutico para retardar el avance de la patología.

The osteoarthritis (OA) disease process affects not only cartilage, but also the entire joint structure, including mainly synovial membrane, and subchondral bone. In OA synovial membrane, the inflammatory changes that take place include synovial hypertrophy and hyperplasia with an increased number of lining cells and infiltration of inflammatory cells. 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, the modulating factors, as well as the major regulators, which may have potential therapeutic value by specifically and effectively retarding the progression of this disease.

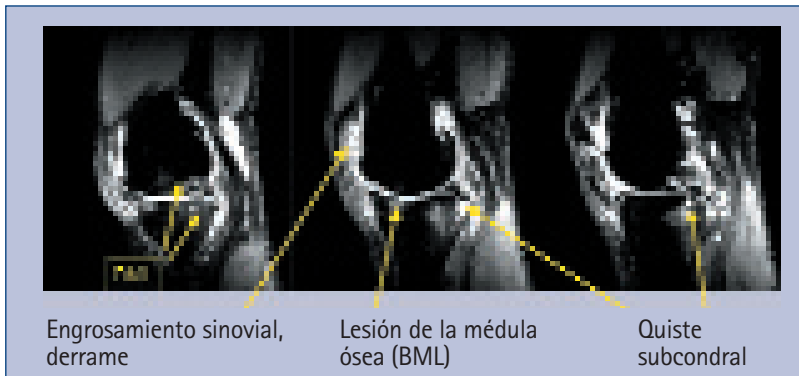
Los cambios estructurales que tienen lugar en la artrosis (A) se deben a una combinación de factores mecánicos y biomecánicos. El proceso de la enfermedad afecta no sólo al cartílago, sino a toda la estructura de la articulación, incluyendo la membrana sinovial, el hueso subcondral, ligamentos y músculos periarticulares. En la membrana sinovial artrósica, los cambios inflamatorios que tienen lugar incluyen la hipertrofia e hiperplasia sinovial con un aumento del número de células de recubrimiento e infiltración de células inflamatorias (figura 1).

En pacientes con enfermedad avanzada, el grado de inflamación puede alcanzar a veces el observado en pacientes con artritis reumatoide. Se caracteriza por un aumento de las células mononucleares inflamatorias, incluyendo células B activadas y linfocitos T. También se ha observado

Figura 1. FUENTES DE MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN EN LA A



**Figura 2. EL VOLUMEN SINOVIAL SE CORRELACIONA CON LA REDUCCIÓN DEL ESPACIO INTRARTICULAR**



cierto grado de sinovitis incluso en etapas tempranas de la enfermedad. La inflamación sinovial se refleja claramente en los signos y síntomas de la A, incluyendo la hinchazón y el derrame, la rigidez y, a veces, la rojez (figura 2).

Diversos estudios recientes han demostrado una interesante posible asociación entre la sinovitis y la progresión de los cambios estructurales de la A. Varios marcadores biológicos están asociados a la inflamación

sinovial, tales como la proteína oligomérica del cartilago (COMP), nivel en suero de la proteína C reactiva y ácido hialurónico (AH).

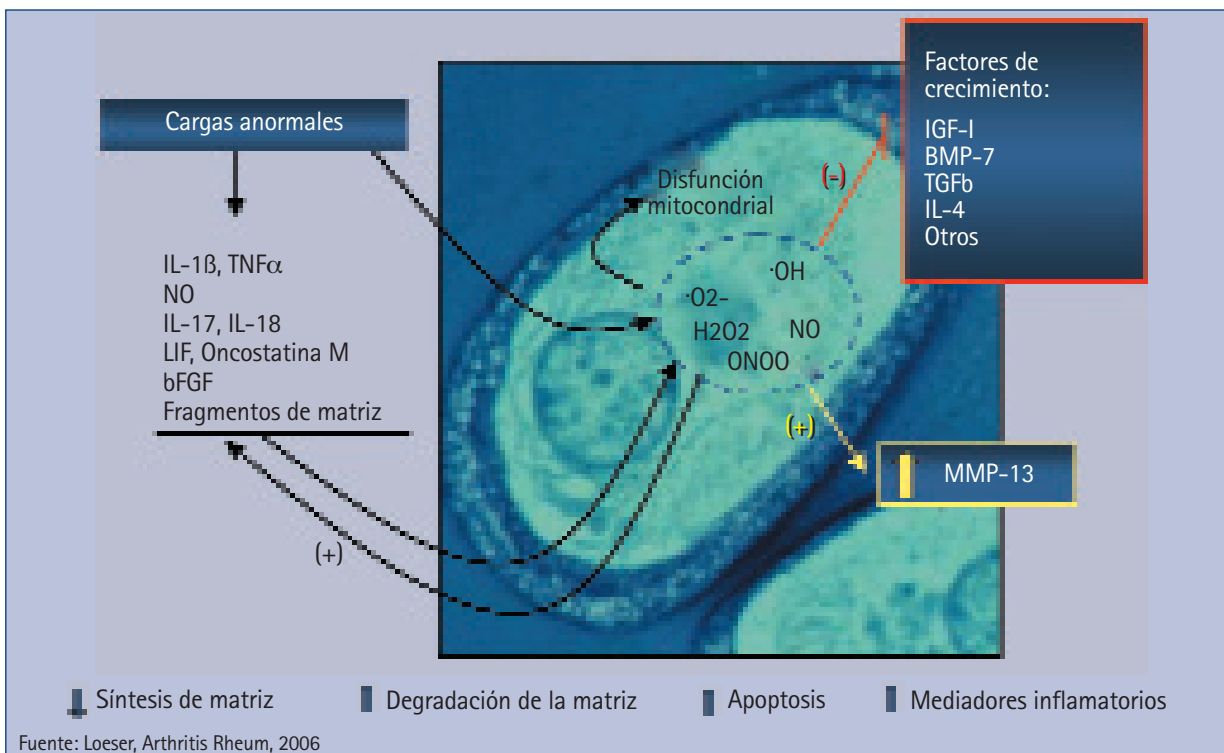
Diversas evidencias señalan la gran implicación de la familia de las metaloproteasas (MMP) en los cambios estructurales tempranos que se producen en el cartilago. Otra proteasa, la agreganasa, parece ser responsable de la ruptura de los proteoglicanos observada en el líquido sinovial artrósico.

A su vez, los condrocitos artrósicos producen activamente óxido nítrico (ON), prostaglandinas, interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6 e IL-8. Los niveles de ON están aumentados en el cartilago artrósico, así como de nitritos/nitratos, provocado por un aumento de la forma inducible de la sintasa del ON (iNOS) (figura 3).

La actuación de todas estas moléculas favorece un estado catabólico, que conduce a la progresión del daño del cartilago en la A.

El conocimiento actual de la fisiopatología de la A ha evolucionado mucho recientemente. En concreto, se ha explorado mayormente el papel de la inflamación y nuevos hallazgos han permitido un mejor conocimiento del proceso de la enfermedad, los factores moduladores, así como sus principales reguladores, que podrían tener un potencial valor terapéutico para retardar el avance de la enfermedad. Así, el futuro se muestra esperanzador para el desarrollo de nuevos y efectivos enfoques para el tratamiento de dicha patología.

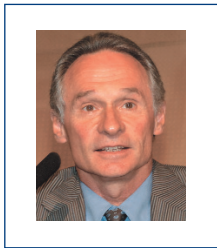
**Figura 3. CONTRIBUCIÓN DE LAS ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO (ROS) A LA A**



Fuente: Loeser, Arthritis Rheum, 2006



# ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE CONDROITÍN SULFATO



**Patrick du Souich,**  
Farmacólogo Clínico,  
Departamento de  
Farmacología, Facultad  
de Medicina, Universidad  
de Montreal, Québec,  
Canadá

La fisiopatología de la artrosis (A) sigue siendo controvertida, aunque la inflamación es un componente crucial de su inicio y evolución. La interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y otras citocinas son factores clave en la inducción de la reacción inflamatoria articular. La fijación de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  a los receptores de los condrocitos activa las proteínas cinasa activadas por mitógenos (MAPK), la proteína cinasa regulada por señales extracelulares (Erk1/2) y p38 MAPK, entre otras; p38 MAPK y Erk 1/2 fosforilan la proteína cinasa inhibidora de  $\kappa$ B provocando su degradación y permitiendo la translocación nuclear del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Condroitín sulfato (CS) reduce la fosforilación de p38MAPK y de Erk 1/2 inducida por IL-1 $\beta$  y la translocación nuclear de NF- $\kappa$ B. A su vez, al inhibir la fosforilación de p38 MAPK, CS reduce la apoptosis del condrocito. Asimismo, la expresión de COX-2, NOS2, MMP-3, MMP-9 y MMP-13 inducida por IL-1 $\beta$ , al ser mediada por la activación de p38MAPK, Erk1/2 y NF- $\kappa$ B, también se ve reducida tras tratamiento con CS. Clínicamente se ha demostrado que CS reduce los signos de la sinovitis de forma significativa en la A de rodilla. Por otra parte, se ha evidenciado que NF- $\kappa$ B es un importante mediador del desarrollo de la sinovitis. Por tanto, podríamos proponer que el mecanismo de acción subyacente del efecto de CS sobre la sinovitis está asociado a la reducción de la translocación de NF- $\kappa$ B inducida por CS en la membrana sinovial.

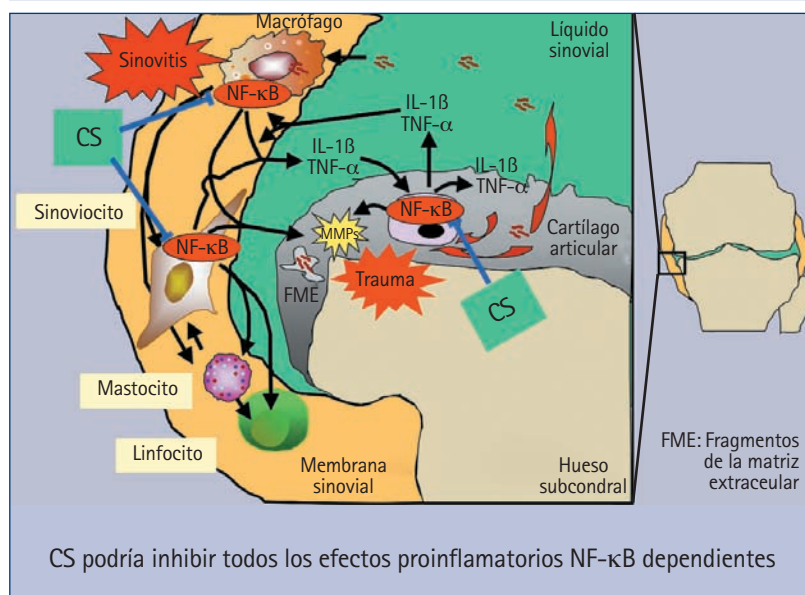
The physiopathology of osteoarthritis (OA) remains controversial although inflammation is a crucial component of the initiation and the evolution of OA. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and other cytokines appear key factors to induce the articular inflammatory reaction. Binding of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  to cell membrane receptors of the chondrocytes activates mitogen activated protein kinases (MAPKs), the extracellular signal regulated kinase (Erk 1/2) and p38 MAPK, among others; p38 MAPK and Erk 1/2 will phosphorylate the inhibitory  $\kappa$ B protein kinase leading to its degradation and allowing the nuclear translocation of the nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Chondroitin sulfate (CS) reduces IL-1 $\beta$ -induced p38 MAPK and Erk1/2 phosphorylation and the nuclear translocation of NF- $\kappa$ B. In addition, by inhibiting p38 MAPK phosphorylation, CS reduces apoptosis of chondrocytes. Moreover, the expression of COX-2, NOS2, MMP-3, MMP-9 and MMP-13 induced by IL-1 $\beta$ , being mediated by the activation of p38 MAPK, Erk 1/2 and NF- $\kappa$ B, is also reduced after treatment with CS. Clinically, it has been evidenced that CS significantly reduces synovitis signs in knee OA. On the other hand, it has been evidenced that NF- $\kappa$ B is an important mediator in the development of synovitis. Therefore, we may propose that the mechanism of action underlying the effect of CS on synovitis is associated to CS-induced decrease in NF- $\kappa$ B nuclear translocation in the synovial membrane.

La artrosis (A) se caracteriza por áreas focales de pérdida de cartílago, con varios grados de formación de osteofitos, cambios en el hueso subcondral y sinovitis<sup>1</sup>. La fisiopatología de la A sigue siendo controvertida, aunque la inflamación es un componente crucial en el inicio y la evolución de la artrosis<sup>2</sup>.

La interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y otras citocinas son factores clave en la inducción de la reacción inflamatoria articular y la degradación molecular de la matriz del cartílago<sup>3</sup>. La fijación de la IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  a los receptores de la membrana celular de los condrocitos estimula la formación intracelular de

especies reactivas del oxígeno (ROS). Además, la fijación de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  a los receptores de los condrocitos activa las proteínas cinasa activadas por mitógenos (MAPK), la proteína cinasa regulada por señales extracelulares (Erk1/2), la p38 MAPK y las cinasas N-terminales C-Jun (JNK); Erk 1/2 y JNK activan el factor de

Figura 1. MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO PARA CS Y/O SUS DISACÁRIDOS EN LA SINOVITIS



transcripción de la proteína activadora-1 (AP-1)<sup>3-4</sup>. Las p38 MAPK y Erk 1/2 fosforilan la proteína cinasa inhibidora de κB provocando su degradación y permitiendo la translocación nuclear del factor nuclear κB (NF-κB)<sup>5</sup>. Los factores de transcripción NF-κB y AP-1, tras unirse a secuencias de diversos genes proinflamatorios, iniciarán y mantendrán la reacción inflamatoria en los condrocitos y el cartilago al inducir la expresión de NOS2, MMP, COX-2, PLA2, citocinas y CD44, proteínas responsables de la destrucción del cartilago y el hueso subcondral<sup>6-8</sup>.

Condroitín sulfato reduce la fosforilación de p38 MAPK y de Erk 1/2 inducida por IL-1β y la translocación nuclear de NF-κB, aunque no la de AP-1. A su vez, al inhibir la fosforilación de p38 MAPK, CS reduce la apoptosis del condrocito inducida por el nitroprusiato de sodio<sup>9</sup>. Por otra parte, se ha evidenciado que la expresión de COX-2, NOS2, MMP-3, MMP-9 y MMP-13 inducida por IL-1β está mediada por la activación de p38-MAPK, Erk1/2 y NF-κB<sup>10-12</sup>. Además, la muerte del condrocito en la artrosis experimental parece depender de la fosforilación de p38 MAPK y Erk 1/2, aunque es independiente de la transactivación de NF-κB<sup>13</sup>.

Estos resultados sugieren que la reducción de MMP-3, MMP-9, MMP-13, COX-2, óxido nítrico (ON), TNF-α e IL-1β ejercidos por CS podrían ser secundarios a la inhibición de la translocación nuclear de NF-κB y podrían explicar los efectos de CS como fármaco de acción sintomática lenta para la A (SYSADOA)<sup>14</sup> (figura 1). La reducción de la apoptosis ejercida por CS podría explicar los efectos de CS como fármaco modificador del curso de la enfermedad artrósica (DMOAD)<sup>15</sup>.

El ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y celecoxib realizado con CS y glucosamina (GAIT), valoró el efecto de estos compuestos sobre la hinchazón/derrame articular en pacientes con A de rodilla<sup>16</sup>. Dicho estudio demuestra que CS redujo el porcentaje de pacientes con signos de sinovitis de un 28,3% al inicio al 12,4% ( $p = 0,01$ ) tras 24 semanas de tratamiento.

Por otra parte, se ha demostrado que la proliferación de sinoviocitos tipo fibroblasto (STF), así como la liberación de MMP-13 por STF, que inducen la formación de panus, está condicionada por la translocación de NF-κB<sup>17</sup>. Además, la producción de COX-2 y la liberación de IL-1β, IL-6 e IL-8 por par-

te de STF está mediada por la translocación nuclear de NF-κB<sup>18-19</sup>.

Se ha evidenciado que la translocación nuclear de NF-κB es esencial para la activación de STF y macrófagos sinoviales<sup>20</sup>, indicando que NF-κB es un importante mediador del desarrollo de la sinovitis. Por tanto, podríamos proponer que el mecanismo de acción subyacente del efecto de CS sobre la hinchazón y el derrame articular observado en el estudio GAIT está asociado a la reducción de la translocación de NF-κB inducida por CS en la membrana sinovial.

En resumen, los efectos de CS en pacientes con A podrían ser secundarios a los efectos ejercidos sobre los condrocitos y la sinovitis al reducir la fosforilación de p38 MAPK y Erk1/2, así como la translocación de NF-κB.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aigner T, et al. *Advanced drug delivery reviews* 2006;58(2):128-49.
2. Garstang SV, et al. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85(11 Suppl):S2-11.
3. Aigner T, et al. *Eur Cell Mater* 2006;12:49-56.
4. Martel-Pelletier J, et al. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2399-409.
5. Brigelius-Flohe R, et al. *Arch Biochem Biophys* 2004;423(1):66-73.
6. Agarwal S, et al. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3541-8.
7. Roman-Blas JA, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(9):839-48.
8. Domagala F, et al. *Biorheology* 2006;43(3-4):577-87.
9. Jomphe C, et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007.
10. Lianxu C, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(4):367-76.
11. Mengshol JA, et al. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):801-11.
12. Liacini A, et al. *Experimental cell research* 2003;288(1):208-17.
13. Pelletier JP, et al. *J Rheumatol* 2001;28(11):2509-19.
14. Monfort J, et al. *Ann Rheum Dis* 2007.
15. Uebelhart D, et al. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(4):269-76.
16. Clegg DO, et al. *N Engl J Med* 2006;354(8):795-808.
17. Li X, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2006;103(46):17432-7.
18. Ke J, et al. *Journal of dental research* 2007;86(4):363-7.
19. Xu H, et al. *Rheumatology (Oxford, England)* 2007;46(6):920-6.
20. Tas SW, et al. *Arthritis research & therapy* 2006;8(4):R86.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# REVISIÓN CLÍNICA DE CONDROITÍN SULFATO EN LA ARTRITIS



**Daniel Uebelhart,**  
Reumatólogo,  
Departamento de  
Reumatología e Instituto  
de Medicina Física,  
Hospital Universitario de  
Zurich, Suiza

Los fármacos de acción sintomática lenta (SYSADOA) se utilizan como terapia de base para la artrosis (A). Estos compuestos no presentan un efecto inmediato como es el caso de los AINE, y su eficacia clínica sobre los síntomas se observa a partir de las 2 semanas de administración continuada. No obstante, tras la supresión del tratamiento, presentan un efecto remanente de varios meses de duración. La ventaja del uso de la clase terapéutica de los SYSADOA es la reducción del consumo generalizado de AINE para la artrosis y, en consecuencia, la disminución de los importantes efectos adversos gastrointestinales y/o efectos renales perniciosos asociados a su consumo. Varios ensayos clínicos han evidenciado la eficacia clínica del SYSADOA condroitín sulfato (CS) y su alto perfil de seguridad en el tratamiento de la A de rodilla, dedos y cadera. Datos más recientes basados en nuevos ensayos clínicos aportan nuevas evidencias de que CS presenta también efectos modificadores del curso de la enfermedad artrósica en pacientes con A de rodilla.

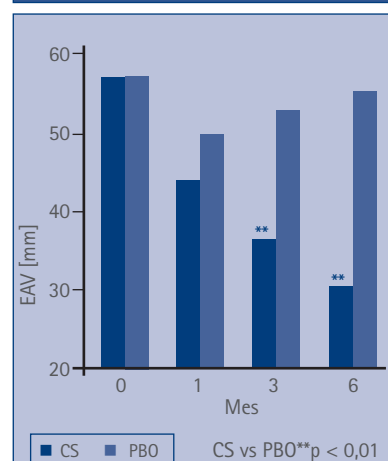
Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) are intended to be used as ground therapy for osteoarthritis (OA). These compounds are not rapidly acting agents such as NSAIDs and their clinical efficacy on symptoms can only be demonstrated after a couple of weeks of regular intake. Interestingly, once the administration is stopped, they do show a carry-over effect of various months' duration. The main rationale behind the use of the SYSADOA therapeutic class is the reduction of NSAIDs in the overall drug management of OA disease and therefore consequently to limit the very significant gastrointestinal and/or renal risks associated to its consumption. Various clinical trials have evidenced the clinical efficacy of the SYSADOA chondroitin sulfate (CS) and its high safety profile in the treatment of knee, hand and hip OA. More recent data based on new clinical trials provide further evidences that oral CS does also have structure modifying effects in knee OA patients.

Los fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis (SYSADOA) son compuestos que se prescriben como medicamento en Europa desde hace varios años, mientras que en EE.UU. tienen la categoría de nutracéuticos. En Europa, la publicación de las recomendaciones de la Liga Europea Reumatológica (EULAR) para el tratamiento de la artrosis de rodilla en 2003 otorga al condroitín sulfato (CS) el grado de evidencia 1A y grado de recomendación A, que constituye la categoría más elevada para un tratamiento farmacológico<sup>1</sup>.

Los SYSADOA se utilizan como terapia de base para la artrosis (A).

Estos compuestos no presentan un efecto inmediato como es el caso de los AINE, y su eficacia clínica sobre los síntomas algofuncionales se observa a partir de las dos semanas de administración continuada. No obstante, tras la supresión del tratamiento, presentan un efecto remanente de varios meses de duración, de alrededor de tres meses con las formulaciones orales hasta seis/nueve meses con las intrarticulares. La ventaja del uso de la clase terapéutica de los SYSADOA es la reducción del consumo generalizado de AINE para la artrosis y, en consecuencia, la disminución del importante riesgo de erosión del tracto gastrointestinal superior, de úlceras con sangrado y/o efectos

Figura 1. EAV – DOLOR ESPONTÁNEO



Fuente: Bucsi L. et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998 May; 6 Suppl A: 31-6

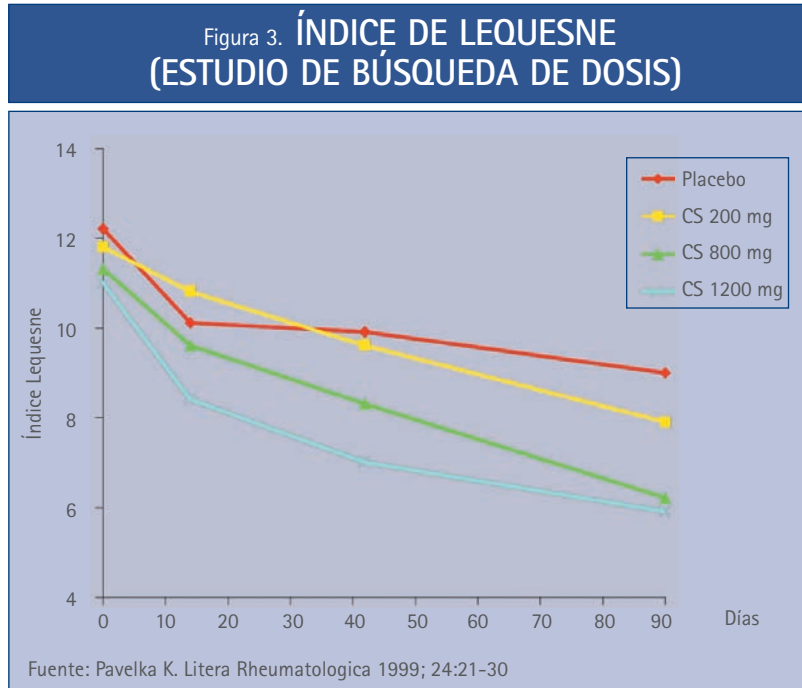
renales perniciosos en la tercera edad.

La evidencia de la eficacia clínica de CS como fármaco capaz de mejorar de forma significativa los síntomas algofuncionales de la A proviene de un conjunto de ensayos clínicos aleatorizados publicados unos años atrás. Indudablemente, se demostró que el fármaco era efectivo en A de rodilla<sup>2-4</sup> (figuras 1 y 2); y de dedos<sup>5</sup>, mientras que datos previos sugerían que los pacientes con A de cadera también podían beneficiarse de su tratamiento<sup>6</sup>.

A su vez, CS fue comparado frente a diclofenaco sódico en un ensayo clínico a medio/largo plazo realizado en pacientes con A de rodilla con resultados positivos<sup>7</sup>.

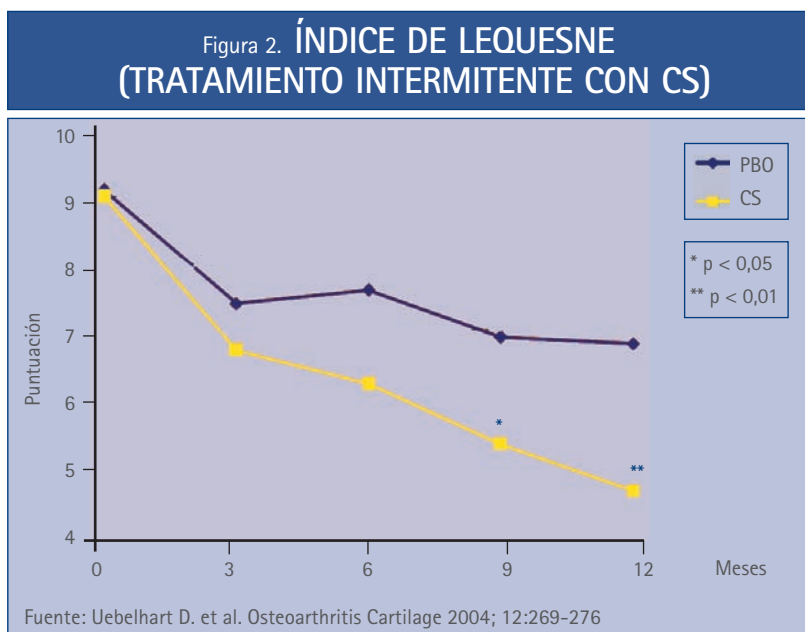
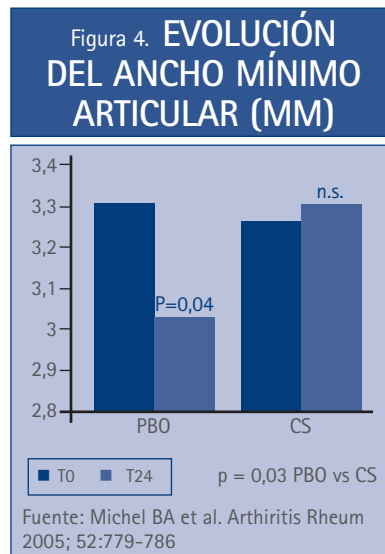
Un estudio de búsqueda de dosis en pacientes con A de rodilla aportó datos consistentes que respaldaban la administración de 800 mg de CS oral que presentó casi los mismos efectos que la dosis de 1200 mg/día<sup>8</sup> (figura 3), mientras que la utilización de un modo de administración secuencial de tres meses, dos veces al día también mostró los mismos resultados que el tratamiento continuado<sup>9</sup>.

La buena tolerabilidad y los aspectos de seguridad de la administración oral de CS han sido ampliamente documenta-



dos en estos y otros ensayos clínicos. En vista de estos datos, sin duda alguna disponemos de suficientes evidencias clínicas que avalan la afirmación que CS oral es un tratamiento sintomático efectivo y seguro para el tratamiento de la patología artrósica.

Datos más recientes basados en nuevos ensayos clínicos aportan nuevas evidencias de que CS presenta también efectos modificadores de la estructura en pacientes con A de rodilla<sup>10,11</sup> (figura 4).



**BIBLIOGRAFÍA**

- Jordan KM, et al. Ann Rheum Dis. 2003 Dec;62(12):1145-55.
- Bourgeois P et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998 May;6 Suppl A:25-30.
- Bucsi L et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998 May;6 Suppl A:31-6
- Uebelhart D et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998 May;6 Suppl A:39-46.
- Verbruggen G et al. Osteoarthritis Cartilage. 1998 May;6 Suppl A:37-8.
- Conrozier T. et al. Lit Rheumatol 1992, 69-75.
- Morreale P. et al. J Rheumatol. 1996 Aug;23(8):1385-91
- Pavelka K. et al. Lit Rheumatol 1999, 21-29.
- Uebelhart D. et al. Osteoarthritis Cartilage. 2004 Apr;12(4):269-76.
- Michel BA et al. Arthritis Rheum 2005;52: 779-786.
- Reginster JY, et al. Arthritis Rheum 2006;Suppl. L-42:93

## ARTÍCULO ORIGINAL

# EFEECTO DE CONDROITÍN SULFATO SOBRE LA SINOVITIS



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

El ensayo clínico multicéntrico, a doble-ciego, controlado con placebo y celecoxib con glucosamina y condroitín sulfato publicado en la revista *New Engl. J. Med.* evaluó la eficacia y seguridad de ambos compuestos, así como su combinación en el tratamiento de la artrosis (A) de rodilla. En el grupo de pacientes con dolor moderado a severo tratados con la combinación, la tasa de respuesta fue significativamente superior al placebo. A su vez, CS presentó un efecto significativo en la reducción de la hinchazón / derrame articular en todos los pacientes. También se observó una interacción estadísticamente significativa en las subescalas WOMAC función y rigidez con CS en función del grado de artrosis, indicando una respuesta superior para los pacientes con grado 2 frente a grado 3.

The multicenter, double-blind, placebo and celecoxib-controlled Glucosamine / chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) published in the *New Engl. J. Med.* evaluated their efficacy and safety as a treatment for knee pain from osteoarthritis (OA). For patients with moderate-to-severe pain, the rate of response was significantly higher with combined therapy than with placebo. On the other hand, CS presented a significant effect on joint swelling / effusion in the overall study population. A statistically significant interaction between KL Grade was also observed with CS in WOMAC function and stiffness subscales, indicating better response for CS relative to placebo for KL2 compared with KL3.

El ensayo clínico multicéntrico, a doble-ciego, controlado con placebo y celecoxib con glucosamina y condroitín sulfato publicado en el *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> evaluó la eficacia y seguridad de ambos compuestos, así como su combinación en el tratamiento de la artrosis (A) de rodilla.

1583 pacientes con artrosis de rodilla sintomática fueron asignados aleatoriamente a los cinco siguientes grupos de tratamiento: 1500 mg diarios de glucosamina, 1200 mg diarios de condroitín sulfato

(CS), su asociación, 200 mg de celecoxib diarios o placebo durante 24 semanas. El parámetro de valoración principal fue una reducción del 20% del dolor de rodilla al final del estudio.

En el grupo de pacientes con dolor moderado a severo al inicio tratados con la combinación, la tasa de respuesta fue significativamente superior al placebo (79,2% vs 54,3%,  $p = 0,002$ ).

En cuanto a los parámetros de valoración secundarios, CS presentó un

efecto significativo en la reducción de la hinchazón/derrame articular en todos los pacientes. A su vez, se observó una interacción estadísticamente significativa en las subescalas WOMAC función y rigidez con CS en función del grado de artrosis inicial, indicando una respuesta superior para los pacientes con grado 2 frente a grado 3 de la escala Kellgren & Lawrence (Tabla 1).

1. Clegg DO, et al. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795-808.

Tabla 1. **CAMBIOS EN SUBESCALAS WOMAC POR GRADO K-L**

| Subescala | KL | CS     | Pbo    |         | p      |             |
|-----------|----|--------|--------|---------|--------|-------------|
|           |    | 318    | 313    | KL2 v 3 | CS v P | Interacción |
| Dolor     | 2  | -101,5 | -90,3  | 0,0042  | 0,0907 | 0,0753      |
|           | 3  | -59,5  | -80,4  |         |        |             |
| Rigidez   | 2  | -40,7  | -37    | 0,0049  | 0,0271 | 0,0120      |
|           | 3  | -18,1  | 35,7   |         |        |             |
| Función   | 2  | -289,6 | -218,6 | 0,0617  | 0,0100 | 0,0101      |
|           | 3  | -160,3 | -239,2 |         |        |             |

## HINCHAZÓN / DERRAME POR GRADO K-L (%)

|           |   |      |      |        |        |  |
|-----------|---|------|------|--------|--------|--|
| Δ Derrame | 2 | 10,6 | 16,7 | 0,0508 | 0,0138 |  |
| Hinchazón | 3 | 15,0 | 24,2 |        |        |  |

## LITERATURA INTERNACIONAL COMENTADA

# CONDROITÍN SULFATO PARA LA ARTROSIS: INTERPRETANDO EVIDENCIAS DIVERGENTES

**Band P.A.,**  
Hungerford D. S.  
Chondroitin sulfate  
for osteoarthritis:  
interpreting divergent  
evidence. *The Journal of  
Musculoskeletal Medicine*  
2007, 24 (10): 422-428.

Recientemente se han publicado en la literatura internacional cinco meta-análisis que evaluaban la eficacia y seguridad de condroitín sulfato (CS) para el tratamiento de la artrosis. Los cinco estudios describen que CS es estadísticamente superior a placebo en lo que respecta a la mejora de los síntomas de la artrosis cuando se tienen en cuenta todos los ensayos clínicos realizados. Tres de los cinco meta-análisis evaluaron también la seguridad del producto, y no se encontraron diferencias significativas en los perfiles de efectos adversos entre CS y placebo.

Five meta-analysis that evaluated the safety and efficacy of chondroitin sulfate (CS) in osteoarthritis (OA) management were published in recent years in the peer-reviewed literature. All 5 analyses reported that CS is statistically superior to placebo in symptomatic improvement when all randomized clinical trials are included. Three of the 5 meta-analyses evaluated safety, finding no significant difference in adverse-event profiles between CS and placebo.

**E**n el presente artículo se analizan los datos procedentes de cinco meta-análisis que evaluaban la eficacia y seguridad de condroitín sulfato (CS) para el tratamiento de la artrosis (A).

#### Bjordan et al.<sup>1</sup>

Meta-análisis diseñado para evaluar los ensayos clínicos (EC) aleatorizados realizados con fármacos para el tratamiento del dolor en la A de rodilla. Los EC aleatorizados incluidos en el análisis que evaluaban CS demostraron que éste presentaba un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo sobre el alivio del dolor a las cuatro semanas y un efecto elevado tras tres meses de tratamiento.

#### Reichenbach et al.<sup>2</sup>

Este meta-análisis analiza únicamente estudios realizados con CS para el tratamiento de la A de rodilla o cadera. Basándose en los 20 EC incluidos en su estudio, los autores describen un efecto estadísticamente significativo y rango de efecto moderadamente elevado (0,75) para CS. No obstante, concluyen que debido a la heterogeneidad de los distintos EC incluidos y diferen-

cias en la metodología, únicamente deberían tenerse en cuenta los resultados de 3 EC<sup>3-5</sup> en los que no se observa superioridad estadística de CS frente a placebo. Cabe destacar que dos de estos tres EC se diseñaron para analizar el efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica por lo que su inclusión no es adecuada para valorar el efecto sintomático del producto.

#### Richy et al.<sup>3</sup>

Este meta-análisis incluye EC aleatorizados realizados con glucosamina y CS. Se concluye que ambos productos presentan un tamaño de efecto que va de 0,54 a 0,92 considerado como un efecto de moderado a elevado.

#### McAlindon et al.<sup>4</sup>

Este estudio analizó los EC aleatorizados realizados con CS y glucosamina. En el análisis global los autores describen un tamaño de efecto elevado y clínicamente importante de 0,96 para CS. No obstante, destacan que deficiencias en la calidad de los estudios podrían haber introducido un sesgo en los resultados.

#### Leeb et al.<sup>5</sup>

Este estudio analizó los EC aleatoriza-

dos realizados con CS en pacientes con A de rodilla, cadera y dedos. Se detectó un tamaño de efecto estadísticamente significativo de 0,90 para el alivio del dolor y de 0,74 para la mejora de la función.

En definitiva, los cinco estudios describen que CS es estadísticamente superior a placebo en lo que respecta a la mejora de los síntomas de la artrosis cuando se tienen en cuenta todos los ensayos clínicos realizados.

A su vez, tres de los cinco meta-análisis evaluaron también la seguridad del producto, y no se encontraron diferencias significativas entre CS y placebo, confirmando el elevado perfil de seguridad del producto.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Bjordan JM et al. *Eur J Pain*. 2007 Feb;11(2):125-38.
- 2 Reichenbach S, et al. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):580-90.
- 3 Richy F, et al. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1514-22.
- 4 McAlindon TE, et al. *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1241.
- 5 Leeb BF, et al. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.

## BIOIBÉRICA FARMA CREA LA DIVISIÓN DE NUEVAS TECNOLOGÍAS

Nace la división de Nuevas Tecnologías en Bioibérica Farma con la que esperamos dar mejor respuesta a las necesidades actuales de todos los pacientes afectados de patologías condrales, así como dar un paso más allá de la terapia convencional hacia tratamientos futuros más específicos, personalizados y efectivos para cada paciente. Por el momento, las líneas de actuación sobre las que se está trabajando son: chips diagnóstico de la artrosis y la osteoporosis, farmacogenómica, trasplante de condrocitos y terapia celular.

A su vez, en la sección de Noticias informamos de la concesión de las becas de investigación Hyalgan® a la condroprotección. Un trabajo sobre la capacidad regenerativa del condroitín sulfato y otro sobre la eficacia del tratamiento con infiltraciones de ácido hialurónico han recibido las dos becas en condroprotección que concede la Cátedra Bioibérica de la Universidad de A Coruña. Los ganadores son dos proyectos presentados por el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital de León.

Bioiberica Farma creates the Division "New Technologies" with the aim of better serving the current needs of all patients suffering from chondral pathologies, and also to give a step further from conventional therapy towards more specific, personalised and effective future treatments for every patient. For the moment, the current areas we are involved in are the following: diagnosis chips for osteoarthritis and osteoporosis; pharmacogenomics; chondrocyte transplant and cell therapy.

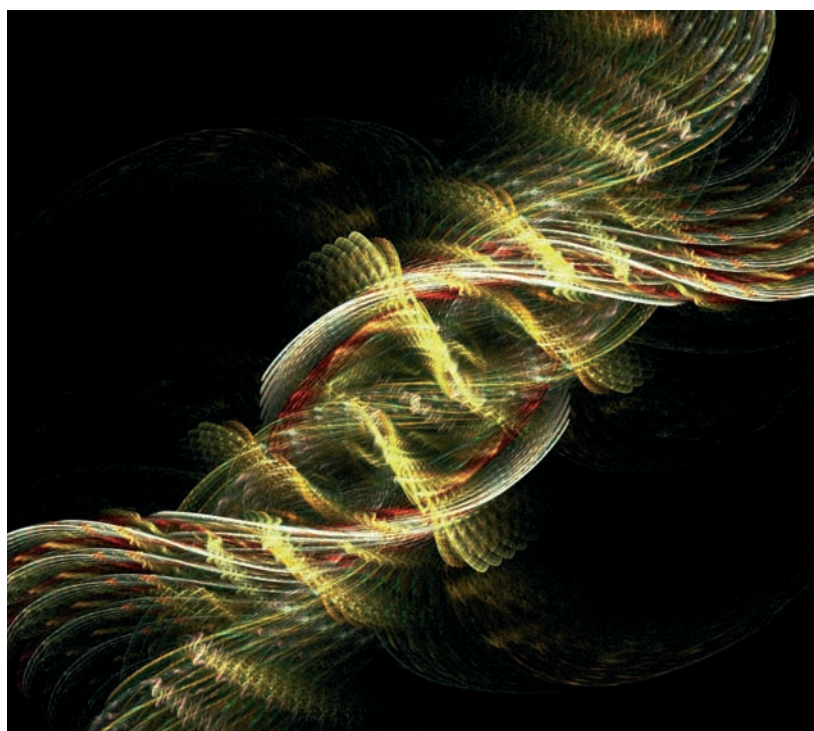
On the other hand, our News section informs about the winners of the Hyalgan® research grants on chondroprotection. A work on the regenerative capacity of chondroitin sulphate and another one on the efficacy of the treatment with hyaluronic acid injections have received the two grants on chondroprotection offered by the Bioiberica Cathedra from the University of A Coruña (Spain). The winners are two projects presented by the Hospital Clinic of Barcelona and by the Hospital of León (Spain).

Bioibérica Farma crea la división de Nuevas Tecnologías, con el objetivo de ampliar y consolidar su liderazgo en el campo de la condroprotección y la salud articular. Con dicha creación esperamos dar mejor respuesta a las necesidades actuales de todos los pacientes afectados de patologías condrales, así como dar un paso más allá de la terapia convencional hacia tratamientos futuros más específicos, personalizados y efectivos para cada paciente.

Las principales líneas de trabajo sobre las que se están centrando los esfuerzos para dicha división son las siguientes:

### Chips de diagnóstico para la artrosis y la osteoporosis

Bioibérica ha iniciado los trámites para el desarrollo y comercialización de sendos chips de diagnóstico para la artrosis y la osteoporosis, basados en el perfil genético



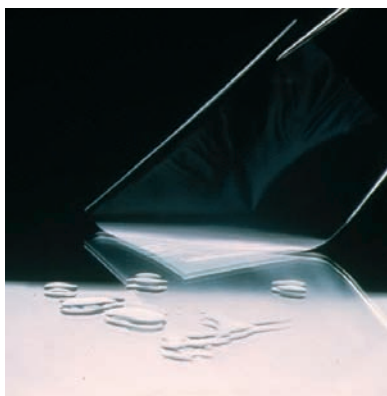
de cada paciente. Éstos permitirán predecir la predisposición, pronóstico de progresión y respuesta al tratamiento de los pacientes en ambas patologías.

Teniendo en cuenta el origen multifactorial de la artrosis, numerosos estudios han demostrado que la influencia de los factores genéticos característicos de cada paciente contribuye a debilitar el cartílago articular, haciéndolo más propenso a la degeneración. Lo mismo sucede con la integridad ósea. Así, la descripción del perfil genético de cada paciente tiene una gran importancia en el desarrollo de estrategias tanto preventivas como terapéuticas.

#### Proyecto de farmacogenómica

Bioibérica ha iniciado un proyecto de investigación en farmacogenómica con la Universidad de Utah, líder mundial de investigación en genética humana, que dispone de bases de datos poblacionales no combinados de genealogía con información médica vinculada ("GeNetwork").

El objetivo de la farmacogenómica es la obtención de fármacos a medida para cada paciente y adaptados a sus condiciones genéticas. El medio ambiente, la

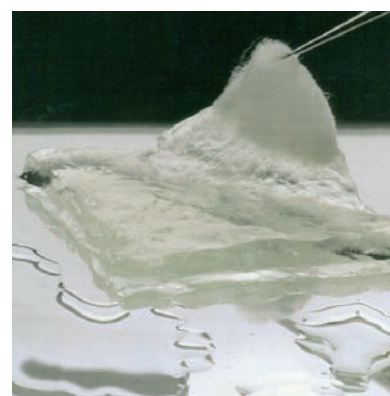


Malla de Hyalograft®-C

dieta, el estilo de vida y el estado de salud, todo ello puede influir sobre la respuesta de una persona a un fármaco. Entender el funcionamiento genético se cree será la "llave" para crear fármacos personalizadas con mayor eficacia y seguridad.

#### Transplante de condrocitos (terapia celular)

Bioibérica ha iniciado ya el proceso de registro de Hyalograft®-C, un producto de tecnología para el transplante de condrocitos, consistente en una matriz con base de ácido hialurónico sobre la que se implantan a una alta densidad



condrocitos autólogos cultivados durante cuatro semanas, extraídos de una zona del cartílago no afectada, con el objetivo de reparar y regenerar el cartílago dañado.

Hyalograft®-C está indicado para el tratamiento de defectos sintomáticos/asintomáticos del cóndilo femoral, rodilla y platillo tibial provocados por traumatismos agudos o repetitivos. Su aplicación es quirúrgica mediante miniartrotomía o artroscopia.

Asimismo, Bioibérica está trabajando también en otras líneas de terapia celular.

## BIOIBÉRICA FARMA CONCEDE LAS PRIMERAS BECAS DE INVESTIGACIÓN HYALGAN® A LA CONDROPROTECCIÓN

En el marco del congreso nacional de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatológica (SECOT) celebrado en Madrid entre el 26 y el 28 de septiembre, la Cátedra Bioibérica de la Universidad de A Coruña entregó las primeras becas de investigación a los dos mejores proyectos nacionales en condroprotección farmacológica, dotadas cada una de ellas con 12.000 euros. Éstas fueron evaluadas según criterios FIS por un jurado independiente.

La memoria del proyecto del Dr. Jaime Sánchez Lázaro (Hospital de León) titulada "Capacidad regenerativa del Condroitín Sulfato asociado a células troncales procedentes de tejido adi-

poso en lesiones articulares" ha sido premiada con una de las becas para la investigación.

El otro proyecto ganador ha sido el del investigador Dr. Joaquim Forés (Hospital Clínic de Barcelona) titulado "Eficacia del tratamiento con infiltraciones de ácido hialurónico en rizartrosis. Medición con tests sensoriales y funcionales cuantitativos y tests subjetivos. Análisis de concordancia".

El objetivo que persiguen estas becas de investigación es promover, reconocer y estimular la investigación en España en el campo de la condroprotección.



De izquierda a derecha: Dr. Pérez Caballer, Marta Fabregat, Dr. Játiva Silvestre y Dr. Josep Vergés



# Condrosan<sup>®</sup>

Condroitín sulfato

es de **BIOIBERICA FARMA**, el líder en condroprotección



**INVESTIGA**  
desde 1975

**PRODUCE**  
1<sup>er</sup> productor  
mundial de  
Condroitín  
Sulfato

**COMERCIALIZA**  
Presencia en más  
de 60 países

  
**BIOIBERICA**  
FARMA

*Oficina Comercial*  
Plaza Francesc Macià, 7  
Tel. 34. 93 490 4908  
Fax 34. 93 490 9711  
08029 BARCELONA  
<http://www.bioiberica.com>  
E-mail: [info@bioiberica.com](mailto:info@bioiberica.com)



Colaboramos con:

