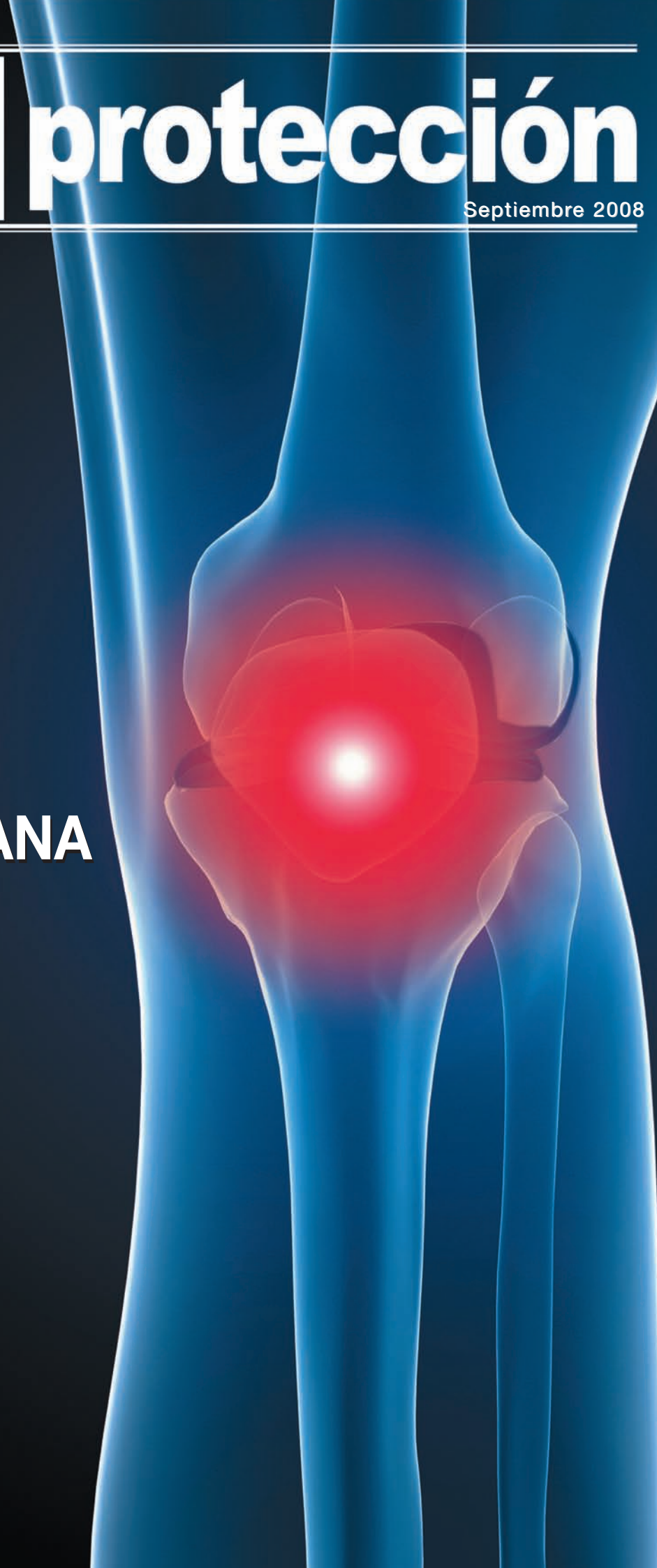


# Condro protección

Septiembre 2008

**ARTROSIS  
Y AFECTACIÓN  
DE LA MEMBRANA  
SINOVIAL**



# ÍNDICE

EDITORIAL 3

Simposio EULAR: "Artrosis y sinovitis. Patogénesis, detección y tratamiento"

• Fisiopatología de la artrosis y la sinovitis  
*Francis Berenbaum* 4

• HMGB1: Un nuevo factor implicado en el proceso inflamatorio de la artrosis  
*Johanne Martel-Pelletier* 6

• Actividad antiinflamatoria de condroitín sulfato en el tejido sinovial  
*Gabriel Herrero-Beaumont* 8

• Últimos avances en ecografía y artrosis  
*Ingrid Möller* 10

• Eficacia clínica y seguridad de los tratamientos actuales para la artrosis  
*Patrick du Souich* 12

• Metaanálisis de los efectos modificadores del curso de la enfermedad artrósica con condroitín sulfato  
*Marc C. Hochberg* 14

## LITERATURA COMENTADA

• Bases bioquímicas del efecto del condroitín sulfato en la artrosis 16

• El condroitín sulfato en el tratamiento sintomático de la artrosis: valoración crítica de los metaanálisis 17

## EMPRESA

• Curso en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo sobre inflamación y artrosis 18

## NOTICIAS

• 12º Congreso Mundial de Menopausia: Simposio sobre Artrosis en Mujeres Menopáusicas 19

## CONDROPROTECCIÓN

Edita:



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

Director Médico y Científico:  
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.

## COMITÉ CIENTÍFICO / SCIENTIFIC COMMITTEE

J. Ardèvol Cuesta (Barcelona, España)	G. Herrero Beaumont (Madrid, España)
F. J. Blanco García (A Coruña, España)	J. F. Horga de la Parte (Alicante, España)
K. D. Brandt (Indiana, EE. UU.)	F. Jané Carrencà (Barcelona, España)
A. I. Castaño Carou (Santiago de Compostela, España)	F. León Vázquez (Madrid, España)
J. R. Castillo Ferrando (Sevilla, España)	J. R. López Lanza (Cantabria, España)
R. de Felipe Medina (Madrid, España)	M <sup>a</sup> I. Lucena González (Málaga, España)
A. del Corral Salas (Madrid, España)	J. Martel Pelletier (Montreal, Canadá)
R. Cugat Bertomeu (Barcelona, España)	I. Möller Parera (Barcelona, España)
M. Doherty (Nottingham, Reino Unido)	J. Monfort Faure (Barcelona, España)
M. Dougados (París, Francia)	R. W. Moskowitz (Cleveland, EE. UU.)
P. du Souich (Montreal, Canadá)	F. Navarro Sarabia (Sevilla, España)
M. Farré Albaladejo (Barcelona, España)	S. Palacios Gil-Antuñano (Madrid, España)
F. Forriol Campos (Navarra, España)	Á. Pérez Martín (Cantabria, España)
F. García Alonso (Madrid, España)	J. Redondo Sánchez (Córdoba, España)
A. García García (Madrid, España)	A. Rodríguez de la Serna (Barcelona, España)
S. Giménez Basallote (Málaga, España)	D. Roig Escofet (Barcelona, España)
J. J. González Iturri (Pamplona, España)	P. Sánchez García (Madrid, España)
P. Guillén García (Madrid, España)	A. Tejedor Varillas (Madrid, España)
J. Guillén Montenegro (Barcelona, España)	J. M <sup>a</sup> Vilarrubias Guillamet (Barcelona, España)
J. C. Hermosa Hernán (Madrid, España)	J. M <sup>a</sup> Villalón Alonso (Madrid, España)
	J. Zarco Rodríguez (Madrid, España)

## DIRECTOR CIENTÍFICO

Josep Vergés Milano

## COORDINADORA TÉCNICA

Gemma Martínez Estrada

## REALIZACIÓN EDITORIAL

Custommedia S.L. Tel: 93 419 5152

## EDITORIAL

El presente número recoge las ponencias que tuvieron lugar en el simposio: "Artrosis y Sinovitis: Patogénesis, detección y tratamiento" celebrado el pasado 11 de junio en París, dentro del marco del congreso de la Liga Europea Reumatológica (EULAR).

El simposio se inició con una ponencia del Prof. F. Berenbaum (Saint-Antoine Hospital, París, Francia), quien realizó una introducción sobre la fisiopatología de la artrosis, en la que destacó la creciente importancia que el componente inflamatorio de la patología está adquiriendo. Concluyó que la membrana sinovial juega un papel primordial en el proceso degradativo de la artrosis y que el tratamiento de la sinovitis constituye un enfoque "basado en la evidencia" para tratar no sólo el dolor sino también el daño estructural en la artrosis.

La Prof. J. Martel-Pelletier (Hospital Notre-Dame, Montreal, Canadá) presentó información de la proteína HMGB1, un nuevo factor implicado en el proceso inflamatorio de la artrosis. Se trata de una proteína que en condiciones normales se encuentra expresada en el núcleo de las células, pero que en condiciones patológicas puede liberarse a nivel extracelular. En concreto, presentó datos preliminares de un estudio piloto con condroitín sulfato con el que el producto podría reducir la liberación extracelular de dicha proteína y regular la inflamación en la artrosis.

El Prof. G. Herrero-Beaumont (Universidad Autónoma de Madrid) resumió las propiedades antiinflamatorias del producto y presentó datos de un estudio en el que observa una reducción de la inflamación con condroitín sulfato en un modelo experimental de artritis crónica en conejos, corroborando su efecto antiinflamatorio. Así, concluyó haciendo la correlación de la traducción clínica de dichos resultados con los del estudio GAIT, confirmando el efecto observado sobre el parámetro hinchazón/derrame.

Posteriormente, la Dra. I. Möller (Hospital Platón, Barcelona) presentó una actualización de la técnica ecográfica para valorar los cambios y la evolución de la artrosis, y la inflamación asociada.

Destacó su utilidad para el seguimiento de la patología, así como método de guía para tratamientos que requieren inyección intrarticular. Su principal limitación es la falta de consenso internacional y actualmente se está trabajando para validar y estandarizar escalas de progresión de la artrosis mediante ecografía.

Seguidamente, el Prof. P. Du Souich (Universidad de Montreal, Canadá) presentó las diversas opciones farmacológicas disponibles actualmente para el tratamiento de la artrosis y realizó una comparativa de seguridad. Concluyó que todas las opciones: paracetamol, AINEs, COX-2, opioides, corticoides, etc. no están exentas de toxicidad y pueden producir graves efectos adversos e interacciones con otros fármacos. Dado el elevado perfil de seguridad y la ausencia de interacciones con condroitín sulfato y glucosamina, se recomienda su uso para el tratamiento de la artrosis, teniendo en cuenta que en su caso el equilibrio beneficio/riesgo es mucho más favorable.

Para concluir, el Prof. M. Hochberg (Universidad de Maryland, EEUU) presentó los resultados de un metaanálisis que evalúa el efecto modificador de la enfermedad con condroitín sulfato. Se incluyeron en el estudio cuatro ensayos clínicos realizados en 1.026 pacientes con artrosis de rodilla. Concluye que el condroitín sulfato a dosis de 800 mg reduce la pérdida de espacio intrarticular, con un tamaño de efecto de  $-0.26$ , correspondiente a un efecto pequeño, aunque estadísticamente significativo.

Por otra parte, en nuestra sección de Literatura Internacional Comentada incluimos sendos resúmenes de dos interesantes artículos de reciente publicación sobre el condroitín sulfato.

Y en nuestra sección de Empresa, informamos de un curso sobre Inflamación y Artrosis de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, organizado conjuntamente con nuestra revista.

**Dr. Josep Vergés**  
Director Revista Condrotección



Mesa de ponentes del simposio EULAR: Prof. Herrero-Beaumont, Dra. Möller, Prof. Du Souich, Prof. Hochberg, Prof. Berenbaum, Prof. Martel-Pelletier

Se aceptarán artículos originales completos no publicados y bien documentados de un máximo de 2 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 Condrotección
- 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



**Francis Berenbaum,**  
Reumatólogo,  
Departamento  
de Reumatología,  
Facultad de Medicina  
Pierre Et Marie Curie,  
Saint-Antoine Hospital,  
París, Francia

La artrosis (A) se origina por un desequilibrio entre síntesis y degradación de la matriz del cartílago provocado por diversas metaloproteinasas (MMPs) que rompen las moléculas de colágeno y agregano. Este aumento de la síntesis de MMPs procede de los condrocitos articulares y las células sinoviales, al ser activados por diversos mediadores. Aunque el papel del condrocito parece ser fundamental, el tejido sinovial ayuda a perpetuar la activación condrocitaria. Recientes estudios correlacionan los cambios en la sinovitis con cambios en el dolor articular, sugiriendo que el tratamiento del dolor en la A necesita tener en cuenta el tratamiento de la sinovitis. Asimismo, algunos autores sugieren la asociación entre sinovitis y evolución de la enfermedad. Se concluye que el tratamiento de la sinovitis en la A es un enfoque basado en la evidencia para tratar no sólo el dolor sino también el daño estructural que tiene lugar en la A.

Osteoarthritis (OA) results from an imbalance between synthesis and degradation of the cartilage matrix mainly caused by several matrix metalloproteinases (MMPs) that breakdown collagens and aggrecans. This increased synthesis of MMPs comes from articular chondrocytes and synovial cells when these cells are activated by a soap of soluble mediators. Although the role of the chondrocyte seems to be fundamental, the synovial tissue helps perpetuate chondrocyte activation. Recent studies showed that a change in synovitis was correlated with change in knee pain, suggesting that the treatment of pain in OA needs to consider treatment of synovitis. Moreover, an association of synovitis and prognosis of the disease is currently suggested by some authors. It is concluded that targeting OA synovitis is an « evidence-based » approach for treating not only pain but also structural damage in OA.

El concepto y definición de artrosis ha evolucionado en las últimas décadas a raíz de la creciente investigación llevada a cabo al respecto (tabla 1). Actualmente sabemos que la artrosis se origina por un desequilibrio entre síntesis y degradación de la matriz del cartílago provocado por diversas metaloproteinasas (MMPs) que rompen las moléculas de colágeno y agregano. Este aumento de la síntesis de MMPs procede de los condrocitos articulares y las células sinoviales, al ser activados por diversos mediadores solubles como las citocinas, mediadores lípidos, radicales libres y constituyentes de la matriz en sí, como los fragmentos de fibro-

nectina. Aunque el papel del condrocito parece ser fundamental, el tejido sinovial ayuda a perpetuar la activación con-

drocitaria. Las células sinoviales fagocitan los fragmentos de cartílago liberados a la articulación, lo que provoca la inflama-

Tabla 1.

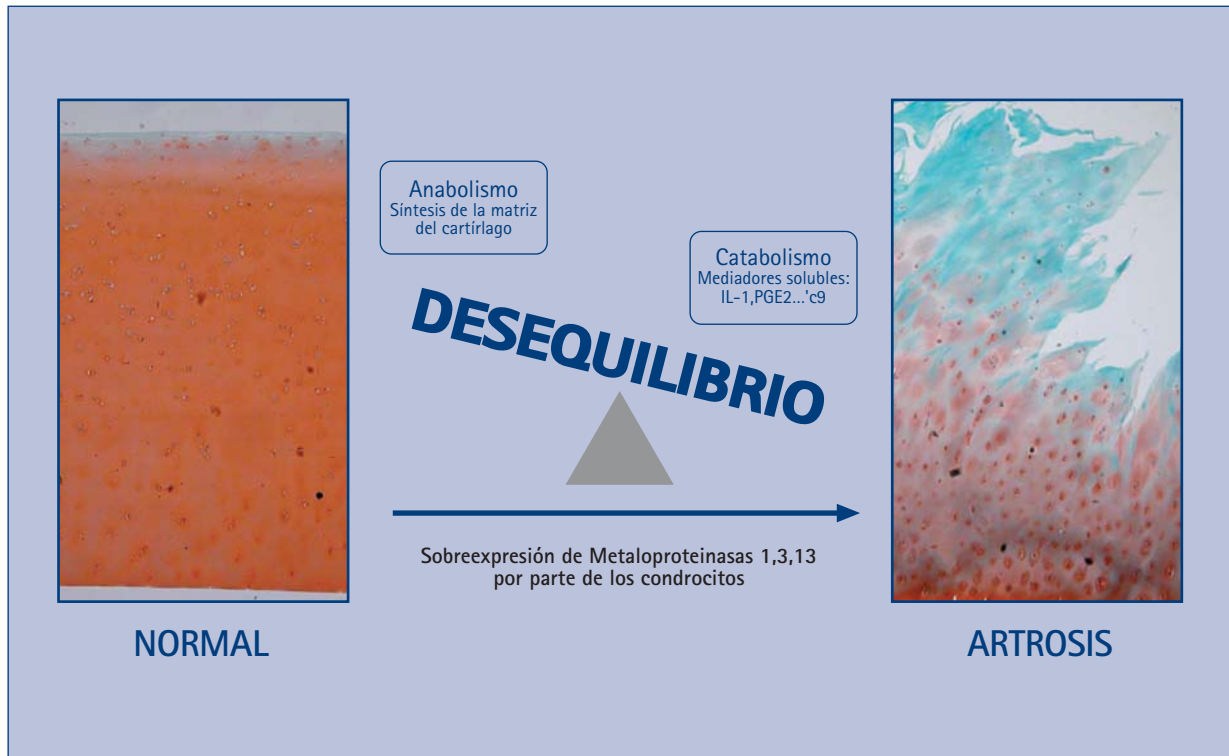
## FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS

### Hasta el siglo XX

- Consecuencia pasiva del desgaste
- Patología degenerativa
- Patología del cartílago
- Sin cura

### Siglo XXI

- Proceso celular basado en mediadores solubles
- Enfermedad pro-inflamatoria
- Patología de múltiples tejidos
- Reto biológico abierto a intervención terapéutica

Figura 1. **PATOLOGÍA DE LA ARTROSIS**

ción sinovial. Así, las células sinoviales artrósicas son capaces de producir diversos mediadores que se liberan en la cavidad articular, como MMPs y citocinas, que a su vez pueden alterar la matriz del cartilago y activar los condrocitos (figura 1).

Mejoras en la técnica y la tecnología de la resonancia magnética nuclear han permitido optimizar la identificación de la sinovitis y valorar la evolución de su tratamiento (figura 2). De especial interés es el hallazgo observado en estudios recientes, en los que cambios en la sinovitis se correlacionan con cambios en el dolor articular, sugiriendo que el tratamiento del dolor en la artrosis necesita tener en cuenta el tratamiento de la sinovitis.

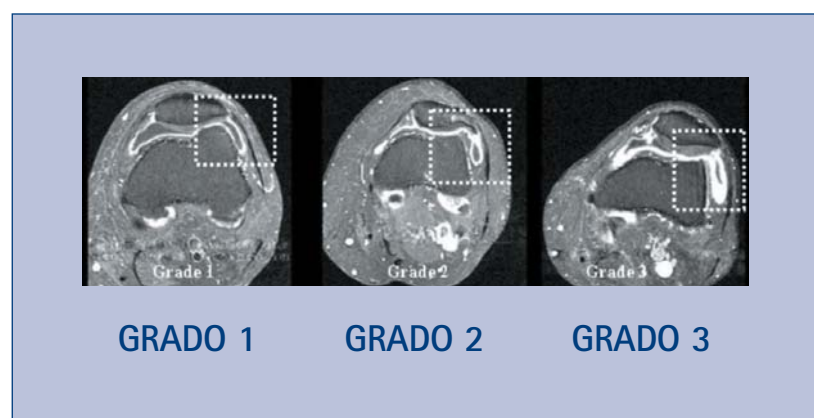
Adicionalmente, en línea con la evidencia de una correlación entre sinovitis y dolor, algunos autores (aunque no todos) sugieren en la actualidad la asociación entre sinovitis y

evolución de la enfermedad, proponiendo la hipótesis de que marcadores de la sinovitis como los biomarcadores, la ecografía y la resonancia magnética nuclear, podrían ser de gran interés para detectar pacientes con artrosis temprana y riesgo de padecer degradación articular.

Se concluye pues, que el tratamiento de la sinovitis en la

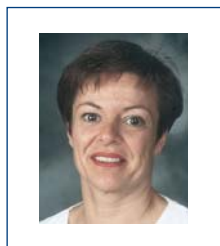
artrosis es un enfoque "basado en la evidencia" para tratar no sólo el dolor sino también el daño estructural que tiene lugar en la artrosis.

Es muy probable que la investigación que se lleve a cabo durante la siguiente década aporte una mayor comprensión del papel de la sinovitis en el inicio y desencadenamiento del proceso artrósico.

Figura 2 **GRADOS SEMICUANTITATIVOS DE SINOVITIS EN ARTICULACIÓN DE RODILLA ARTRÓSICA**

## ARTÍCULO ORIGINAL

# HMGB1: UN NUEVO FACTOR IMPLICADO EN EL PROCESO INFLAMATORIO DE LA ARTROSIS



**Johanne Martel-Pelletier,**  
Especialista en Reumatología,  
Catedrática, Facultad de Medicina, Osteoarthritis Research Unit, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Canadá.

Recientemente, una proteína llamada *high mobility group box 1* (HMGB1) se ha identificado como nuevo mecanismo de la patogénesis de la inflamación. HMGB1 está expresada en todas las células nucleadas y bajo condiciones normales se encuentra predominantemente en el núcleo. A nivel intracelular, HMGB1 modula diversos procesos celulares entre los que se encuentran la regulación transcripcional y la expresión génica. Bajo condiciones patológicas/inflamatorias, HMGB1 puede translocarse al citoplasma y liberarse a nivel extracelular, donde actúa como una citocina que puede promover la inflamación. En la artrosis (A), esta proteína podría conectar procesos degradativos, tales como el proceso de necrosis condrocitaria, el proceso inflamatorio de la membrana sinovial y la perpetuación de los eventos inflamatorios que tienen lugar en distintas fases de la patología. Así, podría jugar un papel crítico en la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias en la inflamación crónica y puede ser de gran importancia en la progresión y los procesos destructivos de patologías artríticas crónicas como la A. De ahí que la reducción de los niveles de HMGB1 pueda ser una forma de controlar la inflamación en pacientes con A.

Recently, a protein called high mobility group box 1 (HMGB1) has been identified as a novel pathway in the pathogenesis of inflammation. HMGB1 is expressed in all nucleated cells, and under normal conditions is found mostly in the nucleus. Intracellularly, HMGB1 modulates a variety of important cellular processes including transcriptional regulation and gene expression. Under pathological / inflammatory conditions, HMGB1 can be translocated to the cytoplasm and released extracellularly, where it acts as a cytokine that can promote inflammation. In osteoarthritis (OA), this protein could connect the degradative processes, namely the early chondrocyte necrosis-induced damage process, the delayed synovial membrane inflammatory process and the perpetuation of inflammatory events occurring in the different phases of this disease. Thus, it may play a critical role in regulating pro-inflammatory cytokine production in chronic inflammation and may be of significant importance in the progression and destructive processes of chronic arthritic diseases such as OA. Hence, reducing the levels of HMGB1 may be one way to control the inflammation in patients with OA.

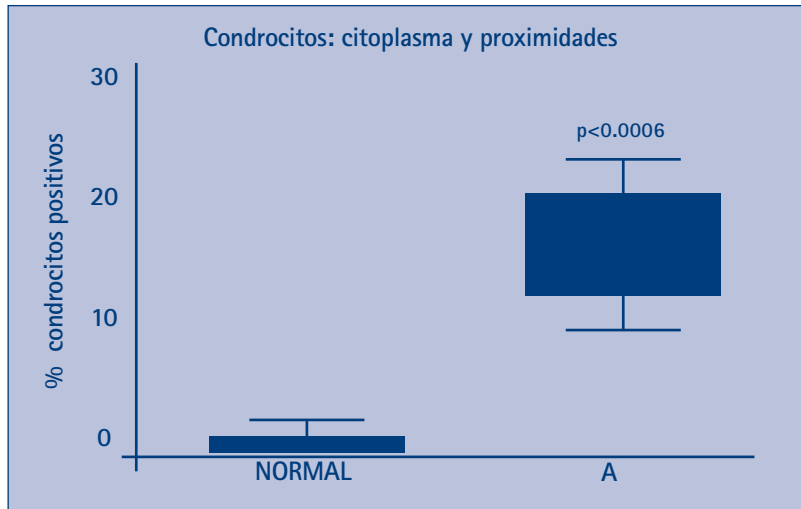
La artrosis (A) es una enfermedad articular degenerativa que se cree resulta de los cambios bioquímicos y estrés biomecánico que afectan a la estructura del tejido articular. La exposición del cartílago articular a estrés físico o químico localizado, incluyendo fenómenos mecánicos, inflamatorios y oxidativos, podría contribuir a la degradación de las macromoléculas de la matriz del cartílago. La muerte del condrocito también se considera un importante factor que contribuye a la destrucción de la

matriz del cartílago en la A. En el cartílago artrótico, gran cantidad de condrocitos muestra signos tanto de necrosis y apoptosis en comparación con el cartílago sano. Aunque la destrucción del cartílago articular es la principal característica de la artrosis, la inflamación de la membrana sinovial juega un importante papel en la progresión de las lesiones del tejido articular, aunque se trate de un fenómeno secundario.

Recientemente, se ha identificado un nuevo mecanismo de la pato-

génesis de la inflamación. Así, una proteína llamada *high mobility group box 1* (HMGB1) ha demostrado ejercer múltiples funciones según su localización: intracelular o extracelular. HMGB1 está expresada en todas las células nucleadas y bajo condiciones normales se encuentra predominantemente en el núcleo, aunque puede trasladarse entre el núcleo y el citoplasma. A nivel intracelular, HMGB1 modula diversos procesos celulares entre los que se encuentran la regulación transcripcional y la expresión génica. Bajo condicio-

Fig. 1. **CARTÍLAGO HUMANO  
HMGB1 POR INMUNOHISTOQUÍMICA**



nes patológicas/inflamatorias, HMGB1, en respuesta a estímulos como la endotoxina, citocinas proinflamatorias (por ej. IL-1 $\beta$ ) y estrés oxidativo, puede translocarse al citoplasma y liberarse a nivel extracelular, donde actúa como una citocina que puede promover la inflamación. Cabe destacar que HMGB1 en sí provoca una respuesta que prolonga y mantiene la inflamación. Además, puede inducir también una liberación gradual y bifásica de algunas citocinas. Así, HMGB1 se ha identificado como un mediador gradual de la inflamación, dado que propaga la inflamación al aumentar la respuesta inflamatoria a través de la inducción y ampliación de la producción de citocinas proinflamatorias.

Fuera de las células, HMGB1 puede interactuar con receptores de membrana que desencadenan multitud de efectos en cascada y una amplificación del proceso inflamatorio.

Así, nuestro equipo estudió la presencia de HMGB1 en membrana sinovial y cartílago humanos por inmunohistoquímica y microscopía

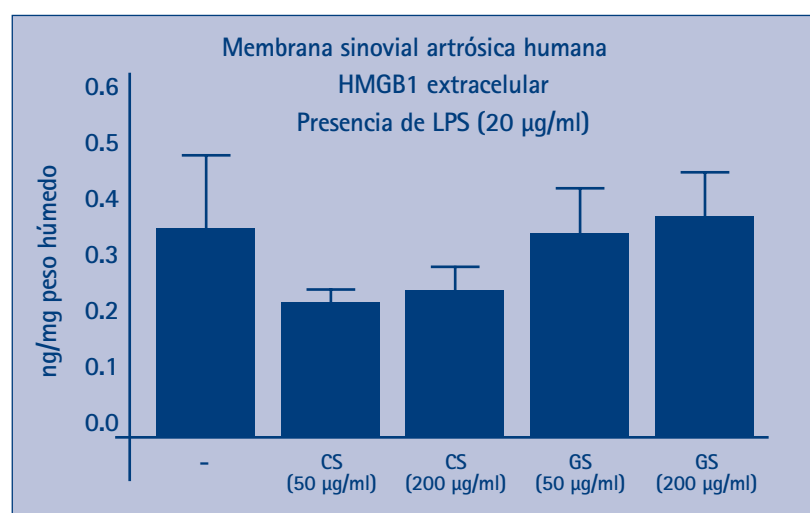
de fluorescencia confocal para discriminar la tinción nuclear y citoplasmática. Nuestros estudios muestran que, en membrana sinovial y cartílago sanos, HMGB1 se encuentra predominantemente a nivel del núcleo y a veces en el citoplasma. Por el contrario, en la membrana sinovial y el cartílago artrósicos está presente predominantemente en el citoplasma. Cabe destacar que, en el cartílago afectado, también se observa tinción alrededor de los condrocitos,

sugiriendo liberación de HMGB1 (figura 1).

En conjunto, estos datos sugieren que a nivel extracelular, HMGB1 actúa como un factor pro-inflamatorio similar a las citocinas. En la artrosis, esta proteína podría conectar procesos degradativos, tales como el proceso de necrosis condrocitaria, el proceso inflamatorio gradual de la membrana sinovial y la perpetuación de los eventos inflamatorios que tienen lugar en distintas fases de la patología. Así, podría jugar un papel crítico en la regulación de la producción de citocinas proinflamatorias en la inflamación crónica y puede ser de gran importancia en la progresión y los procesos destructivos de patologías artríticas crónicas como la A. De ahí que la reducción de los niveles de HMGB1 pueda ser una forma de controlar la inflamación en pacientes con A.

Datos preliminares de un estudio piloto realizado por nuestro equipo sugieren que CS podría reducir levemente la presencia extracelular de HMGB1 (figura 2), aunque serán necesarios nuevos estudios para confirmar dicho efecto.

Fig. 2. **EXPERIMENTO PILOTO**



## ARTÍCULO ORIGINAL

# ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL CONDROITÍN SULFATO EN EL TEJIDO SINOVIAL



**Gabriel Herrero-Beaumont,**  
Reumatólogo,  
Departamento  
de Reumatología,  
Fundación Jiménez  
Díaz-Capio, Universidad  
Autónoma de Madrid

La inflamación sinovial se refleja claramente en los signos y síntomas de la artrosis, incluyendo la hinchazón, el derrame, la rigidez y, a veces, cierto grado de enrojecimiento. Diversos estudios recientes han demostrado una asociación entre la sinovitis y el deterioro de la lesión estructural de la enfermedad. Por otra parte, en el estudio GAIT se observó que el tratamiento con condroitín sulfato ejercía una mejoría significativa de los signos de inflamación, incluido el derrame articular. Estudios preliminares de nuestro laboratorio en conejos con artritis muy evolucionada han confirmado estos hallazgos y mostrado que el condroitín sulfato es capaz de disminuir el estado inflamatorio de las células mononucleares de sangre periférica y al mismo tiempo inducir los mismos cambios en la sinovial inflamada. Asimismo, se observó, en este último tejido, una mejoría significativa del grado de inflamación sinovial, con un descenso del índice histopatológico que mide la infiltración celular de la sinovial y la proliferación e hiperplasia de la íntima.

Synovial inflammation is clearly reflected in the signs and symptoms of osteoarthritis, including joint swelling, effusion, stiffness and, sometimes, a certain degree of redness. Several recent studies have evidenced an association between synovitis and progression of structural damage of the disease. On the other hand, it was observed in the GAIT study that treatment with chondroitin sulphate exerted a significant improvement of inflammation signs, including joint swelling. Preliminary studies from our laboratory in arthritic rabbits have confirmed these findings and shown that chondroitin sulphate can reduce the inflammatory state of mononuclear cells of peripheral blood and, at the same time, induce the same changes in swollen synovial membrane. Likewise, a significant improvement in the degree of synovial inflammation was observed in this tissue, with a decrease of the histopathological index measuring cellular infiltration of synovial membrane and a decrease of proliferation and hyperplasia of the intima.

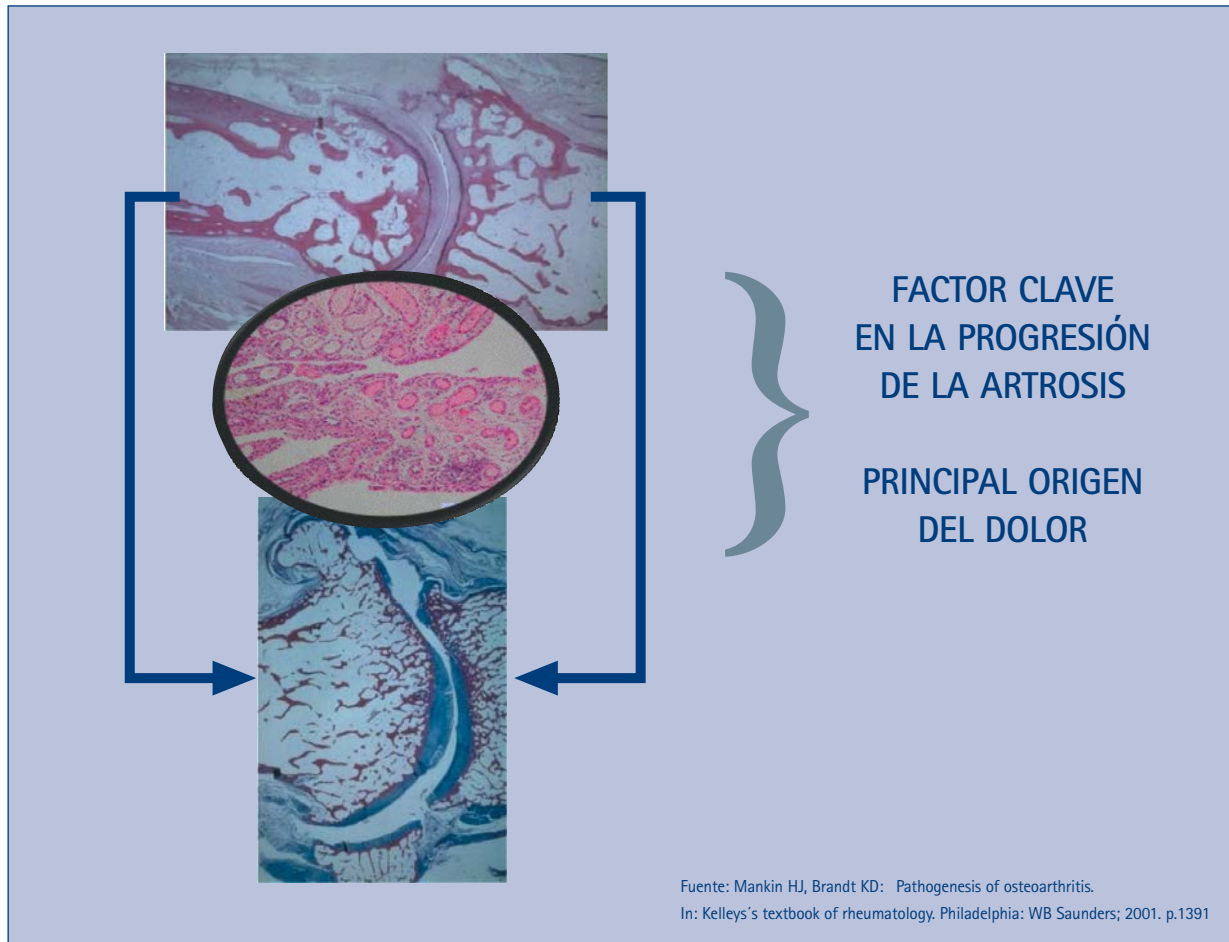
La etiopatogenia de la artrosis muestra una gran diversidad de mecanismos patogénicos que confluyen en el cartílago como tejido diana del daño articular inicial. No obstante, en la patogenia de la enfermedad intervienen además otros tejidos articulares como el hueso subcondral, la membrana sinovial y las partes blandas periarticulares, o sea: la cápsula, los ligamentos y los tendones periarticulares, cuyas alteraciones participan de forma notoria en la expresividad clínica de la enfermedad. De todos, el cartílago y el hueso subcondral son los tejidos más comprometidos en la instauración del daño artrósico, al menos en las fases iniciales de la enfermedad. Entre

estos dos compartimentos existe una evidente relación biomecánica, además de una estrecha comunicación intercelular e intermolecular aún no completamente aclarada.

Por su parte, la inflamación de la membrana sinovial suele ser una complicación más avanzada de la enfermedad. Aún cuando la sinovitis no es el elemento desencadenante ni perpetuador de la enfermedad, juega también un papel importante en su fisiopatología, bien por un efecto directo de las células inflamatorias sinoviales o, más frecuentemente, por la acción de los mediadores pro-inflamatorios derramados de la sinovial inflamada al líquido sinovial.

En la membrana sinovial artrósica, los cambios inflamatorios que tienen lugar incluyen la hipertrofia e hiperplasia de la íntima sinovial, con un aumento del número de células de recubrimiento e infiltración de células inflamatorias. En ocasiones se observan acúmulos de células mononucleares, en otras, una infiltración de macrófagos. 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. Sin embargo, otros enfermos muestran cambios fibróticos con un

Figura 1. SINOVITIS Y PROGRESIÓN DE LA ARTROSIS



proceso neoangiogénico muy pronunciado.

La inflamación sinovial se refleja claramente en los signos y síntomas de la artrosis, incluyendo la hinchazón y el derrame, la rigidez y, a veces, cierto grado de enrojecimiento, aunque este último signo es muy infrecuente. Diversos estudios recientes han demostrado una asociación entre la sinovitis y el deterioro de la lesión estructural de la enfermedad. De hecho, varios autores han sugerido que la presencia de sinovitis puede considerarse un factor de mal pronóstico de la enfermedad (figura 1). En este sentido varios marcadores biológicos asociados a la inflamación sinovial, como la proteína oligomérica del cartilago (COMP), la proteína C reactiva o el ácido hialurónico, están elevados en enfermos con artrosis avanzada

y pudieran considerarse marcadores predictores de mal pronóstico.

Por otra parte, varios estudios clínicos en los que se ha analizado la eficacia del condroitín sulfato en artrosis de diferentes localizaciones sugieren que este fármaco pudiera tener un cierto efecto antiinflamatorio en enfermos con artrosis y sinovitis asociada. De hecho, estos datos se vieron respaldados por los hallazgos encontrados en el estudio GAIT. En dicho ensayo clínico, se observó que los enfermos con estas características clínicas tratados con condroitín sulfato tenían una mejoría significativa de los signos de inflamación, incluido el derrame articular.

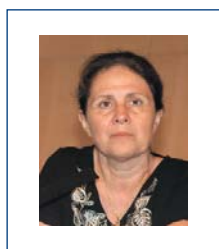
Estudios preliminares de nuestro laboratorio en conejos con artritis muy evolucionada han confirmado estos hallazgos y mostrado

que el condroitín sulfato es capaz de disminuir el estado inflamatorio de las células mononucleares de sangre periférica y al mismo tiempo inducir los mismos cambios en la sinovial inflamada. Como dato de interés se observó, en este último tejido, una mejoría significativa del grado de inflamación sinovial, con un descenso del índice histopatológico que mide la infiltración celular de la sinovial y la proliferación e hiperplasia de la íntima.

Por tanto, de estos datos podemos concluir que los estudios en animales y en cultivos celulares in vitro respaldan los resultados del estudio GAIT, que mostró que los enfermos con artrosis de rodilla en tratamiento con condroitín sulfato experimentaban una mejoría de los síntomas y signos relacionados con la inflamación articular.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# ÚLTIMOS AVANCES EN ECOGRAFÍA Y ARTROSIS



**Ingrid Möller,**  
Reumatóloga,  
Servicio  
de Reumatología,  
Hospital Platón  
e Instituto Poal de  
Reumatología,  
Barcelona

La artrosis (A) es una de las patologías reumáticas en las que los avances de la técnica ecográfica de alta resolución han aumentado considerablemente nuestra capacidad para observar en detalle los cambios de la articulación afectada, pudiendo aportar más información sobre los motivos del dolor, el papel de la inflamación y la progresión de la enfermedad. Aunque la artrosis es la patología reumática más común, su estudio ecográfico está limitado por la falta de consenso sobre la definición de los hallazgos patológicos en la A, en contraposición al acuerdo alcanzado con otras patologías inflamatorias. Recientemente, se han propuesto sistemas de puntuación semicuantitativos de A para valorar los hallazgos ecográficos de rodilla, cadera y manos. A su vez, avances tecnológicos, incluyendo sondas 3D/4D, que permiten la obtención de imágenes volumétricas y la fusión de imágenes con otras técnicas como la tomografía computerizada, resultan prometedoras. Se concluye que la ecografía es de gran utilidad para la detección temprana de la A y para definir el tipo y el grado de afectación de hueso y cartilago. Además, es una excelente herramienta para la detección de la sinovitis y posee el potencial para elucidar el papel de los tejidos blandos, incluyendo la membrana sinovial, en el origen y progresión de la A.

Osteoarthritis (OA) is one of the rheumatic disorders in which advances in high resolution ultrasonography (US) have greatly enhanced our ability to observe the detailed changes in the pathological joint, potentially providing insight into the causes of pain, the role of inflammation and the progression of the disease process. Although OA is the most common rheumatic disorder, ultrasound (US) study of this disease is limited by lack of consensus in defining the pathologic US findings in OA, as opposed to the agreement that has been achieved in inflammatory disorders. Recently, semi-quantitative scoring systems in OA have been proposed to assess US findings in knee, hip and hands. Also, technological advances, including 3D/4D probes, allowing us to obtain volumetric images, and fusion imaging with other imaging technologies such as CT are promising tools. It is concluded that US is valuable in the early detection of OA and is helpful in defining the type and extent of bone and cartilage damage. Also, US is an excellent tool for the detection of synovitis and has the potential to further elucidate the role of soft tissues, including but not limited to synovium, in the generation and progression of OA.

La artrosis (A) se caracteriza por la presencia de cambios en hueso, cartilago y tejidos blandos. El cartilago experimenta una degradación focalizada que resulta en un adelgazamiento progresivo de este tejido en las articulaciones afectadas. El cartilago articular es avascular y está inervado, por tanto, el dolor probablemente proceda de otras estructuras periarticulares y/o intrarticulares como la cápsula articular, la membrana sinovial,

Tabla 1. **ACTUALMENTE LA ECOGRAFÍA EN LA A PERMITE EVALUAR:**

- Cartilago articular
- Membrana sinovial patológica
- Tejido blando
- Cambios óseos: osteofitos, erosión e irregularidades
- Complicaciones tras intervención quirúrgica
- Ubicación de la aguja en tratamientos o intervenciones intrarticulares

Tabla 2. ESCALA DE PUNTUACIÓN ECOGRÁFICA EN CARTÍLAGO FEMORAL ARTRÓSICO

Grado ecográfico de A	0	1	2	3	4	5	6
Cartílago	Cartílago normal, grosor y claridad uniformes	Margen poco definido o ausencia parcial de claridad sin cambios en grosor	Margen poco definido y ausencia parcial de claridad sin cambios en grosor	Margen poco definido y ausencia completa de claridad	Margen difícil de definir y banda opaca total	Importante cambio de grosor	Ausencia de cartílago visible

periostio, hueso, tendones, bur-sas, ligamentos o meniscos. La proliferación sinovial, el derrame y los quistes poplíteos son hallazgos habituales en la A.

La radiografía simple es la técnica de imagen más frecuentemente utilizada para valorar la afectación articular en la A. No obstante, el cartílago no puede visualizarse mediante radiografía simple. Así, la A es una de las patologías reumáticas en las que los avances de la técnica ecográfica de alta resolución han aumentado considerablemente nuestra capacidad para observar en detalle los cambios de la articulación afectada, pudiendo aportar más información sobre los motivos del dolor, el papel de

la inflamación y la progresión de la enfermedad (tabla 1).

No obstante, todavía existen importantes limitaciones a superar para la utilización de la ecografía en la A, incluyendo la falta de una metodología estandarizada para medir el adelgazamiento del cartílago y la pérdida de espacio articular, la falta de un sistema de puntuación validado para hallazgos ecográficos indicativos de A y la falta de un sólido bloque de evidencia sobre la fiabilidad de la ecografía para la valoración de la patología.

Recientemente, se han propuesto sistemas de puntuación semi-cuantitativos para valorar los hallazgos ecográficos de rodilla (tabla 2), cadera y manos<sup>1-3</sup>.

Nuevos avances en la tecnología ecográfica, como las sondas que permiten una visualización en 3D/4D o la utilización simultánea de imágenes obtenidas por tomografía computerizada superpuestas con imágenes obtenidas por ecografía, pueden contribuir a la evolución, mejora y mayor rendimiento de la técnica ecográfica en la detección y progresión de la A.

Podemos concluir que la ecografía es de gran utilidad para la detección temprana de la A y para definir el tipo y el grado de afectación de hueso y cartílago. Además, es una excelente herramienta para la detección de la sinovitis (figura 1) y posee el potencial para elucidar el papel de los tejidos blandos, incluyendo la membrana sinovial, en el origen y progresión de la A. La evaluación ecográfica del proceso artrósico constituye un área dinámica de investigación reumatológica que puede aportar mayor información sobre esta importante patología reumática.

### Fig 1. PRESENCIA DE SINOVITIS Y DERRAME EN ARTICULACIÓN DE RODILLA

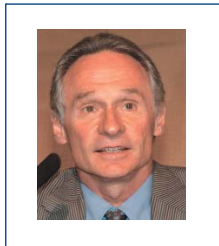


#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Lee CL, Huang MH, Chai CY, Chen CH, Su JY, Tie YC. The validity of in vivo ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:352-8.
2. Qvistgaard E, Christensen R, Torppedersen S, Bliddal. Reproducibility and inter-reader agreement of a scoring system for ultrasound evaluation of hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1613-9.
3. Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ, Hensor EM, Emery P, Conaghan PG. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis* 2008 (in press).

## ARTÍCULO ORIGINAL

# EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES PARA LA ARTROSIS



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

Este artículo analiza los efectos adversos (EA) e interacciones de las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la artrosis. Respecto a los EA, bajas dosis de paracetamol, condroitín sulfato (CS) y glucosamina se comportan como el placebo. Los AINEs y COX-2 pueden provocar EA gastrointestinales, así como insuficiencia renal, retención de sodio con hipertensión y edema periférico, hipercalemia y necrosis papilar, exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva y aumentar la incidencia del infarto de miocardio y de accidentes vasculares cerebrales. Los EA asociados al uso de opioides incluyen estreñimiento, náuseas y vómitos, trastornos de cognición, aumento de peso, disfunción sexual, sedación, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia física. Las interacciones farmacológicas son comunes con AINEs y COX-2, que pueden producirse con antidiabéticos orales, anticoagulantes y estatinas. Los opioides podrían interactuar con antidepresivos,  $\beta$ -bloqueantes, etc. Los AINEs y COX-2 de tipo ácido pueden interactuar con antibióticos betalactámicos como la penicilina, amoxicilina, y la cefalosporina. A su vez, el paracetamol puede interactuar con anticoagulantes. No se han descrito interacciones farmacológicas con el CS o la glucosamina.

This article analyses the safety, adverse events (AE) and interactions of the main pharmacological options for the treatment of osteoarthritis. Concerning AE, low dosages of acetaminophen, chondroitin sulphate (CS) and glucosamine behave like placebo. NSAIDs and COX-2 may cause gastrointestinal AE as well as renal insufficiency, sodium retention with hypertension and peripheral oedema, hyperkalemia and papillary necrosis; NSAIDs and COX-2 may exacerbate congestive heart failure and increase the incidence of myocardial infarction and stroke. AE associated to the use of opioids include constipation, nausea and vomiting, impaired cognition, weight gain, sexual dysfunction, sedation, respiratory depression, tolerance and physical dependence. Pharmacological interactions are common with NSAIDs and COX-2, which can happen with oral anti-diabetics, anticoagulants and statins. Opioids may interact with anti-depressants,  $\beta$ -blockers, etc. Acidic drugs like NSAIDs and COX-2 may interact with antibiotics of the betalactam family, penicillin, amoxicillin, cephalosporin, etc. Acetaminophen may increase the INR of patients treated with anticoagulants, increasing the risks of bleeding. No drug-drug interactions have been described for CS or glucosamine.

Las modalidades farmacológicas de tratamiento para la artrosis de rodilla y cadera, según las recientes recomendaciones OARSI, incluyen<sup>1</sup>: paracetamol, AINEs e inhibidores específicos de la COX-2, AINEs tópicos y capsaicina, corticosteroides intrarticulares, ácido hialurónico intrarticular, condroitín sulfato, glucosamina y opioides.

La elección del fármaco debe tener en cuenta el riesgo de producir efectos adversos, así como de producir interacciones medicamentosas, riesgos que depen-

den del estado basal de cada paciente, y de la gravedad de su afección, datos que nos permitirán estimar el cociente beneficio/riesgo (figura 1).

Por lo que respecta a los efectos adversos, dosis bajas de paracetamol, el condroitín sulfato y la glucosamina se comportan como el placebo. Los AINEs y COX-2 pueden provocar dispepsia, diarrea, náuseas, dolor abdominal y flatulencia, y pueden producir efectos adversos gastrointestinales (GI) en alrededor del 3 al 4,5% de los pacientes, además de com-

Figura 1.

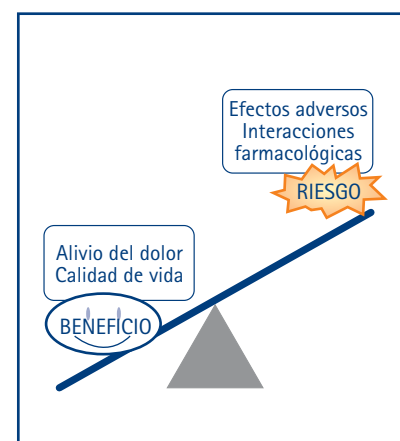
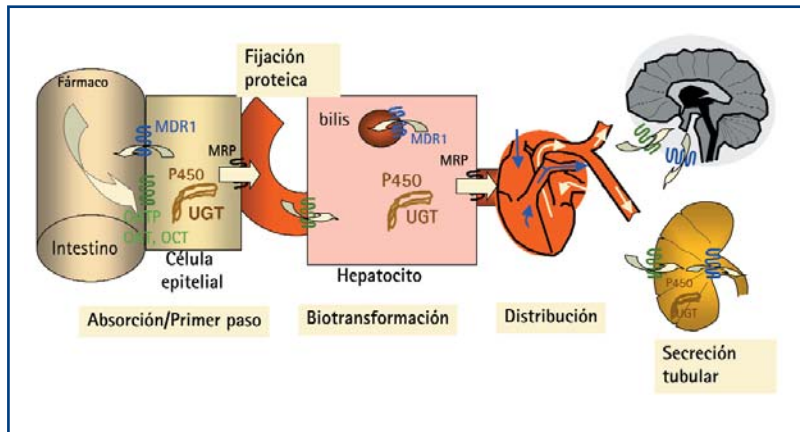


Figura 2.



plicaciones graves como perforación, obstrucción y sangrados en alrededor de un 2% de pacientes tras seis meses de tratamiento<sup>2</sup>. Los AINEs y COX-2 pueden producir insuficiencia renal, retención de sodio con hipertensión y edema periférico, hipercalemia y necrosis papilar, también podrían exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva y aumentar la incidencia de infarto de miocardio y de accidentes vasculares cerebrales<sup>3</sup>. Los efectos adversos asociados al uso de opioides incluyen estreñimiento, náuseas y vómitos, trastornos de cognición, aumento de peso y disfunción sexual, sedación, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia física.

Las interacciones farmacológicas son comunes con AINEs y COX-2. La figura 2 ilustra las distintas localizaciones en las que pueden originarse potenciales interacciones entre fármacos. A nivel de absorción, las interacciones entre fármacos pueden tener lugar con transportadores de influjo y eflujo, así como con enzimas del citocromo P450 que se encuentran en las células epiteliales de la mucosa intestinal. En sangre, la fijación proteica puede ser una zona de interacciones farmacológicas, por ejem-

plo en el caso de los AINEs y fármacos antidiabéticos orales.

Para su biotransformación, los AINEs e inhibidores COX-2 específicos son transportados al hepatocito por transportadores de aniones orgánicos (TAOs) y extrudidos fuera de los hepatocitos por P-glicoproteínas (P-gp) y otros transportadores hacia la bilis o la sangre; los transportadores son a su vez localizaciones potenciales de interacciones farmacológicas. Los AINEs e inhibidores COX-2 específicos son transformados principalmente por CYP2C9, la misma enzima que cataliza la biotransformación de antidiabéticos orales, anticoagulantes y algunas estatinas. Los opioides son fármacos de tipo básico biotransformados por glucurononconjugación y por la enzima CYP2D6 del citocromo P450 y podrían interaccionar con antidepressivos,  $\beta$ -bloqueantes, etc. Por último, los fármacos ácidos pueden ser secretados al túbulo renal mediante transportadores, como TOA y P-gp, y a este nivel, pueden ocasionarse otras interacciones farmacológicas, por ejemplo con antibióticos betalactámicos como la penicilina, amoxicilina, cefalosporina, etc.

El tratamiento a largo plazo con AINEs anula los efectos cardiovasculares de dosis bajas de aspirina, dado que los AINEs bloquean transitoriamente la COX-1 e impiden la inhibición irreversible que produce la aspirina. Los inhibidores específicos de la COX-2 están desprovistos de este efecto. No obstante, la administración a largo plazo de dosis bajas de aspirina con inhibidores COX-2 específicos aumenta la toxicidad gastrointestinal de éstos últimos a los niveles registrados con los AINEs no específicos<sup>4</sup>. El paracetamol, a dosis de 2 y 4 gr/día durante dos o más semanas puede aumentar el INR de los pacientes tratados con anticoagulantes, aumentando el riesgo de sangrado<sup>5</sup>. No se han descrito interacciones farmacológicas con el condroitín sulfato o la glucosamina.

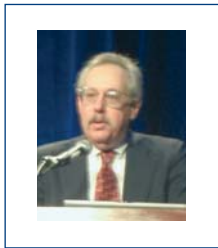
Para valorar el cociente beneficio/riesgo de los fármacos a utilizar, deben tenerse en cuenta por una parte, la edad del paciente, la presencia de otras enfermedades tales como patologías renales y cardiovasculares, diabetes, complicaciones gastrointestinales, etc. y, por otra, el consumo de otros fármacos que puedan verse afectados por el tratamiento de la artrosis. Los pacientes con riesgo elevado de padecer efectos adversos y/o interacciones farmacológicas, podrían ver su cociente beneficio/riesgo aumentado con fármacos como el condroitín sulfato y la glucosamina.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Zhang et al., *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137-62.
2. Chen et al., *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-178
3. Shi & Klotz, *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Mar;64(3):233-252
4. Silverstein et al., *JAMA*. 2000 Sep 13;284(10):1247-55
5. Parra et al., *Pharmacotherapy*. 2007 May;27(5):675-83

## ARTÍCULO ORIGINAL

# METAANÁLISIS DE LOS EFECTOS MODIFICADORES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD ARTRÓSICA CON CONDROITÍN SULFATO



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

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica de condroitín sulfato (CS), medido según el cambio observado en el ancho mínimo del espacio articular, en pacientes con artrosis (A) de rodilla. En total, se identificaron cuatro ensayos clínicos con CS controlados con placebo en pacientes con A de rodilla que registraron cambios en el ancho del espacio articular. De los cuatro ensayos clínicos identificados, dos describían estudios de un año de duración y, el resto, de dos años, y globalmente incluían un total de 1.026 pacientes. El metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos encontró una diferencia de 0.07 mm por año a favor del CS en el retraso de la pérdida de ancho mínimo de espacio articular ( $P < 0.0001$ ). Ello corresponde a un tamaño de efecto de 0.26. Los análisis de sensibilidad realizados excluyendo el estudio publicado sólo en formato *abstract* o excluyendo los dos ensayos clínicos menores de sólo un año de duración, mostraron resultados significativos similares. Se concluye que este metaanálisis demuestra un efecto significativo de CS como fármaco modificador de la estructura para el tratamiento de pacientes con A de rodilla medido según la reducción de la pérdida del ancho mínimo del espacio articular.

The aim of the present study was to determine the effect of chondroitin sulfate (CS) on structure modification, as measured by change in the rate of decline in minimum joint space width, in patients with osteoarthritis (OA) of the knee. Overall, 4 placebo-controlled trials of CS in patients with knee OA that reported changes in joint space width were identified. Two trials each were of one and two years in duration. Overall, the 4 trials enrolled a total of 1026 patients (512 randomized to chondroitin sulfate and 514 to placebo). The meta-analysis of all 4 trials found a mean difference of 0.07 mm per year in favor of CS for retarding the decline in minimal joint space width ( $P < 0.0001$ ). This corresponds to an effect size of 0.26. Sensitivity analyses excluding the trial published only in abstract form or excluding the two small trials of only one year in duration showed similar significant results. It is concluded that this meta-analysis demonstrates a significant effect of CS as a structure modifying drug for treatment of patients with knee OA as measured by slowing the rate of decline in minimum joint space width.

**E**l objetivo del presente estudio fue determinar el efecto modificador del curso de la enfermedad artrósica del condroitín sulfato (CS), medido según el cambio observado en el ancho mínimo del espacio articular, en pacientes con artrosis (A) de rodilla.

Los autores realizaron una búsqueda en MEDLINE desde 1996 a 2007 para identificar artículos sobre el efecto del CS en la modificación de la estructura en pacientes con A de rodilla.

Se buscaron las listas de referencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis, y se contactó con autores para identificar estudios adicionales.

El parámetro de valoración principal fue el cambio del ancho mínimo del espacio articular al cabo de un año.

Se extrajeron los datos sobre el cambio detectado en el ancho mínimo del espacio articular en los grupos placebo y CS. En los casos en los que fue posible, se utilizaron los datos de los análisis

por intención de tratar para la recopilación de todos los datos. Para los estudios de dos años de duración se asumió que el cambio era lineal en el tiempo. Los resultados se resumieron tanto para la diferencia absoluta entre los grupos CS y placebo como para la diferencia media (rango de efecto) utilizando las desviaciones estándar recopiladas.

No se detectaron evidencias de heterogeneidad entre los estudios. También se realizaron análisis de sensibilidad.

En total, se identificaron seis publicaciones<sup>1-6</sup> sobre cuatro ensayos clínicos con CS controlados con placebo en pacientes con A de rodilla que registraron cambios en el ancho del espacio articular. Dichas publicaciones incluían cinco artículos (tres que describían el mismo estudio) y un *abstract* de un congreso.

De los cuatro ensayos clínicos identificados, dos describían estudios de un año de duración y el resto de dos años. Globalmente, los cuatro ensayos clínicos incluían un total de 1.026 pacientes

(512 aleatorizados al grupo CS y 514 al grupo placebo) (tabla 1). Un estudio piloto había sido publicado en 1998 y el resto en 2004 o posteriormente.

El metaanálisis de los cuatro ensayos clínicos encontró una diferencia de 0.07 mm por año a favor de CS en el retraso de la pérdida de ancho mínimo de espacio articular ( $P < 0.0001$ ). Ello corresponde a un tamaño de efecto de 0.26. Los análisis de sensibilidad realizados, excluyendo el estudio publicado sólo en formato *abstract* y los dos ensayos clínicos

menores de sólo un año de duración, mostraron resultados significativos similares.

En conclusión, este metaanálisis demuestra un efecto significativo pequeño a moderado del CS como fármaco modificador de la estructura para el tratamiento de pacientes con A de rodilla medido según la reducción de la pérdida del ancho mínimo del espacio articular. Estos resultados están en consonancia con las recientes recomendaciones OARSI respecto al uso del CS en pacientes con A de rodilla.

Tabla 1. META-ANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CON CS SOBRE MODIFICACIÓN DE LA ESTRUCTURA

Autor (Año)	Condroitín sulfato			Placebo			Diferencia (mm/año) Media (95% CI)	Tamaño de efecto DME (95% CI)
	Nº pacientes	Pérdida media	DE	Nº pacientes	Pérdida media	DE		
Uebelhart (1998)	14	-0.1	1.24	12	0.4	1.00	-0.50 (-1.36, 0.36)	-0.43 (-1.21, 0.36)
Uebelhart (2004)	39	0.04	0.83	39	0.32	1.12	-0.28 (-0.72, 0.16)	-0.28 (-0.73, 0.16)
Michel (2006)	150	-0.02	0.24	150	0.04	0.28	-0.06 (-0.12, 0.00)	-0.23 (-0.46, 0.00)
Reginster (2007)	309	0.05	0.26	313	0.12	0.27	-0.07 (-0.11, -0.03)	-0.26 (-0.42, -0.11)
Resumen	512			514			-0.07 (-0.10, -0.03)	-0.26 (-0.38, -0.14)

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Uebelhart D, et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998 May; 6 Suppl A:39-46.
2. Conrozier T. [Anti-arthrosis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates (CS 4&6)]. *Presse Med* 1998; 27:1862-5.
3. Malaise M, et al. Efficacy and tolerability of 800 mg chondroitin 4&6 sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, multicentre study ver-

4. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Apr; 12(4):269-76.
5. Michel BA, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar; 52(3):779-86.

6. Reginster JY, et al. A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4&6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention). Presented at 2006 Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology [abstract L42]. Accessed at <http://www.abstractsonline.com> on 12/12/07.

## LITERATURA INTERNACIONAL COMENTADA

# BASES BIOQUÍMICAS DEL EFECTO DEL CONDROITÍN SULFATO EN LA ARTROSIS

J. Monfort,  
J.P. Pelletier,  
N. García-Giralt and  
J. Martel-Pelletier  
Biochemical basis of the  
effect of chondroitin  
sulphate on osteoarthritis  
articular tissues.  
Annals of the Rheumatic  
Diseases 2008;  
67:735-740.

La artrosis es una patología crónica caracterizada por una afectación irreversible de las estructuras articulares que incluye pérdida de cartilago articular, formación de osteofitos, alteraciones del hueso subcondral e inflamación sinovial. El dolor, la incapacidad funcional y la afectación de la calidad de vida son las principales quejas de los pacientes artrósicos. Diversos fármacos se han investigado para valorar sus efectos positivos sobre el alivio de los síntomas clínicos y la mejora de los cambios estructurales en la artrosis. Se ha demostrado que el condroitín sulfato interfiere en la progresión de los cambios estructurales en el tejido articular, por lo que es de utilidad para el tratamiento de pacientes con artrosis. Esta revisión resume datos de diversos estudios que describen los mecanismos de acción del condroitín sulfato explicando los efectos beneficiosos del producto.

Osteoarthritis is a chronic disease characterised by irreversible damage to joint structures, including loss of articular cartilage, osteophyte formation, alterations in the subchondral bone and synovial inflammation. Pain, functional disability and impairment of health-related quality of life are major complaints in patients with osteoarthritis. Several compounds have been investigated for their positive effects on the relief of clinical symptoms and improvement of structural changes in osteoarthritis. It has been shown that chondroitin sulphate interferes with the progression of structural changes in joint tissues and is used in the management of patients with osteoarthritis. This review summarises data from relevant reports describing the mechanisms of action of chondroitin sulphate involved in the beneficial effects of the drug.

El presente artículo es una revisión pre-clínica del condroitín sulfato (CS) y pretende resumir los distintos mecanismos de acción de dicho fármaco a nivel articular, que explicarían la eficacia sintomática del producto en pacientes artrósicos, observada en numerosos ensayos clínicos y metaanálisis publicados.

La literatura demuestra que CS ejerce efectos antiapoptóticos en el tejido articular y es capaz de actuar sobre el balance entre el anabolismo y el catabolismo de la matriz extracelular del cartilago, incrementando la síntesis de proteoglicanos y disminuyendo los efectos de las proteasas, respectivamente. Además, se ha descrito también un efecto modulador del fármaco sobre la inflamación que tiene lugar en la patología artrósica.

Así, el CS reduce los niveles de óxido nítrico, mediador proinfla-

matorio responsable de activar efectos biológicos a distintos niveles, promoviendo, en último término, la degradación del cartilago articular (tabla 1).

De especial relevancia es el hecho que CS ejerce también un efecto beneficioso en el hueso subcondral y en la membrana sinovial. En este sentido, un reciente estudio

publicado en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>, demuestra un efecto de este fármaco en la sinovitis (hinchazón con o sin derrame articular).

#### BIBLIOGRAFÍA:

<sup>1</sup>Clegg DO, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795-808.

### Tabla 1. EFECTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO SOBRE EL TEJIDO ARTICULAR

**Afectación del cartilago**  
Inducción:  
Apoptosis  
Síntesis/actividad de MMPs  
Reducción:  
Colágeno y agregano  
Síntesis de proteoglicanos  
Síntesis IL-1Ra

**Inflamación, hinchazón y dolor**  
Inducción:  
Actividad COX-2  
IL-1 $\beta$ , IL-18

IL: interleucina; MMP: metaloproteasas de la matriz

## LITERATURA INTERNACIONAL COMENTADA

# EL CONDROITÍN SULFATO EN EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ARTROSIS: VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS METAANÁLISIS

J. Monfort,  
J. Martel-Pelletier  
and J.P. Pelletier,  
Chondroitin sulphate  
for symptomatic osteo-  
arthritis: critical appraisal  
of metaanalyses.  
*Current Medical Research  
and Opinion*  
2008;24(5):1303-1308.

El objetivo de esta revisión fue examinar los datos procedentes de metaanálisis para clarificar la eficacia del condroitín sulfato (CS) como tratamiento sintomático para la artrosis (A). Se identificaron cinco metaanálisis que limitaban su estudio a ensayos clínicos aleatorizados. En concreto, cuatro mostraron efectos clínicos significativos para CS en comparación con el placebo para las medidas de función y dolor, y uno demostró mayor reducción del consumo de analgésicos. En un metaanálisis, los 20 ensayos clínicos incluidos en el estudio mostraron un alto nivel de heterogeneidad y la conclusión de que el CS presentara beneficios sintomáticos mínimos se basó en el análisis exclusivo de tres ensayos clínicos. Se concluye que los datos aportados indican que el CS presenta una eficacia leve a moderada para el tratamiento sintomático de la A, con un excelente perfil de seguridad.

The aim of this review was to examine the data provided by meta-analyses to clarify the effectiveness of chondroitin sulphate (CS) as a symptomatic treatment for osteoarthritis (OA). Five meta-analyses that limited their analysis to randomised trials were retrieved. Four meta-analyses showed significant clinical effects of CS compared with placebo for pain and function measures and one demonstrated greater reduction of analgesic co-medication in patients assigned to the active treatment. In one meta-analysis, the 20 trials included in the study showed a high degree of heterogeneity and the conclusion that CS showed minimal symptomatic benefits was based on the analysis of only three trials. To conclude, data provided by these meta-analyses indicate that CS has a slight to moderate efficacy in the symptomatic treatment of OA, with an excellent safety profile.

Se trata de una revisión crítica y detallada de los metaanálisis publicados con condroitín sulfato (CS) en la literatura internacional hasta la fecha, que evalúan su eficacia y seguridad para el tratamiento de la artrosis (A).

Concretamente, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de MEDLINE desde el año 1997 hasta el 2007, y se identificaron cinco metaanálisis: Leeb y cols. (2000)<sup>1</sup>, Mc Alindon y cols. (2000)<sup>2</sup>, Richey y cols. (2003)<sup>3</sup>, Reichenbach y cols. (2007)<sup>4</sup> 2007 y Bjordal y cols. (2007)<sup>5</sup>.

En el presente artículo se comentan con detalle y desde un punto de vista metodológico los cinco

estudios. Los autores concluyen que el CS presenta una eficacia de leve a moderada en el tratamiento sintomático de la A, con un excelente perfil de seguridad.

Dichas conclusiones confirman las expuestas en las guías internacionales para el tratamiento de la A de rodilla (EULAR o Liga Europea Reumatológica y OARSI o Sociedad Internacional de Investigación en Artrosis), que clasifican al CS en el máximo nivel de eficacia y seguridad.

De especial interés a nivel clínico es la ausencia observada de interacciones con otros fármacos, dado que la mayoría de pacientes artrósicos están polimedificados al padecer concomitantemente de otras

patologías, tales como diabetes, hipertensión o hiperlipidemias.

Por último, los autores afirman que el CS ha demostrado también disminuir el consumo de analgésicos y AINE, con el consiguiente beneficio para el paciente que ello supone.

## BIBLIOGRAFÍA:

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

## LA REVISTA CONDROPROTECCIÓN Y LA ESCUELA TEÓFILO HERNANDO ORGANIZAN UN CURSO EN LA UNIVERSIDAD INTERNACIONAL MENÉNDEZ PELAYO SOBRE INFLAMACIÓN Y ARTROSIS

La revista Condroprotección, conjuntamente con la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, ha organizado un curso de verano en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo. Este curso, titulado "Inflamación y Artrosis", ha estado dirigido magistralmente por el Prof. Antonio García (Catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid). El curso se ha centrado en un tema de gran impacto social y económico, el cual ha congregado científicos y médicos de prestigio, de dentro y fuera de España, así como asociaciones de pacientes y Directores Generales de Farmacia de varias Comunidades Autónomas. Con ello, se han integrado saberes científicos e inquietudes sociales y sanitarias, así como los aspectos terapéuticos y farmacoeconómicos de una enfermedad que aumenta constantemente debido al envejecimiento progresivo de la población. El curso tuvo una excelente aceptación y asistencia. La interacción entre científicos de universidades y de centros de investigación y la industria farmacéutica constituye una experiencia que va en la línea de trasladar a la sociedad con prontitud y eficacia el resultado de las investigaciones básicas, con el consiguiente beneficio para los pacientes.

The magazine "Condroprotección" together with the School of Pharmacology "Teófilo Hernando" has organized a summer course at the International University Menéndez Pelayo, Santander, Spain. The course titled "Inflammation and Osteoarthritis" has been masterly directed by Prof. Antonio García (Professor of Pharmacology, Autonomous University of Madrid). The course has focused on a topic of huge social and economic impact, which has congregated national and international prestigious scientists and physicians, as well as patient associations and relevant Health Authorities from various Autonomous Communities. This course has made it possible to integrate scientific knowledge with social and sanitary expectations, as well as the therapeutic aspects of a constantly increasing disease due to the progressive aging of the population. The course was very well accepted and attended. The interaction between university, research and pharmaceutical industry scientists constitutes an experience in line with promptly providing results from basic research to the society, with the subsequent benefit for the patients.

La revista Condroprotección, conjuntamente con la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, hizo realidad el curso "Inflamación y Artrosis" que se celebró en Santander del 30 de junio al 4 de julio en la remarcable sede del Museo Marítimo del Cantábrico.

Los profesores de dicho curso eran de un alto nivel y de las más diversas áreas, como farmacología clínica, reumatología, traumatología, farmacoeconomía, Dirección General de Farmacia de seis Comunidades Autónomas y asociaciones de pacientes. En total, 21 profesores consiguieron transmitir su conocimiento y experiencia a un grupo de alumnos que demostraron un gran interés por todos los contenidos.



Entrega de diplomas a los alumnos por parte de la vicerrectora de la UIMP.

El curso empezó el lunes 30 de junio centrándose principalmente en la fisiología de la articulación y en el componente inflamatorio presente en la artrosis. El martes se trató en profundidad la fisiopatología de dicha enfermedad, remarcando la relación inflama-

ción/artrosis y esa misma tarde se inició el apartado del tratamiento con una mesa redonda sobre los efectos adversos de los tratamientos actuales. El día siguiente se reanudó el curso haciendo una completa revisión del tratamiento actual de la artrosis y se habló del



El Prof. Patrick du Souich (Catedrático de Farmacología. Universidad de Montreal) y algunos participantes.

trasplante de condrocitos y la terapia condroprotectora en medicina deportiva. El jueves finalizó la sección de tratamiento y se explicaron las nuevas terapias de futuro a nivel articular que se están investigando actualmente en este

campo. Cabe remarcar que el día continuó con la sección farmacoeconómica, que se dividió en la evaluación del "Impacto farmacoeconómico de la artrosis" y en los "Aspectos farmacoeconómicos del tratamiento de la artrosis desde la

óptica de las Comunidades Autónomas". Finalmente, el último día del curso fue muy enriquecedor, ya que permitió a los alumnos conocer la enfermedad artrósica desde el punto de vista de los enfermos.

En conjunto, el curso fue un éxito a todos los niveles, desde la organización del mismo, pasando por la calidad de los profesores y sus ponencias, así como el gran nivel e interés de los alumnos matriculados. En la ceremonia de clausura, la vicerrectora destacó la importancia que tienen los cursos de calidad como el de "Inflamación y Artrosis" para poder mantener el prestigio de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, que este año ha celebrado su 75º aniversario.

## NOTICIAS

### 12º CONGRESO MUNDIAL DE MENOPAUSIA: SIMPOSIO SOBRE ARTROSIS EN MUJERES MENOPÁUSICAS

En el marco del Congreso Internacional de Menopausia (*12th World Congress on the Menopause*) celebrado en Madrid del 19 al 23 de mayo, se llevó a cabo el simposio "Artrosis y Mujer".

El simposio tuvo lugar el día 21 de mayo y congregó a más de 200 ginecólogos, que siguieron con interés las ponencias de la Dra. Ingrid Möller

("Diagnóstico y tratamiento de la artrosis en mujeres menopáusicas") y del Dr. Josep Vergés ("Nuevas líneas de investigación en artrosis").

El Dr. Javier Ferrer, presidente de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, ejerció de moderador y dinamizó la sesión de debate y preguntas con brillantes aportaciones.

En dicho simposio se discutió la relación que existe entre artrosis y menopausia, así como la importancia de la incidencia de la artrosis en mujeres menopáusicas. Se hizo hincapié en la fisiopatología de la enfermedad y en su diagnóstico y tratamiento, haciendo especial mención a las nuevas terapias con fármacos de acción sintomática lenta o SYSADOA.



La Dra. Möller, reumatóloga, directora del Instituto Poal de Reumatología de Barcelona, y el Dr. Vergés, farmacólogo clínico, director de la revista *Condroprotección*.



# 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:

