



Original

## Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla

Laura Tío<sup>a,\*</sup>, Cristobal Orellana<sup>b</sup>, Selene Pérez-García<sup>c</sup>, Laura Piqueras<sup>d</sup>, Paula Escudero<sup>e</sup>, Yasmína Juarranz<sup>c</sup>, Natalia García-Giralt<sup>a</sup>, Francisco Montañés<sup>f,g</sup>, Aina Farran<sup>a</sup>, Pere Benito<sup>a,f</sup>, Rosa P. Gomariz<sup>c</sup>, María-Jesús Sanz<sup>d,e</sup> y Jordi Monfort<sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigación Médica Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Reumatología, Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Biología Celular, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>e</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> Unidad de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>g</sup> Centro de Atención Primaria Vila Olímpica, PAMEM, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2016

Aceptado el 14 de diciembre de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Artrosis de rodilla

Chondroitin sulfato

Dolor

Sinovitis

Tratamiento

Mediadores inflamatorios

### R E S U M E N

**Objetivo:** Evaluar mediante ecografía el efecto del condroitín sulfato (CS) en la sinovitis de pacientes con artrosis (OA) de rodilla, y colaborar en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos involucrados en la inflamación sinovial.

**Métodos:** Estudio controlado, aleatorizado, ciego simple de 70 pacientes con OA de rodilla tratados durante 6 meses con CS o paracetamol (PCT). Los pacientes fueron visitados a tiempo basal, a las 6 semanas, y a los 3 y 6 meses para valorar el estado de su OA según los siguientes parámetros: sinovitis evaluada mediante ecografía (según definición de expertos OMERACT); dolor y función, mediante la escala visual analógica y el índice de Lequesne; y concentración de mediadores inflamatorios en suero y líquido sinovial, mediante ELISA.

**Resultados:** El tratamiento con CS redujo en un 50% el número de individuos que presentaban sinovitis; sin embargo, se observó un incremento de un 123% en el grupo tratado con PCT. En los pacientes sin sinovitis inicial, se observó el establecimiento de esta en un 85,71 y 25% de los casos tratados con PCT y CS, respectivamente. Ambas terapias mejoraron la función articular, pero únicamente el tratamiento con CS produjo una mejora significativa del dolor al final del tratamiento. Se observó una asociación entre el tratamiento con CS y los cambios en la concentración de RANTES y UCN en el líquido sinovial.

**Conclusiones:** El tratamiento con CS tiene un efecto mantenido beneficioso, previniendo la aparición de sinovitis o disminuyendo su presencia, así como reduciendo los síntomas de la artrosis. El PCT también mejora los síntomas clínicos, pero no tiene ningún efecto sobre la inflamación. Las variaciones observadas en la concentración de RANTES y UCN podrían estar relacionadas con el efecto antiinflamatorio asociado al tratamiento con CS.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Knee osteoarthritis

Chondroitin sulfate

Pain

Synovitis

Treatment

Inflammatory mediators

**Objective:** To evaluate by ultrasonography the effect of chondroitin sulfate (CS) on synovitis in patients with knee osteoarthritis (KOA). To collaborate in the understanding of the biochemical mechanisms involved in the synovial inflammation process.

**Methods:** Randomized, single-blind, controlled trial involving 70 patients with primary KOA treated for 6 months with CS or acetaminophen (ACT). Evaluation of KOA status at baseline, 6 weeks, 3 and 6 months included: ultrasonography to assess synovitis (following the OMERACT expertise group definition), visual

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ltio@imim.es (L. Tío).

analogue scale and Lequesne index to measure pain and function, and ELISA to quantify inflammatory mediators in serum and synovial fluid.

**Results:** Synovitis presence was reduced by 50% in the CS group while a 123% increase was observed in ACT group. Conversely, patients without initial synovitis and treated with ACT reached 85.71% synovitis onset, but only 25% in CS group. Both therapies improved articular function, but only CS resulted in significant pain improvement at the end of the treatment. Changes in RANTES and UCN synovial fluid concentration were associated with CS treatment.

**Conclusions:** Treatment with CS had a sustained beneficial effect, preventing synovitis onset or reducing its presence as well as reducing KOA symptoms. ACT ameliorated clinical symptoms but had no effect on inflammation. The CS anti-inflammatory effect could be related to the observed changes in RANTES and UCN concentration.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La artrosis (OA) es la enfermedad musculoesquelética con mayor prevalencia. Afecta a alrededor del 3,6% de la población a nivel mundial, es una de las principales causas de incapacidad crónica y está asociada a elevados costes sanitarios y socioeconómicos<sup>1</sup>. A nivel histológico, se caracteriza por una degeneración articular progresiva, con inflamación crónica subyacente, junto con presencia de osteofitos, degradación del cartílago, cambios en el hueso subcondral y diversos grados de inflamación sinovial (sinovitis). Aunque la sinovitis se consideró inicialmente un fenómeno tardío del curso de la enfermedad, en la actualidad se ha demostrado y se reconoce como una característica distintiva temprana vinculada al desarrollo del dolor y a la progresión del daño estructural<sup>2</sup>. Por lo tanto, su detección podría ser clínicamente útil no solo para comprender la progresión individual de la OA del paciente, sino también para el desarrollo de nuevos tratamientos que podrían lograr mejores resultados. En 2005 expertos del grupo OMERACT publicaron tanto la definición de la sinovitis como las directrices para su identificación mediante ecografía. Su definición de sinovitis, como la presencia de hipertrofia sinovial y/o derrame articular, aporta alta sensibilidad y especificidad tanto en el entorno clínico como en el ámbito de la investigación<sup>3,4</sup>. En la aparición y persistencia de la sinovitis influyen múltiples vías y mediadores inflamatorios, que incluyen las citocinas proinflamatorias, el *nitric oxide* (NO, «óxido nítrico»), la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), las quimiocinas, la sustancia P y diversos neuropéptidos (NP). Entre las citocinas proinflamatorias, IL-1 $\beta$  desempeña un papel central en la fisiopatología de la OA a través de la inducción de las *matrix metalloproteinases* (MMP, «metaloproteasas de matriz»), la estimulación de la producción de NO (así como otras citocinas proinflamatorias) y la inducción de la apoptosis en los condrocitos<sup>5,6</sup>. Por otro lado, las quimiocinas son mediadores potentes de la adhesión y la migración celular, implicadas en la circulación leucocitaria y en la regulación de la angiogénesis. Se han detectado diversas quimiocinas en el líquido sinovial (LS) de los pacientes artrósicos, tales como IL-8 (CXCL-8), CXCL-16, fractalquina (CX<sub>3</sub>CL1), MCP-1 (CCL2) y RANTES (CCL5), entre otras<sup>7-11</sup>. Por último, algunos NP, tales como el *corticotropin releasing factor* (CRF, «factor de liberación de corticotropina»), la urocortina (UCN) y el *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP, «péptido intestinal vasoactivo»), modulan la expresión de los mediadores remodeladores de la matriz extracelular, contribuyendo a la patogénesis de la OA<sup>12</sup>. A nivel local, CRF y UCN son secretados en el entorno de la articulación artrósica y regulan la inflamación<sup>13,14</sup>. La presencia e interrelaciones de estos NP y sus receptores han sido descritas en los sinoviocitos de tipo fibroblástico de los pacientes artrósicos<sup>15,16</sup>.

El tratamiento actual de la OA incluye enfoques no farmacológicos, farmacológicos y quirúrgicos. Las terapias farmacológicas consisten principalmente en la administración de fármacos que reducen los síntomas, tales como los antiinflamatorios y los

analgésicos, y los *symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis* (SYSADOA, «fármacos de acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis»), que pueden ejercer también cambios estructurales beneficiosos sobre las articulaciones afectadas por la artrosis<sup>17</sup>. Dichos agentes incluyen la glucosamina, el condroitín sulfato (CS) y el ácido hialurónico, entre otros.

Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han apuntado que el CS, un glicosaminoglicano natural y un componente principal de la matriz extracelular del cartílago, tiene propiedades antiinflamatorias, anabólicas, anticatabólicas y antiapoptóticas<sup>18</sup>. Estos efectos antiinflamatorios los ejerce a través de la inhibición de la NO sintasa, de la reducción en la liberación de citocinas y de la disminución de los niveles de PGE<sub>2</sub><sup>19</sup>. Las propiedades anticatabólicas y anabólicas están vinculadas a la capacidad del CS para inducir la síntesis de los proteoglicanos y diversos tipos de colágeno, así como inhibir algunas colagenasas y agregasas<sup>20</sup>. Además, los efectos antiapoptóticos del CS están asociados a la reducción de la traslocación del factor nuclear  $\kappa$ B, la disfunción de la vía de señalización de las MAP cinasas, y la inhibición de caspasa-3 y la activación de la 7<sup>19</sup>.

A nivel clínico, aunque hay cierta controversia en la evidencia que describe el beneficio del tratamiento con CS en los pacientes con OA<sup>21</sup>, existen numerosos ensayos clínicos<sup>22,23</sup> y metaanálisis<sup>24,25</sup> que describen al CS como un tratamiento útil para mejorar los síntomas y modificar la estructura articular. Los datos del ensayo clínico *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial* (GAIT) mostraron que el tratamiento con CS mejoraba significativamente las manifestaciones clínicas de la sinovitis tales como la inflamación y/o el derrame articular de la rodilla a los 6 meses de seguimiento<sup>26</sup>. En dicho estudio, la inflamación sinovial se evaluó mediante exploración clínica. Desde entonces se han producido avances en la valoración de la sinovitis mediante técnicas de imagen tales como la ecografía musculoesquelética, que es mucho más sensible.

El objetivo primario de este estudio piloto fue evaluar el efecto del CS en la sinovitis de la *knee osteoarthritis* (KOA, «artritis de rodilla») mediante ecografía, de acuerdo con las definiciones del grupo de expertos OMERACT<sup>4</sup>. En el grupo control se incluyó a pacientes de KOA tratados con paracetamol (PCT). Además, en un esfuerzo para contribuir a la comprensión de los mecanismos bioquímicos implicados en el proceso de inflamación sinovial, se determinaron los niveles en plasma y LS de diversas citocinas proinflamatorias, quimiocinas y NP, y se correlacionaron con la presencia de sinovitis. Por último, se compararon estos resultados entre los 2 grupos de tratamiento.

## Métodos

### Diseño del estudio y participantes

Este ensayo aleatorizado, ciego simple y controlado fue realizado en la Unidad de Reumatología del Hospital del Mar en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5680912>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5680912>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)