

GLICOSAMINOGLICANO POLISULFATADO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTROSIS: EVALUACION CLINICA

Dr. José Chávez Corrales*
Dr. Jorge Gordillo Pacheco**

RESUMEN

Se evaluaron en un estudio prospectivo a 91 pacientes con diagnóstico de osteoartritis que recibieron tratamiento con glicosaminoglicano polisulfatado (GAGPS): 85 fueron tratados por vía IM y 6 por vía intrarticular. Los parámetros clínicos estudiados fueron: dolor en reposo, dolor al movimiento, rigidez post-reposo, crujido y limitación funcional. A todos los pacientes al inicio y final del estudio se les solicitó radiografías y exámenes de sangre y orina. Los resultados demuestran que más del 75% de pacientes observaron mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros, excepto el crujido articular que requiere una evaluación a largo plazo. El fármaco es de uso seguro por cuanto los efectos secundarios fueron escasos. El mecanismo de acción del GAGPS es por acumulación en el cartílago, evitando de esta manera su degradación al inhibir enzimas proteolíticas. El GAGPS es una buena alternativa en el tratamiento de la osteoartritis.

SUMMARY

We evaluated prospectively the efficacy of polysulfated glycosaminoglycan (GAGPS) in the treatment of osteoarthritis. We studied 91 patients, 85 received the drug by intramuscular route and 6 by intrarticular route. The improve were measured by pain on rest, pain on movement, stiffness and functional incapacity in all the patients a X-ray plain of knees and routine laboratory tests.

Our results show that more than 75% of patients have a statistical significant improve in all the parameters evaluated. The mechanism of actions is by accumulation in the cartilage, avoiding the cartilage degradation. The secondary side effects were mild. We concluded that GAGPS are effectively a in the treatment of osteoarthritis.

INTRODUCCION

La osteoartritis (OA) es una de las artropatías más comunes y se estima una prevalencia de hasta 15-20% de la población; cerca de un tercio de los adultos tiene evidencia radiográfica de OA y la mitad de estos, síntomas de dolor muchos días y meses al año.

La desintegración focal progresiva del cartílago articular y la formación de hueso nuevo tanto en el hueso subcondral como en los márgenes articulares (osteofitos) son los eventos patológicos característicos de la enfermedad; sin embargo, a la luz de las investigaciones la OA no es la enfermedad de un solo tejido (el cartílago) sino la enfermedad de un órgano; la articulación diartrodial (hueso subcondral, cartílago, líquido y membrana sinoviales). (1)

- * Médico asistente del servicio de Reumatología del Hospital Nacional E. Rebagliati M, IPSS-Lima Perú.
- ** Médico asistente del servicio de Reumatología del Hospital Geriátrico ANCIJE del IPSS - Lima Perú.

UNITERMINOS

- Osteoartritis
- Glicosaminoglicano polisulfatado
- Condroprotección

El cuadro clínico es variado y de curso generalmente benigno pudiendo en no pocos casos ser severo e incapacitante. Si bien es cierto que los mecanismos responsables de esta enfermedad aun estan en debate, se reconocen factores de riesgos tales como edad, sexo, estrés mecánico, uso articular repetitivo, traumatismo y obesidad que pueden ser prevenibles,

(2) que desencadenarían daño celular alterando la síntesis y degradación del cartilago. Según Hess en la fisiopatología de la OA participan catabolinas y anabolinas. Se trata de factores que se originan en monocitos, linfocitos T y macrófagos de la sinovia y que inducen la síntesis y liberación de proteinasas (catepsina D-B y F, estromelisin) degradantes de la matriz y colagenasas por parte de los condrocitos. Así mismo, existen los citoquinas (IL-1, IL-2, TNF) que modulan la cantidad y la calidad de síntesis de la matriz (3).

El tratamiento de la OA actualmente esta siendo reevaluado considerando los mecanismos fisiopatológicos mencionados. Se sabe por ejemplo que los diferentes antiinflamatorios no esteroideos (DAINE) poseen efectos variables sobre la síntesis y catabolismo de proteoglicanos y colágena. Algunos estimulan la síntesis: sulindac y benoxaprofen. La mayoría suprime la síntesis: fenoprofen, ibuprofen, indometacina, fenilbutazona, salicilatos y tolmetín. Esta establecido por cultivos de condrocitos con diferentes DAINE que piroxicam y ácido tiaprofenico elevan la síntesis de proteoglicanos (4).

En estudios tanto in vitro como in vivo, se ha demostrado que polisacárido (GAGPS)* tiene un efecto condroprotector por inhibir las enzimas que degradan el cartilago, deteniendo de esta manera el avance de la OA y promoviendo la regeneración del cartilago articular. (5)

La acción de estas drogas ha sido probada desde 1960 en la terapia de OA de rodilla reportándose reducción de los síntomas, inhibiendo la progresión de la patología articular y sobretodo disminuyendo la necesidad de DAINES (6).

A fin de evaluar la eficacia clínica de GAGPS planteamos el presente estudio en pacientes con diagnósticos de osteoartrosis que acudieron a la consulta ambulatoria. El objetivo del trabajo es evaluar el efecto terapéutico primario de la droga. El efecto a largo plazo será reportado posteriormente.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes:

Para evaluar la respuesta clínica al tratamiento con GAGPS estudiamos prospectivamente a ciento tres pacientes que acudieron sucesivamente a la consulta externa con diagnóstico de osteoartrosis generalizada ó localizada y que dieron su consentimiento previo. El diagnóstico fue confirmado

radiográficamente según los criterios de Kellgren y Lawrence (7). Ochenta y cinco pacientes recibieron tratamiento intramuscular y seis tratamiento intrarticular, según esquema. Doce pacientes fueron retirados del estudio por no haber completado el tratamiento al no acudir a sus controles. 78 pacientes fueron de sexo femenino y 13 de sexo masculino y las edades fluctuaron entre 30 y 83 años (media: 58.6 años).

Los criterios de inclusión fueron que los pacientes tuvieran más de 18 años y que acudieran a la consulta externa por OA sintomática: dolor, rigidez, crujido y/o limitación funcional, con evidencia radiográfica.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con antecedentes de trastornos de la coagulación
- Pacientes con hipertensión arterial severa
- Pacientes con diabetes mellitus
- Pacientes con enfermedades ulceropéptica
- Pacientes con enfermedad hepática, renal ó cardiovascular
- Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio ó endocarditis
- Gestantes o puerperio inmediato
- Pacientes con otra enfermedad inflamatoria asociada

Métodos:

Los pacientes se sometieron a un interrogatorio y examen físico previo y se les solicitó al inicio y final del tratamiento los siguientes exámenes auxiliares: hemoglobina, hemograma, recuento de plaquetas, transaminasas, examen completo de orina y radiografías preferenciales según el cuadro clínico.

El esquema de tratamiento fue el siguiente:

Intramuscular, una ampolla de 1 ml que contiene 50 mg de GAGPS, dos veces por semana con intervalo de 2 a 3 días durante ocho semanas: 15 ampollas en total.

Intrarticular, una ampolla intraarticular por semana durante 5 semanas: total 5 ampollas.

Evaluación:

Se realizaron evaluaciones al inicio (basal), a la tercera, quinta y octava semana. Los parámetros clínicos fueron los siguientes: a) dolor en reposo, b) dolor al movimiento, c)

* GAGPS: ARTEPARON®

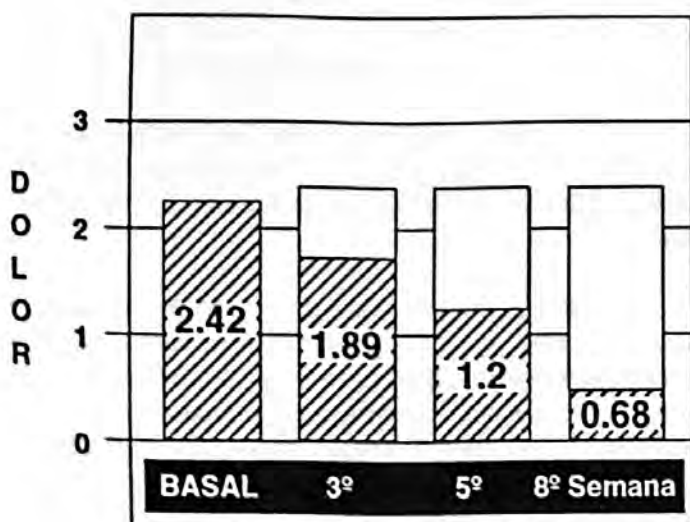
rigidez post-reposo, d) tumefacción articular, e) crujido articular y f) limitación funcional. A fin de facilitar el análisis estadístico se consignó la siguiente escala numérica; 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo y 4 = muy severo. Durante cada evaluación los pacientes fueron interrogados sobre efectos secundarios posibles: rash, cefalea, sudoración, náuseas, palpitaciones, disnea, trastornos de la coagulación, alopecia u otro. En la evaluación final se consideró la opinión tanto del paciente como del médico, indicándose si la respuesta terapéutica fue nula, regular, buena, muy buena ó excelente.

Para dar validez a nuestros hallazgos evaluamos estadísticamente los resultados mediante la prueba de los signos.

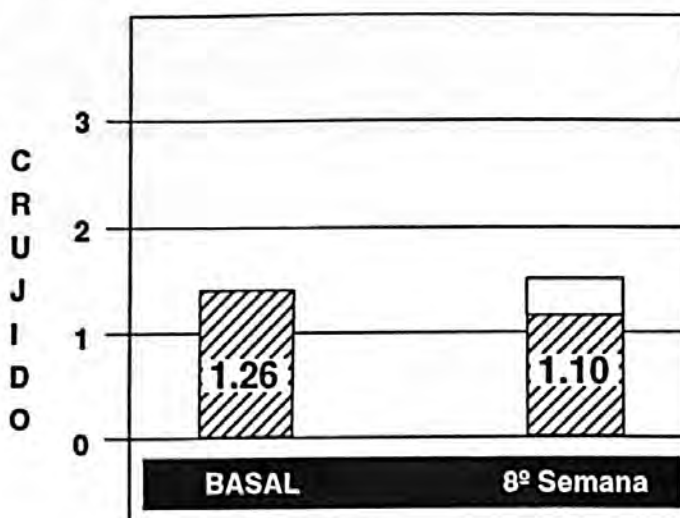
RESULTADOS

Estudiamos a 91 pacientes de los cuales 50 tenían osteoartritis generalizada y 41 alguna forma localizada, siendo la más frecuentes la gonartrosis y la espondiloartrosis. El tiempo de la enfermedad estuvo entre 1 y 30 años (media: 8 años). Se encontraron los siguientes factores etiológicos: factores mecánicos: 16 pacientes, factores Hereditarios: 21 pacientes, desórdenes ambientales (frío, humedad, contacto con sustancias químicas): 8 pacientes y antecedentes de meniscectomía: 2 pacientes.

Cuando evaluamos el dolor en reposo, observamos que los pacientes al iniciar el tratamiento presentaban un dolor moderado con un promedio basal de 2.42 que fue disminuyendo a 1.89 en la tercera semana, a 1.21 en la quinta semana y caer hasta un valor significativamente estadístico ($p < 0.005$) de 0.68 al final del estudio. (Ver tabla 1).



El crujido articular no varió significativamente siendo su valor basal de 1.26, a la tercera semana de 1.21, a la quinta semana de 1.21 y la octava semana de 1.10 ($p < 0.05$). (Ver tabla 3).



La limitación funcional varió en la escala desde un valor promedio basal de 1.52 a 1.42 en la tercera semana, a 1.05 en la quinta semana, disminuyendo significativamente ($p < 0.005$) al final del estudio a 0.78.

Evaluamos separadamente un segundo grupo de pacientes que habían recibido tratamiento intrarticular. Fueron seis pacientes de los cuales 4 tenían OA de rodilla y 2 hombro doloroso. Un paciente tuvo una excelente respuesta al tratamiento, tres tuvieron una buena respuesta y dos pacientes una respuesta nula.

A todos los pacientes se les solicitó exámenes auxiliares al inicio y la final del estudio. La hemoglobina no disminuyó, el hemograma no sufrió alteraciones lo mismo que las transaminasas y el examen de orina. En una paciente se encontró disminución de plaquetas de 180,000 a 90,000. Un control inmediato reveló 200,000 plaquetas.

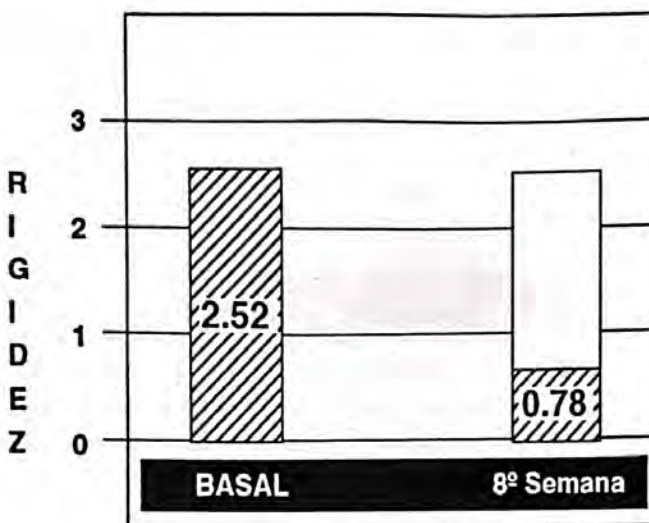
La evaluación radiográfica mostró que la mayoría de pacientes se encontraba en los grados II a III según la escala de Kellgren y Lawrence. Estos hallazgos no se modificaron al finalizar el estudio.

La opinión de los pacientes tratados por vía IM en relación a la eficacia del tratamiento fue la siguiente: nula 4 pacientes (4.7%), regular 17 pacientes (20%), buena 33 pacientes (38.8%), muy buena 23 pacientes (27%) y excelente 8 pacientes (9.4%). (Cuadro 1).

La opinión del médico al final del estudio fue similar a la opinión del paciente.

El dolor al movimiento también se modificó desde un promedio basal de 2.42 a 1.78 en la tercera semana, a 1.6 en la quinta semana disminuyendo significativamente ($p < 0.005$) a 0.89 a la octava semana.

La rigidez post-reposo, un síntoma frecuente en OA, también fue modificado con el tratamiento disminuyendo desde un valor promedio basal de 2.52 a uno final de 0.78 estadísticamente significativo ($p < 0.005$). (Ver tabla 2).



La valoración de la tumefacción articular mediante la escala numérica varió también significativamente desde un promedio basal de 1.47 a 1.31 en la tercera semana, a 0.89 en la quinta semana cayendo a 0.73 al final del estudio.

Los efectos secundarios fueron escasos y están señalados en el cuadro 2. Dos pacientes suspendieron el tratamiento: uno tuvo una cefalea severa a la segunda inyección IM y la otra paciente presentó hemartrosis después de la quinta inyección intrarticular en la rodilla derecha.

CUADRO 1

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON GAGPS

	No.	%
NULA	4	4.7%
REGULAR	17	20.0%
BUENA	33	38.8%
MUY BUENA	23	27.0%
EXCELENTE	8	9.4%
TOTAL	85	100%

CUADRO 2

EFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRATAMIENTO CON GAGPS

	No.	%
Rash	2	2.19%
Somnolencia	2	2.19%
Cefalea severa	1	1.09%
Sudoración	1	1.09%
Nauseas	1	1.09%
Sequedad boca	1	1.09%
Hemartrosis	1	1.09%
Derrame Subconjuntival	1	1.09%

DISCUSION

La osteoartritis ya no es una enfermedad caracterizada solo por el desgaste del cartilago articular ni tampoco una enfermedad articular degenerativa relacionada a la edad y envejecimiento. Actualmente los conceptos han variado y se la enfoca como un proceso activo con participación de células y mediadores inflamatorios, que necesita un tratamiento oportuno a corto y largo plazo con Drogas condroprotectoras y antiinflamatorios no esteroideos más que simples analgésicos.

El concepto de condroprotección ahora tan difundido incluye a todas las drogas que favorezcan la integridad del cartilago. Un compuesto que contiene glicosaminoglicanos ha sido empleado en el tratamiento de osteoartritis: el Glicosaminoglicano Polisulfatado d- GAGPS que ha mostrado aliviar los síntomas y cuyos resultados a largo plazo están siendo confirmados (8). Este compuesto que inicialmente no estaba disponible en muchas partes del mundo, ahora lo tenemos en el Perú a donde ha sido recientemente incorporado.

Existen muchas referencias sobre los beneficios de este compuesto (9-13) y en virtud de ellas es que nos planteamos evaluar clínicamente su efecto en un estudio prospectivo lineal.

Nuestros resultados al final del estudio demuestran que más del 75% de los pacientes observaron mejoría estadísticamente significativa en los parámetros de dolor al reposo, dolor al movimiento, rigidez post-reposo, tumefacción y limitación funcional. El crujido articular fue un parámetro que no se modificó significativamente, siendo necesaria una evaluación a largo plazo.

La opinión del paciente en relación al tratamiento refleja claramente el efecto benéfico de este fármaco. Asimismo es una droga segura con muy escasos efectos secundarios, siendo estos leves y controlables. Con el tratamiento intrarticular tuvimos una paciente que presentó hermatrosis al día siguiente de la inyección de la rodilla derecha. La artrocentesis y el vendaje posterior resolvieron el problema.

El GAGPS es una droga que llega muy bien a la cavidad articular acumulándose en el cartilago, evitando la degradación de éste al inhibir las enzimas proteolíticas. (14)

Creemos que este fármaco ofrece una buena alternativa y perspectiva para el tratamiento de la OA al lado de los DAINE que favorecen la síntesis de proteoglicanos. Es una muy buena opción para tratamiento a largo plazo de la osteoartritis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kenneth D. Brandt: Introductory Remarks of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum* 19: 1-2, 1990 (suppl 1).
- 2.- Chávez C. José: Osteoartritis en reumatología clínica, Asociación Peruana de Reumatología, 1991.
- 3.- Hess Evelyn: Los AINES difieren en cuanto a su efecto sobre las catabolinas y anabolinas en la Osteoartritis. *Reumatología actual* Vol 7, Número 6, 1987.
- 4.- Malesud Ch J. et al: CAMP-Dependent Protein Kinase in Chondrocyte cultures: Holoenzyme Activation, Phosphorylation of cellular Proteins, effects of NSAIDs and Possible Role in Proteoglycan synthesis. *Semin Arthritis Rheum* 19: 10-13, 1990 (suppl 1).
- 5.- Ghosh Peter et al: Chondroprotection, Myth or Reality: An experimental Approach. *Semin Arthritis Rheum* 19: 3-9, 1990.
- 6.- Moskowitz, et al: The effects of Rumalon, a glycosaminoglycan Peptide complex, in a partial meniscectomy model of osteoarthritis in rabbits. *J. Rheumatol* 1991; 18: 205-209.
- 7.- Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-501
- 8.- HusKisson Edward C: Clinical aspects of chondroprotection. *Semin Arthritis Rheum* 19: 30-32, 1990 (suppl 1).
- 9.- Jubb RW: Osteoarthritis-Are we making Progress?. *J. Clin Pharm Ther*; 12: 81-90 Apr 1987.
- 10.- Elling H: Histopathological studies of the influence of genetically fixed osteoarthritis of C57 Black mice by glycosaminoglycan polysulfate. *Arzneim Forsch*; 37: 940-943, 8-1987.
- 11.- Jones IL, Sandstrom T: Enhanced breakdown of bovine articular cartilage proteoglycans by conditioned synovial medium in vitro: The effect of glycosaminoglycan polisulfate. *Arsneim Forsch*; 35(1): 141-144. Jan 1985.
- 12.- Andrews JL, Sutherland J, Ghosh P: Distribution and binding of glycosaminoglycan polisulfate. *Arsneim Fosch*; 35 (1): 141-144. Jan 1985.
- 13.- Hurme M, Forsskahl B: Polisulfated Glycosaminoglycan in conservation treatment of meniscal tears; *Curr Ther Res*; 35: 994-999, Jun 1984.
- 14.- Carreno MR, Muñoz OE, Howell DF: The effect of glycosaminoglycan polisulfuric acid ester on articular cartilage in experimental osteoarthritis: effects on morphological variables of disease severity. *J. Rheumatol* 13: 490-497, 1986.