

RESEÑA ANALÍTICA

Osteoartritis. Fisiopatología y tratamiento

Sarahí Mendoza-Castaño, Miriam Noa-Puig, Rosa Más-Ferreriro y Maikel Valle-Clara.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. sarahi.mendoza@cnic.edu.cu

Recibido: 7 de julio de 2010.

Aceptado: 23 de diciembre de 2010.

Palabras clave: osteoartritis, degeneración articular, AINEs, osteofitos.
Key words: osteoarthritis, articular degeneration, NSAID, osteophytes.

RESUMEN. La osteoartritis (OA) es un síndrome anatomoclínico caracterizado por dolor mecánico y rigidez asociada que conduce a una pérdida o disminución progresiva de la función articular provocando discapacidad física y afectación de la calidad de vida. Su frecuencia aumenta con la edad y al aumentar la expectativa de vida de la población se prevé un aumento de su incidencia y del consumo de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs) para su tratamiento. Muchos factores contribuyen directa o indirectamente a la degeneración de la articulación provocando un aumento del catabolismo de la matriz extracelular, alteración del hueso subcondral y posterior reacción inflamatoria, responsable de la destrucción ósea y del cartílago. Este no se regenera y puede desaparecer, si no en su totalidad, sí en forma importante y extensa. El hueso subcondral responde dando lugar a la producción de osteofitos que se evidencian al exterior, capaces de irritar estructuras vecinas. La OA se considera un estado final de degeneración cuyo inicio puede estar condicionado por numerosos factores. La primera terapia para manejar la OA son los cambios en el estilo de vida. Las medidas ortopédicas son medidas adicionales. En otros casos, el tratamiento anti-inflamatorio y analgésico sintomático es esencial y muchas veces, es la única terapia farmacológica que se prescribe. En casos refractarios o severos, se incluye el tratamiento quirúrgico. Los AINEs, medicamentos inhibidores de la enzima ciclo-oxigenasa, son los más utilizados para el alivio del dolor y la inflamación, si bien no evitan el daño del cartílago. El paracetamol es el tratamiento de elección para el alivio del dolor. Por otro lado, se plantea que el consumo de grandes cantidades de condroitina y glucosamina puede ayudar en el reemplazo del material que se pierde en el proceso catabólico, si bien, los resultados de estos estudios son variables y contradictorios, lo cual sugiere que el beneficio de esta terapia puede tener sus limitaciones. Algunos fitofármacos antioxidantes limitan la degradación de cartílago humano *in vitro* y mantienen la arquitectura de la articulación en animales de experimentación, pero estas evidencias son aún más limitadas.

ABSTRACT. Osteoarthritis (OA) is an anatomic clinical syndrome that courses with pain and stiffness which leads to progressive joint tissue lesions, physical incapability and affecting quality of life. The frequency of OA increases with aging, and due to the increasing of life expectancy an increase in OA incidence and the consume of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are expected. There are many factors involved direct or indirectly to joint degeneration, favoring catabolism of the matrix, subchondral bone damage and inflammatory response. Cartilage can not be repaired and it can be lost. Osteophytes can be produced by subchondral bone affecting nearby structures. OA is now considered as a final stage in articular degeneration leading by different factors. First therapy for managing OA are changes on life style, orthopedic devices are adjuvant therapy. Analgesic and anti-inflammatory treatment is often required and is usually the pharmacological treatment prescribed. Refractory patients or the severe ones need surgical treatment. The NSAID, inhibitors of cyclooxygenase enzyme, are the most frequently prescribed for treat pain and inflammation, but they can not avoid cartilage damage. Paracetamol is the first choice therapy for pain relieve. In the other hand, it has been referred that glucosamine and chondroitin can help to matrix replacement, but these results are variable and contradictories, suggesting that the benefits of this therapy can be limited. Some antioxidants reduce *in vitro* cartilage degeneration and maintain joint architecture in experimental models but these evidences are not confirmed.

INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA CLÍNICO Y SU CONTEXTO

La osteoartritis (OA), la más común de las enfermedades articulares, es un síndrome anatomoclínico caracterizado por dolor mecánico, con frecuencia asociado a rigidez, fundamentalmente en las mañanas y que conduce a una pérdida o disminución progresiva

de la función articular que afecta su movilidad y produce inestabilidad, discapacidad física y afectación de la calidad de vida.¹⁻³

La OA es una enfermedad degenerativa que provoca la alteración estructural y funcional de las articulaciones. Se produce primariamente en articulaciones que soportan peso, como la rodilla y la cadera, ya que son sitios

expuestos a sobrecarga articular, traumas, alteraciones biomecánicas e infecciones, aunque afecta también la columna vertebral y pequeñas articulaciones en las extremidades.⁴ Puede afectar solo a una articulación, si bien, lo más frecuente es que afecte a varias a la vez.²

La degeneración articular es un proceso multifactorial en el que eventos mecánicos y bioquímicos conducen a una desestabilización del equilibrio normal entre la síntesis y degradación del cartílago articular, lo que favorece el catabolismo y conduce a la destrucción del tejido articular.⁵ Algunas estructuras como la membrana sinovial y el hueso subcondral se encuentran involucradas y muchos factores contribuyen directa o indirectamente a la degeneración de la articulación.^{4,6}

La OA es la artropatía de mayor prevalencia en el mundo y constituye la primera causa de dolor crónico musculoesquelético y discapacidad en la población de mayor edad y representa un importante problema de salud pública.^{2,3}

Su frecuencia aumenta con la edad, de modo que se ha reportado una incidencia de un 80 % en sujetos de 65 años e incluso un 95 % en edades superiores.⁷ De hecho, junto a la hipertensión arterial, la OA es la enfermedad crónica más común en ancianos, por lo cual, con el aumento de la expectativa de vida de la población, se prevé un aumento de su frecuencia.⁵ Más aún, si se tiene en cuenta que los datos demográficos actuales prevén un aumento absoluto y relativo de sexagenarios, de modo que en 2025, mientras la población mundial se triplicará, el número de ancianos crecerá entre cinco y siete veces.⁵

Aunque las causas de la OA no están completamente dilucidadas, se han identificado diversos factores de riesgo como la edad, el sexo femenino y factores genéticos.

Hasta la quinta década de la vida, la OA afecta por igual a hombres y mujeres. Sin embargo, por encima de los 60 años predomina marcadamente en el sexo femenino, un fenómeno probablemente asociado a influencias hormonales.⁵

Otros factores, considerados modificables, que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad son la obesidad, los traumatismos o la sobrecarga continuada de la articulación por actividad deportiva (microtraumas repetitivos en la práctica de determinados deportes) o laboral (desarrollo de actividades profesionales específicas), los factores nutricionales, la disminución de la densidad mineral ósea y la menopausia.^{1,4}

Hasta el presente no existen evidencias que sustenten influencia del clima y la geografía.

FISIOPATOLOGÍA

El cartílago articular está organizado por zonas, la zona profunda, la media y la superficial. La densidad celular disminuye desde la zona superficial a la profunda. En esta última, representa la mitad o un tercio de las células de la capa superficial. Adyacente a la zona profunda se encuentra la zona calcificada, formada como resultado de la osificación endocondral. La zona superficial del cartílago es la más expuesta a las fuerzas de tensión, compresión y cizallamiento. Está formada por células aplanadas y finas fibras de colágeno ubicadas paralelamente entre sí y en relación con la superficie articular. La presencia de estas fibras proporciona a la zona superficial mayor fortaleza para resistir la tensión que las otras capas del cartílago.⁶ El hecho de que el cartílago articular esté aislado de las células medulares por la zona calcificada, lo convierte en un tejido muy poco irrigado y por tanto, con pocas posibilidades propias de reparación (Fig. 1).⁸

La OA se desarrolla en dos condiciones: cuando las propiedades bioestructurales del cartílago y del hueso subcondral son normales, pero las cargas articulares excesivas inducen los cambios tisulares; o cuando la carga es razonable, pero la estructura cartilaginosa y ósea son deficientes.^{9,10}

Clásicamente, la artrosis (OA) no ha sido considerada una artropatía inflamatoria por la escasez de neutrófilos

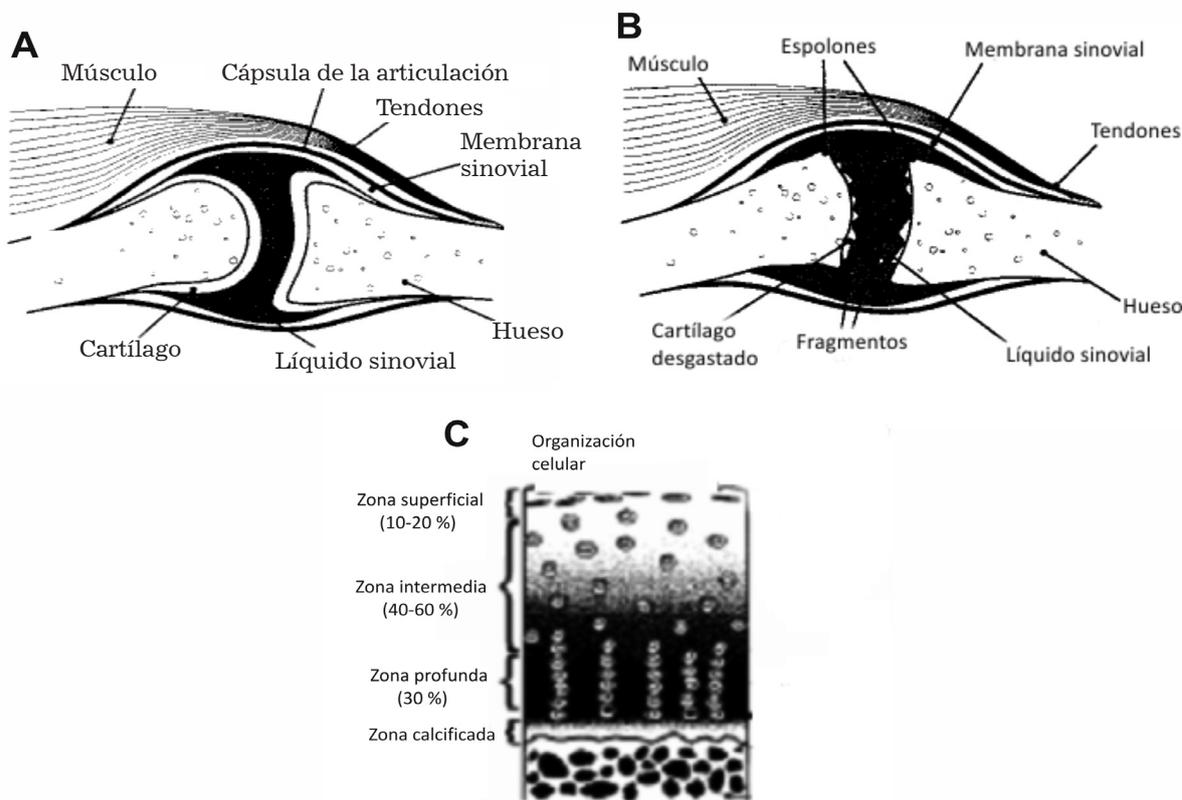


Fig. 1. A. Articulación sana. B. Articulación con OA. C. Organización del cartílago en capas.

en el líquido sinovial y la ausencia de manifestaciones sistémicas de inflamación. Además, las características del cartilago articular (avascular, alinfático y aneural) impiden cumplir los signos clásicos de la inflamación (enrojecimiento, hinchazón, calor y dolor). Sin embargo, gracias a los avances en biología molecular y celular, son múltiples los estudios que demuestran que diversos mediadores proinflamatorios, como las citocinas (interleucina-IL-1 β y 6) y factor de necrosis tumoral (FNT) α , pueden ser importantes en el desarrollo de esta enfermedad.^{10,11}

Los proteoglicanos, componentes mayoritarios de la matriz extracelular, son probablemente los primeros componentes que se afectan en la OA, de modo que su concentración disminuye en la medida que avanza la enfermedad.^{4,12} Los condrocitos no son capaces de compensar esta pérdida, lo que resulta en una reducción neta de la matriz. En etapas tempranas la ruptura de la placa superficial propicia la liberación de fragmentos de proteoglicanos, provenientes de la degradación de la matriz, al líquido sinovial,^{13,14} con lo cual se estimula la síntesis de IL-1 β , IL-6 y FNT α entre otros mediadores que actúan sobre el cartilago inhibiendo la síntesis de proteoglicanos y estimulando su degradación, originando un círculo de retroalimentación que perpetúa la inflamación de la membrana y provoca una fibrilación irreversible del cartilago en la articulación.^{15,16}

Otros factores pro inflamatorios como el óxido nítrico¹⁷ y algunos eicosanoides^{18,19} están involucrados en el daño articular. Específicamente, la prostaglandina E2 (PGE-2) afecta el remodelado y, además de tener acción inflamatoria directa, puede potenciar el efecto de otros mediadores de la inflamación y la producción de metaloproteasas. Por otro lado, el leucotrieno B4 (LT-B4) estimula la liberación de citocinas como IL-1 β y FNT α .^{18,20}

La resorción del hueso subcondral parece ser clave en el remodelado y progresión de la OA. Algunos estudios en pacientes con OA sugieren que hay un aumento de la resorción al inicio de la enfermedad que contribuye a la pérdida del hueso subcondral y estimula la producción de proteasas involucradas en la actividad resorptiva, como la catépsina K y la metaloproteasa de matriz-13.^{4,18,21,22} El hueso subcondral responde al aumento de la resorción dando lugar a la producción de "hueso nuevo" y los osteofitos marginales resultantes se evidencian al exterior como nódulos que posteriormente pueden inflamarse o bien como crecimientos óseos capaces de irritar estructuras vecinas.^{9,10}

Teniendo en cuenta la complejidad de su etiología, la OA ha sido recientemente considerada como un estado final de degeneración cuyo inicio puede estar condicionado por numerosos factores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es muy probable que la OA tenga un largo período asintomático y por lo tanto, es difícil detectarla en estadios tempranos.²³ Los pacientes acuden a consulta cuando aparece el dolor con limitación funcional progresiva, constituyendo un motivo habitual de consulta médica y una causa frecuente de deterioro del estilo de vida.²⁴ Existen estudios que demuestran que hasta un 50 % de personas con OA sintomática sufre algún grado de discapacidad.

Las principales manifestaciones clínicas asociadas a la OA, son: dolor articular, rigidez tras la inactividad, limitación de la movilidad, crepitación e inflamación local o derrame. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la evaluación de la presencia de estos síntomas,

fundamentalmente el dolor. El dolor articular en la OA se alivia con el reposo, pero aumenta al reanudar la actividad. Es típico el dolor de rodillas osteoartrosicas que se exagera al iniciar la marcha después del reposo y se alivia luego de caminar un poco. Las localizaciones conducen a cuadros clínicos diferentes.⁹ En las manos además del dolor, pueden aparecer los nódulos de Heberden y Bouchard, en las articulaciones interfalángicas distales y proximales, respectivamente o rizartrrosis cuando es en la articulación metacarpofalángica de los pulgares. La OA de rodilla es un típico caso de discapacidad. Además del dolor y la inflamación puede aparecer crepitación y atrofia muscular. La OA de cadera se caracteriza por un dolor localizado en la cadera misma o irradiado hacia el muslo y la rodilla. En la columna puede aparecer en los segmentos cervical, dorsal y lumbosacro, afectando los discos intervertebrales, los cuerpos vertebrales y las articulaciones apofisiarias.⁹

El diagnóstico de OA es esencialmente clínico. Los hallazgos radiológicos también pueden ser muy útiles para evaluar los cambios anatómicos, posibles complicaciones y el grado de avance de la enfermedad (Tabla 1),²⁵⁻²⁷ pero no siempre se correlacionan con el grado de sintomatología ni de disfunción articular.²⁸⁻³⁰ De forma general, los signos radiológicos en toda osteoartritis son: estrechamiento del espacio articular, presencia de esclerosis subcondral, subluxación, quistes y osteofitos.^{8,3}

La gammagrafía ósea (Resonancia Magnética Nuclear) está recomendada cuando se plantee realizar una osteotomía y se requiera conocer la situación real del comportamiento externo de la articulación.³²

La artroscopia es una técnica que permite una descripción más detallada de la profundidad y extensión de la lesión, así como la detección muy precoz de reblandecimiento y fibrilación.

TRATAMIENTO DE LA OA

Hasta la fecha, no existe un tratamiento que "cure" la OA,³⁰ se dispone de tratamientos fundamentalmente sintomáticos con el objetivo terapéutico de controlar el dolor, preservar la funcionalidad de la articulación y retrasar la progresión de la enfermedad.^{2,28,33,34}

Tomando en consideración las evidencias clínicas disponibles para el manejo y tratamiento de la OA y la opinión de expertos en el tema, la Liga Europea Contra el Reumatismo (LECR) (European League Against Rheumatism) y la Sociedad Internacional de Investigaciones en Osteoartritis (SIOA) han elaborado unas recomendaciones para el tratamiento de la OA (Tabla 2).^{29,32,33,35,36} Todas ellas coinciden en la conveniencia de utilizar medidas no farmacológicas como primer paso del tratamiento, y posteriormente, cuando sea necesario combinarlas con el tratamiento farmacológico.^{2,28,29,33-36}

Tal y como plantean las recomendaciones de LECR el tratamiento, ya sea farmacológico o no farmacológico, debe ser individualizado teniendo en cuenta las características del paciente, la zona involucrada, la afectación clínica y la existencia de otras patologías como hipertensión, disfunciones cardíacas o renales, etc.^{2,28,33,34}

Tratamiento no farmacológico

Este tipo de tratamiento debe comenzar por la educación del paciente y su familia. El objetivo fundamental de la educación sanitaria es que el paciente conozca las actividades que provocan sobrecarga articular y domine las técnicas para reducirla.^{29,32-37} Puede ayudar la inclusión en programas de reducción de peso, con recomendaciones dietéticas y los ejercicios de es-

Tabla 1. Criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la artrosis.

OA de cadera	
Formato tradicional	Formato árbol de clasificación
Dolor de cadera más uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Eritrosedimentación menor de 20 mm por hora. • Osteofitos acetabular o femoral en la radiografía. • Espacio articular estrechado en la radiografía. 	Dolor de cadera más osteofitos acetabular o femoral en la radiografía. o Dolor de cadera más espacio articular estrechado en la radiografía y eritrosedimentación menor de 20 mm por hora.
OA de rodilla	
Dolor de rodilla más osteofitos en la radiografía y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Edad mayor de 50 años. • Rigidez matinal de 30 min o menos. • Crepitación al movimiento. 	Dolor de rodilla más osteofitos en la radiografía. o Dolor de rodilla más paciente de más de 40 años de edad, rigidez matinal de 30 min de duración o menos, y crepitación al movimiento.
OA de la mano	
Dolor o rigidez de la mano más: <ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento con tejidos duros de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas.¹ • Al menos tres articulaciones metacarpofalángicas tumefactas. • Engrosamiento con tejidos duros de dos o más articulaciones interfalángicas distales. Deformidad de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas. ¹	

¹ 10 articulaciones seleccionadas son la segunda y tercera articulaciones interfalángicas distales, la segunda y tercera articulaciones interfalángicas proximales y la primera articulación carpometacarpiana (de ambas manos).

Tabla 2. Recomendaciones terapéuticas de la Liga Europea contra el reumatismo.^{30,32-34}

1. El tratamiento integral de la OA de rodilla y cadera requiere la combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.
2. Debe ser individualizado teniendo en cuenta:
 - a) Factores de riesgo según localización (obesidad, factores mecánicos, actividad física, etc.).
 - b) Factores de riesgo generales (edad, sexo, comorbilidad, polimedicación).
 - c) Intensidad del dolor y grado de discapacidad.
 - d) Signos de inflamación (derrame sinovial).
 - e) Localización y grado del daño estructural.
 - f) Preferencias y expectativas del paciente.
3. El tratamiento no farmacológico de la OA de rodilla y cadera debe incluir educación al paciente, ejercicio regular, dispositivos de apoyo (bastón, plantillas) y pérdida de peso.
4. El paracetamol es el analgésico oral de primera elección y puede utilizarse, en dosis de hasta 4 g/d, durante periodos prolongados.
5. La administración tópica de capsaicina y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) se considera eficaz y segura.
6. Los AINEs por vía oral deben considerarse en casos de respuesta insuficiente al paracetamol y pueden adicionarse a este o utilizarse como alternativa.
7. Los analgésicos opiáceos, con o sin paracetamol, son una alternativa útil en los pacientes en los que los AINEs estén contraindicados, sean ineficaces o mal tolerados.
8. Los medicamentos sintomáticos de acción lenta como glucosamina, condroitín sulfato, diacereina, y ácido hialurónico, tienen efectos sintomáticos y baja toxicidad.
9. La inyección intraarticular de corticoides o ácido hialurónico está indicada en caso de dolor agudo que no responda a analgésicos.
10. El reemplazo total de la articulación será considerado en pacientes con alteraciones radiológicas evidentes, con dolor refractario al tratamiento y discapacidad importante.

tiramiento y aeróbicos (caminar, bicicleta)^{28,32,33,36} para aumentar la fuerza y la resistencia muscular, ayudando a la pérdida de peso.^{2,33}

Los programas de ejercicio deben ser personalizados y este debe introducirse de forma gradual según el paciente sea capaz de tolerarlo, con una frecuencia de 2 a 3 veces por semana y durante al menos 20 a 30 min.^{28,36,38,39}

Otra variante no farmacológica es la reducción de la sobrecarga articular utilizando dispositivos de apoyo, como bastones,^{2,30,31} calzado con suela de goma y tacón de 2 a 3 cm de altura³⁶ u otros dispositivos externos, denominados ortesis, aplicados al cuerpo para modificar los aspectos funcionales o estructurales del sistema musculoesquelético (plantillas, cuñas externas, rodilleras, etc.).^{33,34}

La termoterapia puede resultar también útil en el tratamiento. Los masajes con hielo pueden aliviar el dolor en la OA de rodilla, mejorar la flexión y la funcionalidad; mientras que la aplicación de bolsas de hidrocoloide frío disminuye el edema.^{32,39}

Por otro lado, la aplicación de calor relaja la musculatura, disminuye la sensación de dolor y mejora la rigidez matutina.^{32,36}

El uso de la estimulación eléctrica transcutánea puede controlar el dolor en pacientes con artrosis de rodilla o cadera que no sean candidatos al tratamiento farmacológico, recomendándose una duración mínima de 4 semanas.^{2,32,34,36,40}

Otras terapias han sido probadas sin que se disponga de evidencias suficientes sobre su eficacia, tales como: acupuntura, estimulación eléctrica muscular, ultrasonidos, onda corta, láser y magnetoterapia.^{2,32,34,36}

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), medicamentos inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX), son los más utilizados para el alivio del dolor y la inflamación,⁴¹⁻⁴³ si bien, no evitan el daño del cartílago.

El mecanismo de los AINEs se divide de acuerdo con su selectividad en la inhibición de la COX. Como es conocido la COX existe en tres isoformas. La COX-1 se expresa en varios tejidos incluida la propia mucosa gastroduodenal, mientras que las isoformas 2 y 3 se encuentran en otros tejidos, pero no en la mucosa gástrica.⁴¹⁻⁴³

Los AINEs inespecíficos (aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, piroxicam, entre otros), que han sido y aún son los más utilizados en el tratamiento del dolor y la inflamación, inhiben de modo inespecífico las COX-1 y 2 con mayor efecto sobre la primera, pero producen diversos eventos adversos (EA), dentro de los cuales los más sobresalientes son los gastrointestinales.^{18,44}

El daño gastroduodenal inducido por estos AINEs se asocia a la inhibición de la COX-1 que da lugar a una reducción de la síntesis de prostaglandinas (factores gastroprotectores de la mucosa gástrica), del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y a un aumento de las secreciones ácidas y del estrés oxidativo (EO).⁴¹⁻⁴³

La prescripción de AINEs debe realizarse de modo individualizado teniendo en cuenta las características, preferencias y factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinales de cada paciente, así como los perfiles globales de seguridad de cada medicamento.^{2,32,34,36}

Los inhibidores selectivos de la COX-2 presentan menos efectos gastrointestinales pero, desde la retirada de Rofecoxib en 2004, al asociarse su utilización con un incremento del riesgo de acontecimientos tromboem-

bólicos, numerosos estudios han evaluado la seguridad cardiovascular de los AINEs.⁴⁵⁻⁵⁰

La introducción de los inhibidores de COX-2 pretendía producir efectos similares con reducción de los EA gastrointestinales, pero, teniendo en cuenta los hechos que refieren que estos agentes aumentan el riesgo cardiovascular, su uso se ha visto limitado fundamentalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, condición frecuente en pacientes de edad más avanzada que es la más sensible a padecer OA y recibir tratamiento con AINEs.^{45,46,51} De ahí que algunos autores consideren el uso a largo plazo de aspirina a bajas dosis como una opción alternativa que minimiza el daño gastrointestinal y confiere protección cardiovascular, si bien ningún AINE es totalmente seguro para la mucosa GI.²⁴

La Agencia Europea de Medicamentos considera contraindicados los inhibidores de COX-2 en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca o accidente cerebrovascular, por lo que deben utilizarse con precaución en casos de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y en fumadores.⁵²

Por otro lado los inhibidores de la COX-3, como el paracetamol, no presentan estos riesgos, lo que lo convierte en el analgésico oral de primera elección, pero su efecto anti-inflamatorio es marginal.⁴¹⁻⁴³ Además, dosis mayores pueden asociarse (> 10 g/d) con riesgo de complicaciones hepáticas y aumentar el efecto de los anticoagulantes.^{32,36}

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, la SIIOA en sus recomendaciones más recientes para el tratamiento de la OA, incluye la precaución en el caso de hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y en fumadores tanto para los inhibidores de COX-2 como para el resto de los AINEs.³²

Los AINEs y la capsicina administrados por vía tópica son útiles en el tratamiento de OA de mano y rodilla. Se recomienda su utilización adicional o en sustitución del paracetamol en pacientes con respuesta insuficiente a él.^{2,34,36,53} El uso tópico de AINEs reduce los EA y minimiza la toxicidad sistémica, pero de acuerdo con un metanálisis no resulta efectivo en el tratamiento a largo plazo de esta patología.¹⁸

El tratamiento con opioides se recomienda en pacientes no candidatos a cirugía, como alternativa a AINEs, cuando estos no sean capaces de controlar el dolor, o presenten contraindicaciones o intolerancia.^{34,36} Entre ellos se encuentran codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol, indicados como en monoterapia o en combinación con paracetamol. En estos casos, es importante en la evaluación riesgo-beneficio, considerar el riesgo potencial de dependencia.^{33,34,36,37}

El fentanilo y la buprenorfina transdérmicos tienen un buen perfil de seguridad/eficacia si se lleva a cabo una correcta prescripción de ellos para el tratamiento del dolor crónico.³⁴

Los corticosteroides son eficaces en el tratamiento de las crisis agudas de OA de rodilla que no mejoran con los AINEs,^{33,34} aunque pueden producirse eventos adversos locales,^{36,54} mientras que los sistémicos son poco frecuentes.

Por otro lado, en los últimos años, se ha trabajado sobre la posibilidad de regenerar el cartílago o impedir el daño articular sin que existan aún resultados definitivos pero con algunos datos alentadores.⁹ Los fármacos incluidos en este grupo se denominan Fármacos Sintomáticos de Acción Lenta (FSAL) y se ha descrito para estos un efecto condroprotector y modificador de la estructura articular, aún no establecidos.

Se entiende por condroprotección al tratamiento capaz de prevenir, retardar, estabilizar o revertir las le-

siones del cartílago articular en un ser vivo.²³ Distintos fármacos han sido propuestos para cumplir estos fines, que si bien han demostrado efectos en distintos modelos animales, aún no han conseguido demostrar que pueden reparar el cartílago en humanos, aunque existen evidencias de que poseen un beneficio sintomático, que se produce tras varias semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene un tiempo después de terminarlo.^{34,37}

Entre los FSAL se encuentran el sulfato de glucosamina, condroitín sulfato (sulfato de condroitina), diace-reína y ácido hialurónico en inyección intra-articular.

Algunas evidencias muestran que la combinación de glucosamina y condroitina puede ser eficaz en el alivio del dolor moderado a grave en pacientes con artrosis de rodilla, sin presentar eficacia superior al placebo en cuanto a la mejora de la funcionalidad.⁵⁵⁻⁵⁸ Se plantea que el consumo de grandes cantidades de estos compuestos puede ayudar en el reemplazo del material que se pierde en el proceso catabólico asociado a la inflamación. No obstante, los estudios que evalúan la eficacia de la condroitina y la glucosamina son variables y contradictorios, lo cual sugiere que el beneficio de esta terapia puede tener sus limitaciones.⁵⁸⁻⁶³

A la vista de estos hechos el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) los considera como suplementos nutricionales desaconsejando su utilización terapéutica.²

Por otro lado, la LECCR recomienda ácido hialurónico vía intra-articular para el tratamiento de la OA de rodilla,³³ basado en la evidencia clínica de que el ácido hialurónico aumenta la viscosidad y elasticidad del líquido sinovial, con impacto en el control del dolor y la funcionalidad y posiblemente, previniendo la degradación del cartílago.⁵³ LECCR recomienda su administración en ciclos de 3 a 5 inyecciones con periodicidad semanal. Los pacientes de mayor edad con importantes alteraciones radiológicas parecen ser los que menos responden a esta intervención, siendo en los que se utiliza con mayor frecuencia.⁵³ Por su parte, para la (NICE) estas evidencias no son concluyentes.²

El uso de medicina complementaria es una alternativa terapéutica común en estado de dolor y malestar,⁶⁴⁻⁶⁶ destacándose el uso de la acupuntura.⁶⁶

Por otro lado, algunos fitofármacos antioxidantes, como las catequinas del té verde (en particular la epigallocatequina) han mostrado limitar la degradación de cartílago humano *in vitro*,^{65,66} y mantener la arquitectura de la articulación en animales de experimentación.⁶⁷⁻⁷¹ No obstante, estas evidencias son aún más limitadas.

CONCLUSIONES

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa de gran prevalencia en la población adulta y constituye la primera causa de dolor crónico musculoesquelético y de discapacidad en la población de mayor edad, lo que la convierte en un importante problema de salud. No existe hasta la fecha un tratamiento propio para la OA, las opciones terapéuticas se limitan al control del dolor y la inflamación y a la mejora de la funcionalidad. Las opciones de tratamiento deben ser personalizadas, según las características y preferencias de cada paciente, se debe comenzar con medidas no farmacológicas que pueden combinarse con tratamiento farmacológico cuando sea necesario. El paracetamol constituye el tratamiento farmacológico de elección. El resto de las alternativas disponibles deben indicarse en caso de respuesta insuficiente, intolerancia o contraindicación al paracetamol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Góngora YL, Friol JE, Rodríguez EM, González JL, Castellanos M, Álvarez R. Calidad de vida en pacientes con osteoartritis de cadera y rodilla. *Revista Cubana de Reumatología*. 2006;8:9-10.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. London: NICE, 2008. [Consultado: 12 de octubre del 2010]. Disponible en: www.nice.org.uk/CG059
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman D, Arden N, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartil*. 2008;16(2):137-62.
- Jaramillo N. Formas de artritis: Osteoartritis. [Consultado: 7 de julio del 2010]. Disponible en: http://contusalud.com/sepa_enfermedades_artritisosteoar.htm
- Johanne J, Pelletier JP. Is osteoarthritis a disease involving only cartilage or other articular tissues? *Eklem Hastalik Cerrahisi*. 2010;21(1):2-14.
- Ishiguro N, Toshihisa K, Poole R. Mechanism of cartilage destruction in Osteoarthritis. *Nagoya J Med Sci*. 2002;65:73-84.
- Salas Siado J. Osteoartritis degenerativa. *Medyweb*. Junio 2001;p.1-4.
- Álvarez A, Casanova C, García Y, Mjoras MA. Osteoartritis de rodilla. Parte I. Revisión del tema. *Archivo Médico de Camagüey*. 2004;8(4).
- Fraga A, Martínez P. Reumatología. Programa de Actualización Continua para Médicos Generales. 1ra ed. México DF: Intersistemas, S.A. de C.V: 1997;p.13-15.
- Untura M., De Michele D., Giacomino M., Belderrain A. Niveles plasmáticos de interleukina 1-β, cortisol, 17-β estradiol y ESG tras fangoterapia y fisioterapia en mujeres postmenopáusicas con artrosis. *Anales de Hidrología Médica*. 2007;2:65-74.
- López MJ, Vaamonde C, Caramés B, Lires M, Cillero B, Blanco FJ. Evidence of Inflammatory Mechanisms in Osteoarthritis. *Reumatología Clínica*. 2007;3(Suppl 3):S23-7.
- Gadher SJ, Eyre DR, Wotton SF, Schmid TM, Woolley DE. Degradation of cartilage collagens type II, IX, X and XI by enzymes derived from human articular chondrocytes. *Matrix*. 1990;10:154-63.
- Fernandez-Madrid F, Karvonen RL, Teitge RA, Miller PR, An T, Negendank WG. Synovial thickening detected by MR imaging in osteoarthritis of the knee confirmed by biopsy as synovitis. *Magn Reson Imaging*. 1995;13:177-83.
- Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1263-7.
- Reboul P, Pelletier JP, Tardif G, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis. *J Clin Invest*. 1996;97:2011-9.
- Martel J, Tardif G, Fernández JC, Pelletier JP. Metalloproteases and their modulation as treatment in osteoarthritis. In: Tsokos GC, editor. *Molecular rheumatology*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2000;p.499-514.
- Karan A, Karan MA, Vural P, Erten N, Tascioglu C, Aksoy C, *et al.* Synovial fluid nitric oxide levels in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2003;22:397-9.
- Sandee D, Sivanuntakorn S, Vichai V, Kramyu J, Kirtikara K. Up-regulation of microsomal prostaglandin E synthase-1 in COX-1 and COX-2 knock-out mouse fibroblast cell lines. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;88:111-6.
- Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem*. 2007;282:11613-7.
- Jovanovic DV, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, Reboul P, Laufer S, *et al.* *In vivo* dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by ML-3000 reduces the progression of experimental osteoarthritis: suppression of collagenase 1 and interleukin-1β synthesis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2320-30.
- Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol*. 1998;37:46-50.

22. Pelletier JP, Boileau C, Brunet J, Boily M, Lajeunesse D, Reboul P, *et al.* The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K. *Bone*. 2004;34:527-38.
23. Becerra F. Medicamentos modificadores de estructura en artrosis. *Revista Peruana de Reumatología*. 2008;14(1):4-5.
24. Ojeda León H. El cuidado de la rodilla. *Avances Médicos de Cuba*. 2001;8(26):50-5.
25. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, *et al.* The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-14.
26. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole D, Borenstein K, Brandt K, *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
27. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein K, Brandt K, *et al.* The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.
28. Hunter DL, Nelson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006; 332(7542):639-42.
29. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet* 2005;365(9463):965-73.
30. Blanco FJ. Artropatías microcristalinas. En: *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. 4a ed. Madrid: Médica Panamericana: 2004:p.315-30.
31. Bruyere O, Honore A, Ethgen O, Rovati LC, Cliacoevelli G. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from 3 years prospective placebo-controlled study evaluating the affect of glucosamine sulphate. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2003;11(1):1-5.
32. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartil*. 2008;16(2):137-62.
33. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, *et al.* EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55.
34. Benito P, Calvet J, Lisbona P, Martínez J, Moller I, Monfort J. *et al.* Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría: Artrosis. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Sociedad Española de Reumatología. España: Elsevier S.L.: 2008.
35. Zhang W, Doherty M, Leeb BE, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, *et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis - report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):377-88.
36. Candanedo N, *et al.* Artrosis de Rodilla y Cadera: proceso asistencial integrado. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2004.
37. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, *et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669-81.
38. Brosseau L, Mac Leay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Intensidad del ejercicio para el tratamiento de la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008;(4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library, 2008;(3)).
39. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, Marchand S, Judd M, Wells G, Tugwell P. Termoterapia para el tratamiento de la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008;(4). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2008;(3)).
40. Bjordal JM, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bogen B, Chow R, Ljunggren AE. Short-term efficacy of physical interventions in osteoarthritic knee pain. A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007;8:51-65
41. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-81.
42. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, Jaskowiak J, Kishel L, Chittams J, Strom BL. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;142:157-64.
43. Mitchell J, Warner T. Discontinuation of Vioxx. *Lancet*. 2004;365,9453 27-8.
44. Kraan PM, Berg WM: Anabolic and destructive mediators in osteoarthritis. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2000;3:205-11.
45. Sener G, Paskaloglu K, Arbak S, Hurdag C, Ayanoglu G. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats. *Dig Dis Sci*. 2001;46(2):318-30.
46. Lamarque D. Pathogenesis of gastroduodenal lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:C18-26.
47. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicœur E, Boucher M, Joyce J, *et al.* Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):818-28.
48. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, *et al.* Risk of Cardiovascular Events in Patients Receiving Celecoxib: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol*. 2007;99(1):91-8.
49. Hernández S, Varas C, García LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):266-74.
50. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Opinion of The Committee for Medicinal Products for Human Use Pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004, for Nonselective Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). EMEA/CHMP/410051, 2006.
51. Naito Y, Yoshikawa T. Oxidative stress involvement and gene expression in indomethacin-induced gastropathy. *Redox Rep*. 2006;11:243-53.
52. European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Questions and Answers on COX-2 Inhibitors. EMEA/62978, 2005.
53. Lin J, Zhang W. *et al.* Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329:324.
54. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Med Let Drugs Ther*. 2006;48(1231):25-7.
55. Millar M, Mehta K, Kunte S, *et al.* Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination. A randomized controlled trial. *Journal of Inflammation*. 2005;2:11.
56. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354(8):795-808.
57. Rozendaal RM *et al.* Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):268-77.
58. Glucosamina en la artrosis: ¿previene la progresión de la enfermedad? *Bol Ter Andal*. 2002;18(5):17-9.
59. McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29:789-801.
60. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, *et al.* Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357:251-6.
61. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli C, Rovati LC: Glucosamine sulphate use and delay of

- progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2113-23.
62. McAlindon TE, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *Am J Med.* 2004;117:643-9.
63. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovarti LC, Setnikar A. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1994;2:61-9.
64. Gardiner H. F.D.A. Announces Strong Warnings for Painkillers. *New York Times*, April 8 2005. [Consultado: 7 de julio de 2010]. Disponible en: <http://biopsychiatry.com/bigpharma/painkillers.html>.
65. Piscocoy J, Rodríguez Z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJS, Sandoval M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res.* 2001;50:442-8.
66. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141:901-10.
67. Walter K. Natural remedies in the treatment of osteoarthritis. *Drugs Aging.* 2003;20:517-26.
68. Hesslink R, Armstrong D, Nagendra MV, Sreevatsan S, Barathur R. Cetylated fatty acids improve knee function in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:1708-12.
69. Singh R, Ahmed S, Malemud CJ, Goldberg VM, Haqqi TM: Epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits interleukin-1 β -induced activation of mitogen activated protein kinase subgroup c-Jun N-terminal kinase in human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthopaedic Res.* 2003;21:102-9.
70. Ahmed S, Rahman A, Hasnain A, Lalonde M, Goldberg VM, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the IL-1 β -induced activity and expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 activity in human chondrocytes. *Free Radical Biology Med.* 2002;33:1097-1105.
71. Haqqi TM, Anthony DD, Gupta S, Ahmed N, Lee M-S, Kumar GK, Mukhtar H. Prevention of collagen induced arthritis in mice by a phenolic fraction of green tea. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:4525-9.