

AVANCES EN ARTROSIS

ADVANCES IN OSTEOARTHRITIS

José Manuel Martín Santos

*Jefe de Sección de Reumatología, Hospital Universitario Río Hortega.
Profesor Asociado, Departamento de Medicina, Universidad de Valladolid.*

Correspondencia: E-mail masantosj@gmail.com

Comunicación presentada el 2 de Mayo de 2013.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 205-214

RESUMEN

La artrosis es la enfermedad articular crónica más prevalente. La patogenia es compleja y no solo relacionada con la edad y con el desgaste. El dolor y la pérdida de funcionalidad son las manifestaciones clínicas principales, pero habitualmente aparecen tardíamente en la enfermedad. En la actualidad no existen tratamientos que hayan demostrado capacidad para reparar el cartilago o para detener la enfermedad. La investigación de la última década se ha centrado en mejorar los marcadores del cartilago y el conocimiento de los mecanismos patogénicos para identificar a los pacientes con riesgo de progresión significativa con la esperanza de que en un futuro próximo aparezcan fármacos con capacidad real para modificar la enfermedad.

Palabras clave: Artrosis, osteoartritis.

SUMMARY

Osteoarthritis is the most prevalent chronic joint disease. The pathogenesis is complex and not only related to age and wearing away. Pain and loss of function are the main clinical features, but usually appear late in the disease. There are no current interventions proven to restore cartilage or reduce the disease process. Last decade search has focused on improving cartilage biomarkers and knowledge of the pathogenic mechanisms to identify patients at risk of clinically meaningful progression with the hope that true disease-modifying drugs will emerge in the near future.

Key words: Osteoarthritis.

EPIDEMIOLOGÍA

Estoy seguro de que todos Uds. conocen el origen de la palabra “reumatología”, o de que al menos recuerdan el viejo aforismo del filósofo Heráclito de Éfeso de que todo fluye (*panta rhei*) y de que “nadie se baña dos veces en el mismo río”. Hace ya muchos años, cuando comuniqué a mi familia que había decidido hacerme reumatólogo, mi padre, que era profesor de lenguas clásicas, me dijo: “Reúma: que fluye”. Confieso mi perplejidad y decepción ante una etimología que entonces me pareció poco adecuada. Pero nada más comenzar a tratar con pacientes con artritis reumatoi-

de, que consultaban por inflamación de las manos y que pocas semanas después referían los mismos síntomas en las rodillas y en los pies me di cuenta del sentido casi mágico de la palabra. Acabé por convencerme cuando en los primeros días de la residencia una paciente me dijo que tenía “reúma en la sangre”.

El término popular “reúma”, o “reuma”, como también admite la Real Academia de la Lengua, no tendría mayor problema si no fuera porque su indefinición ha afectado durante muchos años a la percepción que muchas autoridades administrativas y algunos médicos han tenido de las enfermedades reumáticas como algo esperable y ligado al envejecimiento del individuo. Poco importa si el dolor afecta al cuello, a la espalda, a las manos o a las rodillas. A partir de una determinada edad la sociedad lo va a atribuir a la “artrosis”. Pero no solo la sociedad, también la Encuesta Nacional de Salud que cada 2 años publica el Ministerio de Sanidad mete todo en el mismo saco cuando dice que “artrosis, artritis y otros reumatismos afectan al 23 % de la población de Castilla y León a partir de los 16 años”. La misma fuente nos indica que las enfermedades reumáticas representan la principal causa de discapacidad permanente en la Comunidad, al ser responsables del 25 % de los casos y recordemos que el 6 % de nuestra población tiene reconocido algún tipo de discapacidad (1).

Mayor precisión tiene el estudio EPISER, de ámbito nacional, que llevó a cabo la Sociedad Española de Reumatología en 2000 (2). Entre sus conclusiones figura que la artrosis de rodilla es la enfermedad reumática más frecuente, con un 10'2 % de población adulta afectada, seguida de la artrosis de manos, con un 6'2 %. Los resultados de este estudio español son similares a los de otros países de nuestro entorno y en todos ellos se constata que la prevalencia de la artrosis aumenta con la edad y que a partir de los 50 años es significativamente mucho más frecuente en las mujeres que en los varones. La artrosis de cadera, por ejemplo, afecta al 3'2 % de las personas entre 55 y 74 años. Cuando se usa exclusivamente el criterio radiográfico los porcentajes son muchísimo mayores para todas las localizaciones de artrosis.

CONCEPTO DE ARTROSIS Y SU EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Pero, ¿qué es la artrosis?, ¿cuál es el termino científico más adecuado para referirse a ella? Planteo las dos preguntas a la vez, porque sus respuestas van estrechamente ligadas.

Como todos Uds. saben, la artrosis se caracteriza por pérdida de cartílago hialino articular, osteofitos y esclerosis subcondral de las articulaciones que tienen sinovial. Voy a revisar muy brevemente la historia del conocimiento de esta enfermedad, que pasó primero por identificar su carácter no inflamatorio y después por demostrar que no es un problema centrado en el cartílago, sino que afecta a toda la articulación como órgano (3).

Históricamente debemos recordar que desde Hipócrates hasta hace aproximadamente 250 años la gota era la explicación de todos los síntomas reumáticos. Quien primero se apercibió de que los nódulos de los dedos poco tenían que ver con ella fue

William Heberden en 1802, como atestigua su famosa descripción de dos párrafos en la que se refiere a los “nódulos del tamaño de un guisante pequeño que frecuentemente se ven en el dorso de los dedos, cerca de su articulación y que se encuentran en personas que nunca han tenido gota”. Pero ya desde entonces ha existido la controversia de si la artrosis tiene o no una base inflamatoria. Benjamin Brodie, profesor de cirugía en Londres, estimaba que se trataba de erosiones no inflamatorias del cartilago articular (1829), en tanto que su contemporáneo Cruveilhier, discípulo de Laennec, aseguraba en París que se trataba de un proceso inflamatorio y no abrasivo. La diferenciación definitiva entre los dos procesos: artritis reumatoide y artrosis, no fue admitida hasta la publicación de Garrod en la primera década del siglo XX, a pesar de que pocos años antes el propio autor había sido el primero en bautizarla como “osteoartritis”. Su artículo terminó con las dos formas de artritis crónica “atrófica” e “hipertrófica” a las que se refería su coetáneo Goldthwaite en relación con la existencia de osteofitos en los rayos X descubiertos pocos años antes, pues no eran otras que la artritis reumatoide y la artrosis.

En 1952 Kellgren y Lawrence en Manchester vincularon los nódulos de Heberden a la osteoartritis y propusieron para esta asociación el término de osteoartritis primaria generalizada, para diferenciarla de la forma secundaria que afecta a articulaciones individuales con antecedentes traumáticos. Esta distinción en la actualidad se considera que es artificial, pero tiene interés desde el punto de vista docente si consideramos que la artrosis puede ser la vía final común de otros problemas articulares evolucionados, ya sean de tipo traumático, inflamatorio, metabólico, endocrino o infeccioso.

LA ARTROSIS COMO ENFERMEDAD DE ÓRGANO

Una vez admitido el carácter no inflamatorio de la osteoartritis, como habitualmente es conocida en el mundo anglosajón, el concepto tradicional que se ha tenido de ella durante todo el siglo XX ha sido el de una enfermedad caracterizada por la pérdida del cartilago hialino de la articulación relacionada con la sobrecarga mecánica, lo que se ha llamado “teoría funcional”, o con su envejecimiento.

Sin embargo, su consideración como una enfermedad articular degenerativa que afecta primariamente al cartilago y que sería en esencia pasiva tampoco se ajusta a la realidad y en los últimos 10 años nuestro concepto ha evolucionado y pensamos que la artrosis es una enfermedad que afecta a toda la articulación como órgano y que la sinovial y el hueso subcondral están también implicados en su patogenia y son objeto de daño estructural. Este nuevo punto de vista que atiende a los procesos activos que tienen lugar en la articulación nos ofrece la oportunidad de su modificación bioquímica con fármacos, pero también saca a la luz la complejidad de su relación con otras artropatías y con las enfermedades del metabolismo óseo (4).

Cambios del cartílago

La mayoría de los investigadores creen que las alteraciones degenerativas de la artrosis se originan en el cartílago articular, ya sea por una carga excesiva sobre un cartílago normal o por una carga normal sobre una articulación previamente alterada. Los condrocitos producen citoquinas proinflamatorias, en particular interleuquina-1 beta y factor de necrosis tumoral alfa, que reducen su síntesis de colágeno y que aumentan su actividad catabólica, incluida la producción de metaloproteinasas de matriz y de óxido nítrico. El óxido nítrico es un importante inductor de la apoptosis de condrocitos y experimentalmente se comprueba como la compresión del cartílago aumenta su producción de óxido nítrico.

Cambios de la membrana sinovial

Pero también está afectada la membrana sinovial. La clasificación de la artrosis como una artritis no inflamatoria se debe al bajo recuento de leucocitos en su líquido sinovial, aunque su presentación clínica, a veces con tumefacción y derrame, refleja claramente inflamación sinovial. La sinovitis puede ser subclínica, solo detectada con técnicas sensibles como la resonancia magnética con gadolinio, pero a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide, no es difusa, sino circunscrita a la vecindad del cartílago y del hueso dañado. La sinovial inflamada produce algunas de las citoquinas y metaloproteinasas de matriz que degradan el cartílago, aunque es el propio cartílago quien produce la mayor parte por un mecanismo autocrino. La sinovial produce también factores que estimulan la angiogénesis y que permiten que las lesiones inflamatorias se cronifiquen.

Cambios del hueso subcondral

La participación del hueso subcondral en la producción de la artrosis también ha sido investigada. En 1970, cuando la patogenia de la artrosis casi se resumía en sobrecarga mecánica y envejecimiento del cartílago, Radin propuso que la rigidez del hueso subcondral derivada de fracturas microtrabeculares y su cicatrización subsiguiente podría ser causa de sobrecarga y daño secundario del cartílago. Años más tarde se propuso una relación inversa entre artrosis y osteoporosis, de forma que las personas con artrosis y osteofitos tendrían mayor densidad mineral ósea axial y de cadera que aquellas en las que predomina el estrechamiento de la interlínea articular. Sin embargo esto no se ha confirmado en todos los estudios ni se ha traducido en un menor número de fracturas en las personas con artrosis. Es más, en modelos animales de artrosis experimental lo que se ha detectado es que se pierde hueso subcondral desde las primeras etapas y se ha investigado cuál puede ser el mecanismo responsable. Como es sabido, el osteoclasto, la célula responsable de la reabsorción ósea, está regulado por la vía de señalización Osteoprotegerina/RANK/ligando de RANK. Pues bien, en la artrosis esta vía está incrementada por un exceso de ligando de RANK. Desconocemos si las alteraciones del hueso subcondral preceden a la degradación del cartílago o si la siguen, pero con independencia de ello es indudable que el hueso subcondral puede ser una diana terapéutica clave en la artrosis.

ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO (5)

Factores de riesgo no modificables:

Edad: Probablemente es el factor de riesgo que correlaciona más estrechamente con la artrosis. A mayor edad mayor riesgo de artrosis para cualquier articulación. El mecanismo es complejo y probablemente participe de factores mecánicos y bioquímicos que faciliten la degradación del cartílago.

Sexo: La artrosis predomina en el sexo femenino, en particular a partir de los 50 años. La causa es desconocida, aunque es posible que guarde relación con el déficit estrogénico.

La raza: Es conocida la mayor frecuencia de artrosis de rodilla que presentan las mujeres afroamericanas.

Factores genéticos: Clásicamente se dice que la artrosis generalizada, es decir la que afecta a 3 o más articulaciones y cursa con nódulos de Heberden, se hereda con carácter autosómico dominante en mujeres y autosómico recesivo en varones. También se ha publicado que los hermanos de pacientes con prótesis de rodilla tienen el doble de probabilidad de requerir una artroplastia. Se han identificado genes candidatos pero todavía no existe acuerdo al respecto.

Factores de riesgo modificables:

Obesidad: Múltiples estudios han demostrado que la obesidad es causa de artrosis y que la reducción de peso es capaz de reducir el riesgo de artrosis de rodilla hasta en un 50 %. Los resultados en otras articulaciones como la cadera o las manos son controvertidos. Los factores mecánicos son indudables en el caso de la artrosis de las articulaciones de carga, pero es posible que participen también las adipocinas, que son citoquinas derivadas del tejido adiposo que pueden promover inflamación crónica de bajo grado en las articulaciones.

Sobrecarga mecánica: El deporte de alta competición, a causa del sobreuso o indirectamente mediante traumatismos repetidos sobre la articulación, parece acelerar el proceso artrósico. También la actividad laboral que obliga al uso inadecuado y repetitivo de una articulación facilita la aparición de artrosis, en particular de manos, rodilla y cadera. Como anécdota, una variante recientemente descrita para designar a la rizartrrosis del pulgar y que viene a sustituir a la antigua artrosis de las costureras es “el pulgar de Blackberry”, en atención a los usuarios que abusan del popular teléfono móvil. Los traumatismos que afectan al cartílago, a los ligamentos o a los meniscos también pueden facilitar el desarrollo de artrosis con los años por un problema biomecánico, incluso cuando han sido reparados quirúrgicamente.

La menopausia: En mujeres premenopáusicas la prevalencia de artrosis es muy similar a la de los varones, pero después de los 50 años se hace mucho más frecuente en todas las localizaciones. En efecto, los condrocitos poseen receptores estrogénicos de tipo beta y existen modelos animales con ratas ovariectomizadas o con animales *knockout* para receptores estrogénicos que desarrollan más osteofitos y de mayor tamaño. También los estudios con condrocitos *in vitro* han demostrado que estas células en

cultivo con interleukina-1 reducen su producción de proteoglicanos y aumentan la de metaloproteinasas y óxido nítrico, factores como se ha dicho perjudiciales para el cartílago, y que estas alteraciones se corrigen añadiendo estrógenos o raloxifeno. Los posibles efectos de la terapia hormonal sustitutiva sobre la artrosis de cadera, de rodilla o de articulaciones interfalángicas de las manos no se han demostrado de forma concluyente.

MECANISMOS DEL DOLOR EN LA ARTROSIS

El dolor es el síntoma principal en la artrosis y los mecanismos que pueden producirlo múltiples. Se han propuesto la elevación del periostio por los osteofitos, el aumento de la presión intraósea subcondral, la activación de nociceptores por la membrana sinovial inflamada, la distensión de la cápsula articular, el espasmo de los músculos, la sensibilización central, etc... Tiene interés conocer que el cartílago carece de nervios y que la aparición de dolor es tardía en la enfermedad. En el caso de la columna la relación de la artrosis con el dolor es clara cuando existen manifestaciones neurológicas compresivas por estenosis espinal. En otras ocasiones la correlación de los cambios radiográficos con el dolor es bastante pobre y la principal utilidad de las radiografías es para descartar otra enfermedad.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ARTROSIS

No existen tratamientos curativos para la artrosis. El tratamiento debe ser individualizado, varía según la articulación afectada y tiene 3 objetivos básicos: 1) aliviar el dolor; 2) mejorar la capacidad funcional, y 3) evitar la progresión de la enfermedad. En conjunto, la terapia de la artrosis debe realizarse de forma escalonada, instaurando en primer lugar medidas preventivas y no farmacológicas, luego añadiendo fármacos y, en caso de falta de respuesta, acudiendo a la cirugía.

Tratamiento no farmacológico

Medidas preventivas: La educación del paciente es primordial buscando lo que se ha llamado “economía articular”. Se debe insistir en la reducción del peso en los casos de obesidad, calzado adecuado, corregir con rehabilitación el flexo de rodilla cuando exista y en algún caso usar un bastón con la mano contralateral para apoyarse en él en el momento de cargar la pierna afectada.

Ejercicio físico: Son recomendables los paseos de duración moderada en el caso de la artrosis de miembros inferiores, así como los ejercicios isométricos de cuádriceps en el caso de la rodilla y de abductores y extensores para la artrosis de cadera. Las medidas de rehabilitación son especialmente importantes cuando exista flexo de rodilla porque es muy invalidante y perjudica tanto la marcha como la bipedestación.

Termoterapia: La aplicación de calor local es un remedio frecuentemente utilizado, salvo en situaciones de inflamación aguda y que es útil especialmente antes de comenzar los ejercicios físicos. Puede administrarse mediante paquetes de calor tóxico o con electroterapia (ultrasonidos, onda corta).

Otros tratamientos: La hidroterapia y los balnearios, asociados a ejercicios de estiramiento y movilización son útiles, sobre todo en la artrosis de miembros inferiores. El beneficio se debe a la combinación del efecto relajante del agua caliente con los ejercicios de potenciación muscular y de estiramiento facilitados por la situación de ingravidez que presenta un cuerpo dentro del agua. La fitoterapia, la magnetoterapia y la acupuntura pueden surtir efectos beneficiosos, aunque la calidad de los estudios con frecuencia ha sido deficiente.

Tratamiento farmacológico

Analgésicos puros: El efecto del paracetamol sobre el dolor de la artrosis es inferior al de los antiinflamatorios, pero muchas guías lo incluyen como primera elección porque se trata de un fármaco más seguro y para muchos pacientes suficiente. En general el empleo de paracetamol o de antiinflamatorios suele depender de la intensidad del dolor y de la comorbilidad. Los opiodes débiles como el tramadol son de uso muy frecuente solos o asociados a paracetamol, incluso por tiempo continuado. Suelen reservarse para los casos en los que los antiinflamatorios tienen contraindicaciones. Su tolerancia mejora mucho cuando se escalan las dosis poco a poco o si se asocian antieméticos al principio del tratamiento. Los opioides mayores también pueden ser muy eficaces, sobre todo el fentanilo transdérmico en algunos casos de dolor intenso que no se controla con dosis altas de tramadol.

Antiinflamatorios no esteroideos: Su eficacia y tolerancia dependen principalmente de las características del individuo, por lo que no se puede jerarquizar su uso. Si no existe comorbilidad, los dolores agudos se tratan de entrada con dosis máximas y los crónicos lo hacen con dosis en torno a la mitad de la máxima y se escalan hasta la máxima en caso de deficiente respuesta. En general se recomienda emplearlos durante el menor tiempo posible y a la dosis más baja posible por los riesgos digestivos y cardiovasculares. El riesgo digestivo es muy inferior para los coxibs, que son fármacos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa de tipo 2. Se consideran pacientes con riesgo gastrointestinal elevado los sujetos mayores de 65 años y los más jóvenes con patología gastrointestinal previa o tratados con anticoagulantes o con corticoides. Para estos pacientes de más riesgo que realmente necesiten antiinflamatorios existen dos alternativas: uso de coxibs o uso de un antiinflamatorio convencional asociado a un inhibidor de bomba. A favor del coxib está el que carece de los riesgos de sangrado gastrointestinal bajo asociados a los antiinflamatorios convencionales y no evitados por el inhibidor de bomba. Otra cuestión es si estos efectos gastrointestinales bajos son clínicamente relevantes. El riesgo cardiovascular aumenta en mayor o menor grado con todos los antiinflamatorios en estudios epidemiológicos. El mecanismo no está suficientemente aclarado, pero se considera que es mayor cuanto menor sea la inhibición de la ciclooxigenasa-1 plaquetaria y mayor la de la ciclooxigenasa-2, lo que podría explicar la mayor seguridad del naproxeno que sugieren estos estudios.

Fármacos de acción lenta para el alivio sintomático de la artrosis: Conocidos en la literatura inglesa como SYSADOAS, consiguen mejoría clínica tras varias semanas

de administración. Actúan facilitando nutrientes para que el condrocito sintetice la matriz y también tienen un efecto directo sobre la célula. Ninguno de ellos ha sido autorizado en ficha técnica como fármaco modificador de la artrosis. En España están comercializados la glucosamina (sulfato o cloruro), el condroitinsulfato y la diacereína para uso oral y el ácido hialurónico para administración intraarticular.

La glucosamina es un aminoazúcar, sustrato fundamental para la síntesis de las macromoléculas (proteoglicanos y glucosaminociclicos) que forman la estructura extracelular o matriz del cartilago. *In vitro* reduce la degradación del cartilago por diversos mecanismos celulares, incluyendo la inhibición de enzimas proteolíticos y el aumento de la síntesis de proteoglicanos. Varios ensayos clínicos han demostrado mejoría global del dolor y de la capacidad funcional, aunque se han argumentado deficiencias metodológicas. La duración óptima del tratamiento tampoco está bien establecida, pues parece ser que tratamientos superiores a 6 meses no muestran que el dolor mejore más que con placebo.

El condroitinsulfato es el glucosaminoglicano predominante en el cartilago articular. Ha demostrado eficacia en artrosis de rodilla y cadera respecto del placebo. En 2006 se publicó el resultado de un ambicioso estudio americano institucional en el que glucosamina y condroitinsulfato, solos o asociados, se comparaban con placebo y con celecoxib (6). Solo se encontró mejoría con la combinación de los dos asociados en un subgrupo de pacientes con dolor basal moderado o intenso. Se trata de un estudio que ha sido muy criticado porque se encontró una mejoría con placebo en el 60 % de los pacientes lo que hacía muy difícil que los otros tratamientos demostraran diferencias respecto de él, incluido el celecoxib.

Diacereína: Estimula la síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos. Su mejoría es modesta y con frecuencia da lugar a diarrea.

Analgésicos tópicos: La capsaicina se obtiene del extracto de guindilla y produce una depleción de sustancia P de las fibras nerviosas amielínicas, bloqueando de esta forma el estímulo doloroso. Existen preparados para 2-4 administraciones diarias.

Infiltraciones locales: La artrocentesis y administración intraarticular de corticoides está indicada en pacientes con derrame articular en grandes articulaciones o con dolor intenso refractario al tratamiento oral. Suele emplearse triamcinolona, habitualmente diluida en un anestésico local para facilitar su distribución en la articulación, reducir el dolor y evitar complicaciones como la atrofia cutánea si refluye el líquido inyectado. En las localizaciones superficiales como la artrosis carpometacarpiana del pulgar se prefiere la betametasona por tener menos riesgo de atrofia cutánea.

Viscosuplementación con ácido hialurónico intraarticular: Tiene un efecto doble, pues por una parte actúa como lubricante articular y por otra como factor trófico del cartilago. Donde más se ha estudiado es en la artrosis de rodilla y su eficacia parece ser similar a la de los corticoides intraarticulares, aunque más sostenida, con duraciones del efecto de 2-4 meses. No se ha demostrado que influya en la progresión de la enfermedad, pero puede retrasar la necesidad de una prótesis.

TRATAMIENTOS DE INVESTIGACIÓN

La investigación en artrosis siempre ha ido por detrás de la que se ha hecho en la artritis reumatoide y en la actualidad el objetivo está en sintetizar fármacos que retrasen su progresión. No existe todavía ningún fármaco que tenga reconocida en ficha técnica su condición de modificador de la artrosis, pero existen muchas líneas de investigación.

El primer paso probablemente sea identificar un marcador bioquímico para uso clínico que nos indique la actividad metabólica del cartílago, similar a los que ya se dispone para el hueso. En general, el biomarcador ideal para evaluar la artrosis debería ser específico de tejido, sensible al cambio y con capacidad predictiva, es decir con potencial para determinar diferentes perfiles de gravedad de la enfermedad. Se ha pensado en los fragmentos *crosslinked* C-terminales del colágeno (CTX-II) que se eliminan en orina, pues el colágeno II es el colágeno principal del cartílago hialino, a diferencia del tejido óseo, en el que el colágeno predominante es de tipo I.

Entre las líneas actuales de investigación están fármacos selectivos contra dianas terapéuticas, como el receptor de la interleukina-1, la óxido nítrico sintasa o los osteoclastos (7). En 2010 se publicaron los primeros ensayos con fármacos biológicos para la artrosis. Tanezumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento nervioso fue eficaz frente a placebo en el dolor de la artrosis de rodilla en un ensayo de fase II. Con posterioridad se han efectuado 3 ensayos de fase III, los 3 con eficacia sobre el dolor, pero dos de ellos tuvieron que ser interrumpidos porque fueron necesarias más prótesis. La causa no está aclarada, posiblemente por un mayor número de osteonecrosis o por una sobreutilización articular. También se ha investigado el efecto de los fármacos anti-TNF empleados en la artritis reumatoide y los resultados no han sido muy esperanzadores.

Una cuestión a tener en cuenta en el tratamiento de la artrosis es que el paciente acude a consulta cuando la enfermedad ha progresado de forma sustancial. Al ser pobre la capacidad de regeneración del cartílago es muy posible que una intervención que solo retrase la degeneración sea insuficiente.

Y aquí les ruego, antes de terminar, que me permitan un brindis por el futuro del tratamiento no quirúrgico de la artrosis. Como Uds. saben, los defectos osteocondrales focales en la actualidad se pueden tratar con técnicas de perforación y microfractura que resulten en la formación de un fibrocartílago que rellene el defecto o con las modernas técnicas de implantes de condrocitos autólogos (8). Es muy posible que en el futuro estos defectos osteocondrales y la propia artrosis sean tratados de forma conservadora con fármacos para administración intraarticular que estimulen a las células mesenquimales progenitoras a diferenciarse a condrocitos productores de colágeno y glucosaminoglicanos, que son las proteínas de la matriz del cartílago (9). En los últimos meses se han publicado dos estudios de grupos independientes con productos que actúan sobre estas células mesenquimales humanas *in vitro* y consiguen este efecto, además de inhibir a las metaloproteinasas y de reducir la liberación

de óxido nítrico (10-11). Una de estas moléculas en estudio es la kartogenina, una pequeña molécula probada con éxito en modelos animales de artrosis en ratones para la que ya se ha identificado su receptor celular, las señales intracelulares y el factor de transcripción de DNA nuclear Runx1 que finalmente determinará su efecto.

En fin, el futuro de la artrosis es prometedor, una vez superada la idea de enfermedad crónica motivada por el desgaste del cartílago y es de prever que próximamente salgan al mercado nuevas terapias, verdaderos fármacos modificadores, que atacarán a la base fisiopatológica de esta enfermedad.

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. III Plan de Salud de Castilla y León. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad. Valladolid, 2008
2. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, 2001.
3. Dequeker J, Luyten FP: The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:5-10.
4. Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, Samuels J, Abramson SB. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:S1-S3.
5. Bijlsma J, Barenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377:2115-16.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper M, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795-808.
7. Hochberg MC. Osteoarthritis year 2012 in review: Clinical. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:1465-69.
8. Partides P, Chimutengwende-Gordon M, Maffuli N, Khan W. Stem cell therapy for human cartilage defects: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21:646-654.
9. Marini JC, Forlino A. Replenishing cartilage from endogenous stem cells. *N Engl J Med* 2012; 366:2522-2524.
10. Johnson K, Zhu S, Tremblay MS, et al. A stem cell-based approach to cartilage repair. *Science* 2012; 336(6082):717-21.
11. Yano F, Hojo H, Ohba S, et al. A novel disease modifying osteoarthritis drug candidate targeting Runx1. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:748-753.