

## Evolución clínica de los pacientes con gonartrosis tratados mediante la aplicación de colágeno polivinilpirrolidona intraarticular

Carlos Alberto Montoya-Verdugo\*

### RESUMEN

La presente investigación pretende valorar la respuesta clínica en la función articular y el dolor de los pacientes con gonartrosis, como una terapéutica alterna no quirúrgica con el uso de colágeno polivinilpirrolidona intraarticular. Se realizó un estudio clínico cuasiexperimental, comparativo, longitudinal, prospectivo y de causa-efecto. Se eligieron a 75 pacientes de la consulta externa con el diagnóstico de gonartrosis en su estadio II y III, siendo evaluados 71 (26 hombres y 45 mujeres); 28.2% tienen un grado II y 71.8% un grado III evaluados mediante escalas de EVA al dolor, basal inicial y final a los 3 meses, con una  $p = 0.0001$ , y una escala multifuncional de Lattinen con una mejoría del puntaje basal con una  $p = 0.0001$ , al igual que los arcos de movilidad; para la flexión con una diferencia media en grados de  $18.66^\circ$ , 8.24 de antes y después; y en la extensión presentaron una diferencia media en grados de  $-2.04^\circ$ , 3.23 de antes y después. Se comparó la función de la rodilla con la escala de Steinbrocker basal a los 3 meses, encontrando una mejor funcionalidad en los pacientes que estaban parcialmente limitados hasta 77.5% a un desempeño normal. La aplicación fue de 6 dosis semanales de colágeno polivinilpirrolidona intraarticular. Los resultados demuestran que el uso del colágeno polivinilpirrolidona a nivel intraarticular, como terapia alternativa en pacientes con gonartrosis grado II y III genera una respuesta terapéutica positiva

### SUMMARY

*The following investigation pretends to value the clinical response in the articular function and pain in the patients with osteoarthritis of the knee as an alternative nonsurgical therapeutic with the use of collagen-polyvinylpyrrolidone. A clinical quasiexperimental, comparative, longitudinal, prospective, and cause-effect study was performed. Seventy-five external consultation with a diagnose of osteoarthritis of the knee stage II and III were chosen, therefore 71 being evaluated (26 men and 45 women); 28.2% have a II degree and 71.8% a III degree; evaluated through the EVA pain scale, initial and final base after 3 months, with a  $p = 0.0001$ , and a multi functional Lattinen scale with an improvement in the initial base with a  $p = 0.0001$ , same as the mobility arcs; for the flexion with a medium difference in degrees from  $18.66^\circ$ , 8.24 before and after. The function of the knee was compared with the Steinbrocker base scale and in 3 months finding a better functionality in the patients that had be previously limited up to 77.5% up to a normal performance. The application consisted of 6 weekly dose of collagen-polyvinylpyrrolidone. The results show that the use of collagen-polyvinylpyrrolidone to an articular space as an alternative therapy to patients with stage II and III osteoarthritis of the knee, generates a positive therapeutic response in the knee's articular function, and the anti-inflammatory effect demonstrates a functional and symptomatic improvement.*

\* Traumatólogo Ortopedista, adscrito a la UMAE CMNN, IMSS, Cd. Obregón, Son. Profesor titular de la Residencia de Postgrado de la Especialidad.

Dirección para correspondencia:

Dr. Carlos Alberto Montoya Verdugo

Puebla No. 220 Sur. Col. Centro 85000, Cd. Obregón, Sonora.

Correo electrónico: carlos\_bones@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/orthotips>

en la función articular de rodilla, y el efecto antiinflamatorio mostró mejoría funcional y sintomática al dolor de los pacientes incluidos en el estudio.

**Palabras clave:** Gonartrosis, colágeno polivinilpirrolidona, Viscosuplementación.

*tomatic improvement to patient's pain who were included in the study.*

**Key words:** *Knee osteoarthritis, collagen-polyvinylpyrrolidone, Viscosupplementation.*

La gonartrosis es una enfermedad degenerativa, consecuencia del catabolismo progresivo de los componentes de la matriz del cartílago articular debido al desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los mismos. Se caracteriza por dolor articular, limitación funcional, crepitación y grados variables de inflamación. Se presenta predominantemente en el sexo femenino.<sup>1,2</sup>

Actualmente se está convirtiendo en una enfermedad de alta incidencia y por lo tanto de costos elevados para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Así pues, la gonartrosis se ha convertido en un problema de salud pública.

La atención médica dentro de la consulta de especialidad de ortopedia ha continuado acelerándose con el paso del tiempo. Para el 2006 se registraron 120,961 consultas por gonartrosis en toda la República Mexicana. En el 2007 se registraron 127,398 y se espera que para el 2012, se incremente la consulta aproximadamente a 162,905 de los derechohabientes del IMSS.<sup>3-6</sup>

Por su parte, en Ciudad Obregón, Sonora, se registran 758 consultas de primera vez y 1,337 subsecuentes durante el 2008. Se estima que la tasa de incidencia continuará incrementando, debido al crecimiento demográfico de los adultos mayores<sup>7,8</sup> y de factores que contribuyen al incremento de la misma patología, como son: el sobrepeso, por la alteración biomecánica que presenta condicionado por ser una articulación de carga; el estilo de vida de los pacientes, con tendencia al sedentarismo y además de los múltiples microtraumas que sufre la rodilla. Lo anterior conlleva un manejo quirúrgico de remplazo protésico total de la rodilla a tempranas edades incrementando una vez más los costos de atención del paciente derechohabiente.

Dentro del cuadro básico del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se utilizan como tratamientos alternativos no quirúrgicos la Viscosuplementación y la aplicación de colágeno polivinilpirrolidona intraarticular para prolongar con ello la vida útil de la rodilla afectada y, así, diferir la realización de reemplazos protésicos no indicados en pacientes jóvenes o con un grado de gonartrosis II/III para tratar de conservar la articulación el mayor tiempo posible y además de mejorar el dolor, la calidad de vida y la funcionalidad de los mismos pacientes.

La Viscosuplementación es un tratamiento alternativo no quirúrgico, como ya se mencionó, para pacientes con artrosis sintomática cuya meta es la restauración de la homeostasis de las propiedades del líquido sinovial, las cuales son: viscosidad, solubilidad y elasticidad y al igual que facilita la difusión pasiva

del líquido sinovial y prolonga la vida media del sinovium, mejorando con ello la movilidad de la articulación.<sup>9,10</sup> Tiene efectos antiinflamatorios ya que inhibe la fagocitosis, adherencia, estimulación mitogénica inducida, efectos anabólicos y actividad analgésica directamente a través de la inhibición de los nociceptores o indirectamente a través de la disminución de la sustancia P (pequeño péptido involucrado en la transmisión del dolor).<sup>10,11</sup>

La colágena polivinilpirrolidona, por su parte, es un biofármaco producto de la mezcla de fibras solubles de colágeno tipo I porcina y polivinilpirrolidona de bajo peso molecular proteína-polímero con propiedades fisicoquímicas y farmacológicas generando una utilidad terapéutica tanto en humanos como en animales en diferentes áreas médicas como son: ortopedia, traumatología, cirugía angiología, medicina física y rehabilitación, odontología y cirugía general, entre otras.<sup>7,8,12,13,14</sup>

Es un regenerador tisular con propiedades fibrolíticas, antifibróticas y cicatrizantes, lo que ha permitido revolucionar la terapéutica de diferentes patologías; actúa modulando la respuesta inflamatoria temprana y crónica, restableciendo la síntesis y el depósito de diferentes proteínas de la matriz extracelular (colágeno tipo I y III, la elastina, la osteonectina y la osteoponina) para la restauración de los tejidos dañados, modificando con ello la evolución de la enfermedad y con la ventaja de tener propiedades antigénicas y debido a ello no genera reacciones adversas. Tiene efecto sobre los siguientes factores de inflamación: Interleucina 1-beta, interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de plaquetas. Regula el proceso inflamatorio, permitiendo la normalización del tejido a través de 2 mecanismos:

- Restablece la síntesis y el depósito de diferentes proteínas de la matriz extracelular (colágeno tipo I y III, la elastina, la osteonectina y la osteoponina) involucradas en el proceso de reparación y reestructuración del tejido dañado.
- Modula el intercambio de la matriz de tejido cicatrizal.<sup>15,16</sup>

A nivel de la rodilla se ha demostrado que la colágena polivinilpirrolidona no sólo se limita únicamente a dar protección, lubricación y estabilidad mecánica a la red de colágeno y a las células en los tejidos y las superficies articulares con fricción constante, sino que induce la proliferación de condrocitos, regula positivamente la expresión y la síntesis de proteoglicanos altamente sulfatados, colágeno tipo II, COMP e IL-10 y negativamente las citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .<sup>17,18</sup>

Se han realizado pocos estudios en referencia al uso de la aplicación de la colágena polivinilpirrolidona en osteoartritis de la rodilla, con una aplicación de 12 inyecciones intraarticulares a 6 meses, reportando que presentan una mejoría sintomática importante con una  $p < 0.05$  en comparación con otros placebos, regulando el proceso inflamatorio y disminuyendo el mismo e induciendo a la regeneración de los tejidos. Del mismo modo, se realiza un estudio comparando el uso de la colágena polivinilpirrolidona combinada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide, reportando la seguridad del mismo medi-

camento y siendo más eficaz en el manejo conjunto de ambos medicamentos en un periodo igual de 3 meses, pero es necesario determinar el efecto a largo plazo.<sup>18,19</sup>

Los estudios realizados en la osteoartritis en rodilla *in vitro* reportan el efecto que tiene la colágena tipo I-polimerasa, el cual favorece e induce la regulación de la proliferación de los condrocitos y de la matriz extracelular, al igual que también interfiere en el proceso antiinflamatorio, modulando el proceso a las citoquinas proinflamatorias, y es posible que ésta sea la manera de contribuir a inducir la regeneración tisular y regulación del proceso antiinflamatorio en la osteoartritis.<sup>20</sup>

Debido a lo anterior, este trabajo tiene como finalidad comprobar la utilidad de la colágena polivinilpirrolidona en el manejo de los pacientes con gonartrosis, en los estadios II y III como una terapéutica alternativa, antes de ser sometido a un reemplazo protésico total de rodilla y lograr establecer las bases o indicaciones de la aplicación del medicamento, así como determinar el tiempo del efecto del medicamento y la evolución de los pacientes a futuro.

## METODOLOGÍA

Para este proyecto, se trabajó con 71 pacientes (26 hombres y 45 mujeres), mayores de 40 años, diagnosticados con gonartrosis grado II y III, que presentaran una contractura menor de 15° y que mostraran cambios radiográficos a la superficie articular viable (*Cuadro I*).

En este estudio clínico experimental se aplicó el medicamento a nivel intraarticular semanalmente, con un total de 6 inyecciones. Posteriormente, se realizó una valoración inicial antes de la aplicación del medicamento, basado en la escala análoga visual EVA (grado de dolor) con valores de 0 hasta 10. De igual modo, se realizó la valoración con la escala multidimensional de Lattinen (tomando como parámetros la intensidad del dolor, la frecuencia del mismo, el consumo de analgésicos, la incapacidad funcional y las horas de sueño afectadas y se da un punto más por el uso de sedantes), con un puntaje mínimo de 4 hasta un máximo de 20.

Otro parámetro que se valoró son los arcos de movilidad (flexión y extensión) y por último se valoró la escala funcional de Steinbrocker (*Cuadro II*). A

**Cuadro I. Clasificación radiológica de la artrosis de rodilla (Kellgren y Lawrence), ACR (American College Rheumatology).<sup>6</sup>**

Grado 0	Normal sin datos de artrosis
Grado 1	Dudoso (dudoso estrechamiento del espacio articular)
Grado 2	Leve ( posible estrechamiento del espacio articular, osteofitos)
Grado 3	Moderado (estrechamiento del espacio articular, múltiples osteofitos, leve esclerosis y posible deformidad de los extremos de los huesos)
Grado 4	Grave (marcado estrechamiento del espacio articular, abundantes osteofitos, esclerosis grave y deformidad en los extremos de los huesos)

**Cuadro II. Escala de Steinbrocker (descrita en la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Osteoartrosis de la Rodilla del IMSS).**

1. Sin limitación funcional, realiza vida normal
2. Limitado para actividades sociales o recreacionales, pero realiza actividades de la vida diaria
3. Limitado para actividades sociales, recreacionales y laborales, pero sin dificultad en las tareas del autocuidado
4. Limitado en todas sus actividades. Postrado en cama, totalmente dependiente<sup>5</sup>

continuación, se realizó la aplicación de colágeno polivinilpirrolidona semanalmente con técnica aséptica previamente, junto con lidocaína simple a 2% hasta completar 6 dosis. Una vez concluido el tratamiento (3 meses después), se realizó una valoración final con los mismos parámetros previamente descritos.

## RESULTADOS

Con los datos se realizó un análisis estadístico descriptivo con porcentajes y frecuencias variables categóricas. Para los datos numéricos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, comparando las medias con el uso de la *t* pareada y a su vez, se compararon las proporciones con chi-cuadrada de Pearson.

Los resultados arrojan que la aplicación de la colágena polivinilpirrolidona presenta un efecto sobre la evolución de la enfermedad, favoreciendo la mejoría de los síntomas de los pacientes al valorar el grado de dolor con la escala análoga visual de EVA, ya que presentan una diferencia significativa media de 4.41, lo cual equivale a 54.64% de mejoría clínica de disminución del dolor en promedio. Al igual se aprecia una mejoría en la escala multidimensional de Lattinen con mejoría de la intensidad del dolor, la frecuencia del mismo, la necesidad del uso de múltiples analgésicos y alteración de las horas de sueño, al haber una diferencia significativa media de  $5.7 \pm 2.90$  puntos de la sintomatología basal con respecto a la final en un periodo de 3 meses.

Con respecto a los arcos de movilidad, se apreció una diferencia estadística importante al valorar una mayor movilidad de la rodilla con un incremento de la flexión media de  $18.66 \pm 8.24$  grados y mejoría de la extensión media de  $2.04 \pm 3.23$  grados. Con ello podemos determinar que la colágena polivinilpirrolidona tiene un efecto sobre el proceso inflamatorio crónico dentro de la misma articulación, actuando sobre las interleucinas y mediadores de la inflamación, mejorando así la sintomatología de dicha patología.

En relación con los resultados de la escala funcional de Steinbrocker, se observa que, de los pacientes que presentaban un nivel funcional normal, 100% continuaron con la misma; de los pacientes que presentaban una limitación parcial, 80.5% mejoró hacia una función normal, 19.5% continuó con limitación parcial y de los pacientes con limitación funcional importante, 11.1% mejoró a la normalidad, 55.65% mejoró con una limitación parcial y 33.3% continuó con la limitación. Se encontró un coeficiente de contingencia que asocia la escala

basal y final al tratamiento con un valor alto de 0.59 con una  $p = 0.0001$ , lo que indica que el utilizar el colágeno polivinilpirrolidona como una terapia alternativa está muy asociado al nivel funcional, secundario a su efecto de condroprotector, con efecto en los cambios inflamatorios dentro de la rodilla y de lubricación, favoreciendo con ello la movilidad de la articulación, con mejoría del dolor y permitiendo a los pacientes reincorporarse a sus actividades cotidianas sin limitación y con menor dolor. No se reportan reacciones adversas a la aplicación del medicamento con un alto índice de seguridad.

Se sugiere continuar con el uso del colágeno polivinilpirrolidona dentro de la atención en ortopedia como una terapia alternativa en pacientes con gonartrosis con datos radiográficos de una superficie articular viable; con ello se evitarían incapacidades prolongadas por dolor e incapacidad funcional y mejoraría la calidad de vida de los pacientes combinando el uso del medicamento con una terapéutica de rehabilitación, y probablemente, la mejoría sería mayor y se daría seguimiento a los pacientes para continuar los estudios clínicos y determinar el tiempo de duración del efecto del mismo, dependiendo del estadio o grado de afectación de la articulación; en un futuro, se podría comparar con algún otro medicamento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonartrosis, enfoque multidisciplinario. *Revista Cubana de Reumatología* 2002; 4(1): 9-22.
2. Álvarez A, García Y, Marino J. Tratamiento conservador de la osteoartritis de rodilla. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2004; 18(1): 47-52.
3. López AM, Vaamonde GC, Caramés B, et al. Evidencia de mecanismos inflamatorios en la osteoartritis. *Reumatol Clin* 2007; 3(3): S23-S27.
4. Ballesteros JF, Palma CS, Radrigan AF, Riedemani P. Guía de práctica clínica en osteoartritis (Artrosis). *Revista de Reumatología* 2005; 21(1): 6-9.
5. IMSS. Guía de referencia rápida. Diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis de rodilla. *Revista Médica del IMSS* 2009:1-9.
6. Kellegren JH, Laurence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494-502.
7. Furuzawa CG. Colágeno copolimerizada: un novedoso biofármaco modificador de la progresión de la osteoartritis (OA). *Premio Canifarma* 2006:3-4.
8. Chimal MJ, Bravo RT, Krötzsch GF, Díaz de León L. Los implantes de fibroquel aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata: un estudio histológico. *Rev Biomed* 1997; 8: 81-88.
9. Gómez GM, Yáñez CR. Viscosuplementación en pacientes con osteoartrosis de rodilla. *Medicina Universitaria* 2000; 2(8): 79-83.
10. Carro A, Villanueva B. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la Viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Ortop Traumatol* 2002; 5: 458-464.
11. Cámara TJ, Tejada P, Anza MS, Miranda M. Estudio clínico y cinético del tratamiento intraarticular de la gonartrosis con ácido hialurónico. *Rehabilitación* 2009; 43(4): 160-166.
12. Furuzawa CJ y cols. Estudio piloto sobre la eficacia del uso de la colágena-polivinilpirrolidona (CLG-PVP) en la regeneración ósea en cirugía endodóncica. *Revista Odontológica Mexicana* 2005; 9(4): 191-196.
13. Krötzsch GF, Furuzawa CJ, Reyes MR, Quiroz HE. Cytokine Expression is downregulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998; 3(5): 828-834.
14. Mendieta ZH, Krötzsch-Gómez FE, Hernández-Muñoz RE. Interleucina 1 beta (IL-1 beta) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en úlceras de decúbito tratadas con colágena-polivinilpirrolidona versus placebo. *Gaceta Médica Bilbao* 2007; 104: 102-105.
15. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chable OA, Barrios-Payán J, Hernández-Pando R. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. *In vivo* study. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 598-606.

16. Furuzawa CJ, Rodríguez CR, Díaz de León L, Alcocer VJ. Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid arthritis synovial tissue by polymerized collagen. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 140-149.
17. Padilla SL y cols. Angiogénesis inducida por colágeno polivinilpirrolidona y heparina en el músculo isquémico. *Revista Cirugía y Crujanos* 1999; 67: 59-65.
18. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chable OA, Barrios-Payán J, Hernandez-Pando R. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. *In vitro* study. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 591-597.
19. Caldelas CE, Zarur MN. Rodilla del saltador. Tratamiento quirúrgico artroscópico combinado con raspar y colágeno povidona en deportistas de alto rendimiento. *Acta Ortop Mex* 2007; 21(5): 234-238.
20. Bermúdez HR, Nesme AW y cols. Tratamiento de la pseudoartrosis de tibia con colágeno-polivinilpirrolidona. *Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología* 1999; 13(2): 148-151.