

## Uso del colágeno polimerizado tipo I en el tratamiento no quirúrgico de la gonartrosis, experiencia en el IMSS

*María Cristina Magaña y Villa,\* Eduardo Ontiveros Reyes,\*\* Alberto Ramírez Calderón\*\*\**

### RESUMEN

La osteoartrosis (OA) se caracteriza por el deterioro progresivo del cartílago en las articulaciones sinoviales, con un desequilibrio entre péptidos que estimulan la producción y remodelación de los componentes de la matriz extracelular. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad del colágeno polimerizado en pacientes con gonartrosis en etapa temprana. **Diseño del estudio:** Aleatorizado, multicéntrico, no controlado. **Resultados:** Se seleccionaron 2,505 pacientes de 16 unidades médicas de alta especialidad (UMAEs), de los cuales 78.08% presentó una mejoría del dolor vs 19.91% cuya mejoría no fue significativa; 91.70% de los pacientes no requirió cirugía vs 8.29% de los pacientes en los que ésta fue necesaria. **Conclusiones:** La aplicación semanal de colágeno polimerizado por 6 semanas fue segura y eficaz, disminuyendo el dolor y evitando la cirugía en 92% de los pacientes con gonartrosis.

**Palabras clave:** Osteoartritis, cartílago, articulaciones, colágeno, dolor.

### SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is characterized by progressive deterioration of cartilage of synovial joints, with an imbalance between peptides that stimulate the production and remodeling of extracellular matrix components. **Objective:** To evaluate the effect of polymerized-collagen in patients with knee OA, as well as to determine if it is capable to avoid total knee replacement surgery. **Design:** Randomized, multicentric, descriptive, open clinical trial.

**Results:** Two thousand and five hundred five patients from 16 medical specialty units (UMAEs) were selected. Seventy eight per cent of patients had significant pain improvement vs 19.91% that remains with symptomatic OA. Ninety two per cent of patients avoid joint replacement surgery vs 8.29%. **Conclusions:** Intraarticular administration of polymerized-collagen weekly during 6 weeks was safe and effective, decreased pain and avoided joint replacement surgery in patients with knee OA.

**Key words:** Osteoarthritis, cartilage, joints collagen, pain.

\* Médico Cirujano de Artroscopia y Rodilla adscrito al Servicio de Ortopedia del Hospital Dr. Victorio de la Fuente Narváez (Hospital Magdalena de las Salinas, IMSS), D.F.

\*\* Médico Cirujano de Artroscopia y Rodilla adscrito al Servicio de Ortopedia del Hospital General de Zona Núm. 20 de Baja California Norte.

\*\*\* Jefe del Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital General Regional Núm. 1 de Morelia, Michoacán.

Dirección para correspondencia:

Dra. María Cristina Magaña y Villa

Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) «Dr. Victorio de la Fuente Narváez»

Av. Colector 15 s/n. Esq. Av. Instituto Politécnico Nacional, Col. Magdalena de las Salinas, 07760, Del. Gustavo A. Madero.

Teléfono/conmutador: 57-47-35-00

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

## INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es la enfermedad articular más común en los pacientes adultos mayores de 50 años. A nivel mundial, es considerada como un desorden degenerativo que se caracteriza por el deterioro progresivo del cartílago en las articulaciones sinoviales; se define como una enfermedad articular degenerativa caracterizada por la degradación del cartílago articular, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y cambios en los tejidos blandos que incluyen a la membrana sinovial, cápsula articular, ligamentos, músculos y grados variables de inflamación local.<sup>1-9</sup>

La OA afecta aproximadamente a 40 millones de personas en los EUA, constituyendo una causa importante de discapacidad física, necesidad de asistencia médica y empeoramiento de la calidad de vida. Se estima que para el año 2020, esta enfermedad afectará a más de 60 millones de personas en los EUA.<sup>10</sup>

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto que una tercera parte de los adultos presenta signos radiológicos de OA; sin embargo, un estudio realizado por Andrianakos y cols. encontraron únicamente signos clínicos de OA de rodilla en 8.9% de la población adulta.<sup>11,12</sup>

Entre las diversas estructuras que componen la articulación de la rodilla, el cartílago articular hialino es el más dañado durante el proceso degenerativo causal primario de la OA y es el lugar en el que con mayor frecuencia inicia la enfermedad.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, la OA se produce por un desequilibrio entre las citocinas y los factores de crecimiento que estimulan la producción y remodelación de los componentes de la matriz extracelular (MEC) del cartílago articular.<sup>1</sup>

La salud articular depende, entre otras cosas, de la expresión adecuada de varios factores de crecimiento, citocinas y enzimas remodeladoras de la MEC; cuando este delicado equilibrio se rompe, aparecen los primeros signos de la enfermedad.<sup>1</sup>

En etapas tempranas y tardías de la patología articular, se forman focos inflamatorios por la infiltración de células mononucleares, las cuales sintetizan factores solubles que incrementan la proliferación celular, la producción de proteínas de la MEC, proteinasas y citocinas proinflamatorias, entre las que se incluyen a la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que contribuyen a la inflamación de la cápsula sinovial articular, dando como resultado una desregulación de la función condrocítica y favoreciendo el desequilibrio entre la actividad catabólica y anabólica de los condroцитos.<sup>7,11-15</sup>

Esta hipercelularidad contribuye a la destrucción del tejido óseo, originado por la adhesión, migración, proliferación y el mantenimiento del estado inflamatorio a través de la quimiotaxis de las células mononucleares, de la periferia a la articulación inflamada.<sup>15</sup>

En resumen, en la gonartrosis existen alteraciones en la función de los condroцитos, en el grado de inflamación osteoarticular, en la sobreproducción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-6, por los tejidos sinoviales, que estimulan al cartílago,

degradando las proteínas de la MEC, entre las que se incluyen a las macromoléculas, tales como los proteoglicanos altamente sulfatados, el colágeno tipo II, la proteína oligomérica del cartílago y la matriz del hueso subcondral.<sup>2,15</sup>

Para el tratamiento de la OA de rodilla, se han propuesto diversas terapias, que incluyen varias clases de medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides, opioides, inhibidores de la vía de la ciclooxygenasa-2 y hasta la prótesis de rodilla.<sup>1</sup>

El colágeno tipo I es filogenéticamente una de las proteínas más antiguas y relativamente fácil de metabolizar; se ha demostrado que el colágeno es capaz de estimular las células para la formación de nuevos tejidos.<sup>7</sup>

El colágeno polimerizado tipo I (colágeno-polivinilpirrolidona o colágeno polimerizado) ha mostrado tener efectos inmunomoduladores en algunas patologías asociadas con procesos inflamatorios crónicos, así como también ha demostrado efectos regeneradores en la inducción experimental de hueso heterotópico.<sup>7,16-20</sup>

Asimismo, el colágeno polimerizado ha demostrado propiedades reguladoras negativas de la inflamación, modificando los patrones histológicos y bioquímicos de la fibrosis, sin alteración en el contenido total de colágeno. Induce una recuperación del colágeno tipo III hasta niveles similares a los normales, contenidos en el tejido sinovial, disminuye la actividad colagenolítica e inhibe la producción de metaloproteinasas en los tejidos. Reduce la acumulación de fibras de colágeno tipo I y contribuye a establecer la arquitectura normal del articular.<sup>7</sup>

Furuzawa-Carballeda J y cols. han propuesto la administración intraarticular de colágeno polimerizado para el tratamiento en la OA de rodilla, encontrando que es un medicamento seguro y eficaz,<sup>1,2,20-22</sup> capaz de inducir la proliferación de los condrocitos y la síntesis de las proteínas propias del cartílago hialino (proteína oligomérica del cartílago, colágeno tipo II y proteoglicanos), así como de la IL-10, citocina antiinflamatoria y de regular negativamente la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-8 y TNF- $\alpha$ ) y moléculas de adhesión (ELAM-1 y VCAM-1).<sup>7,15,16, 23</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, descriptivo, no controlado, llevado a cabo en 16 centros hospitalarios, entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2010. Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de OA de rodilla, de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (evaluación clínica y de laboratorio): Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borestein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49. El estudio fue realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki, 1989. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de 40 años, que fueron atendidos en las unidades hospitalarias incluidas, cuyo diagnóstico clinicoradiológico de gonartrosis fuese grado II o III (*Cuadro*

I), que consintieran por escrito su participación, sin enfermedad concomitante autoinmune, reumatólogica o musculoesquelética, sin cirugía articular de rodilla por lo menos 6 meses antes y que no estuvieran programados para cirugía articular en los próximos 15 días; así como pacientes con gonartrosis no candidatos a tratamiento quirúrgico.

Todos aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad reumática, musculoesquelética no relacionada con rodilla, pacientes menores a 40 años, aquellos que estuviesen programados a cirugía de rodilla a 15 días o más, con cirugía de rodilla de 6 meses previos; pacientes con diagnóstico de gonartrosis grado I o IV, así como pacientes con condromalacia, fibromialgia, cáncer, HIV o VHC fueron excluidos del estudio.

Los pacientes que abandonaron el tratamiento, que no se presentaron a la aplicación semanal y con negativa a continuar el tratamiento fueron eliminados del estudio.

Para determinar la población blanco, se consideraron aquellas unidades médicas en las cuales existiera gran cantidad de pacientes con diagnóstico de OA manejados por consulta externa.

Se reclutaron **2,505** pacientes que cumplieron con los criterios de selección. De este total de pacientes, **758** aún se encontraban en tratamiento al momento del análisis estadístico, por lo que únicamente se incluyeron **1,747** pacientes en el estudio.

Se aplicó colágeno polimerizado, ampolla de 1.5 mm (equivalente a 12.45 mg/ml de colágeno) por vía intraarticular **cada semana** durante un total de **6 semanas**, llevando a cabo la siguiente técnica de aplicación:

1. Cargar una jeringa de 1.5 ml de colágeno polimerizado y sin mezclar, agregar 1.5 ml de lidocaína simple 2%.
2. Realizar la antisepsia de la rodilla con solución de iodo-povidona o jabón quirúrgico. Insertar la aguja, en cualquiera de los tres puntos de introducción articular señalados en el cuadro II.
3. Aplicar lentamente la solución.
4. Retirar la aguja y hacer presión unos segundos sobre el sitio de punción.

**Cuadro I. Guía de estratificación en los pacientes con gonartrosis sintomática.**

Estadio	Características
I y II	Dolor leve a moderado en la rodilla, crepitación ósea, rigidez matutina menor de 30 minutos y disminución radiográfica del espacio articular
III	Dolor leve a moderado en la rodilla, crepitación ósea, derrame articular, rigidez matutina mayor de 30 minutos, disminución radiográfica del espacio articular, esclerosis, hundimiento menor de 5 mm y osteofitos
IV-V	Dolor severo en la rodilla, crepitación ósea, rigidez articular, disminución radiográfica del espacio articular, esclerosis, hundimiento mayor a 5 mm, osteofitos, quistes o geodas.

Cuadro II. Guía de utilización del colágeno polimerizado en pacientes con gonartrosis sintomática.		
Estadio	Medidas primarias	Medidas secundarias
I y II	Aplicación de colágeno polimerizado, antiinflamatorios, analgésicos, medidas higiénico dietéticas, rehabilitación	Mejoría: Alta No mejoría: Valorar cirugía
III	Cirugía: Osteotomía, artroscopia	Aplicación de colágeno polimerizado
III	Las condiciones del paciente no permiten cirugía	Aplicación de colágeno polimerizado, antiinflamatorios, analgésicos, medidas higiénico dietéticas y rehabilitación
IV-V	Cirugía: Prótesis total de rodilla	
IV-V	Las condiciones del paciente no permiten cirugía	Aplicación de colágeno polimerizado, antiinflamatorios, analgésicos, medidas higiénico-dietéticas y rehabilitación

5. Permitir movimientos de flexión-extensión de manera lenta, para que se distribuya el medicamento en la articulación.
6. Cubrir el sitio de la punción.

Las contraindicaciones fueron: sepsis articular, hemartrosis, trastornos de la coagulación o hipersensibilidad al colágeno polimerizado.

Los parámetros a evaluar fueron: la presencia o ausencia de dolor articular posterior a la última aplicación y, si posterior a la aplicación de colágeno polimerizado, el paciente requirió de manejo quirúrgico en la rodilla tratada.

## RESULTADOS

Se estudiaron pacientes de la UMAE Victorio de la Fuente Narváez IMSS (Hospital de Ortopedia Victorio de la Fuente Narváez) con un total de 834 pacientes, seguido del Hospital General regional de Querétaro IMSS, con un total de 532 pacientes (*Cuadro III*).

Del total de pacientes seleccionados, **78.08%** refirieron una mejoría clínicamente significativa en la intensidad y frecuencia del dolor vs **19.91%**, cuya mejoría no fue significativa como para catalogarse en el grupo de ausencia de dolor (*Figura 1*).

La frecuencia de pacientes sometidos a cirugía disminuyó con el uso de colágeno polimerizado; **91.70%** de los pacientes tratados no necesitaron el uso de cirugía como tratamiento, secundario para la OA de rodilla presente vs **8.29%** de los pacientes en los que sí fue necesaria, esto debido probablemente a un estadio avanzado de la enfermedad (*Figura 2*).

Tal y como ha sido descrito por Furuzawa-Carballeda J y cols., el uso de colágeno polimerizado no presenta una tasa de efectos adversos, el único ma-

**Cuadro III. Datos de los centros médicos seleccionados para captar pacientes con osteoartrosis de rodilla.**

No.	No. Del.	Delegación o UMAE	Pacientes			Término de tratamiento			
			En tratamiento	Término de tratamiento	Total de pacientes	Mejoría del dolor		Cirugía	
Sí	No	Sí	No						
No.	No. Del.	Delegación o UMAE	En tratamiento	Término de tratamiento	Total de pacientes	Sí	No	Sí	No
1	01	Aguascalientes	26	91	117	78	13	12	79
2	02	Baja California	39	145	184	108	37	31	114
3	06	Colima	39	29	68	25	4	4	25
4	12	Guerrero	32	0	32	0	0	0	0
5	14	Jalisco	69	63	132	55	8	4	59
6	17	Michoacán	11	13	24	12	1	1	12
7	18	Morelos	10	43	53	43	0	0	43
8	23	Querétaro	112	420	532	295	125	26	394
9	25	San Luis Potosí	98	31	129	31	0	0	31
10	26	Sinaloa	0	46	46	40	6	5	41
11	4H	UMAE HE 2 CMN Obregón	38	49	87	39	10	10	39
12	4J	UMAE HTE1 CMN Mérida	29	4	33	4	0	0	4
13	4O	UMAE HTO Magdalena de las Salinas	60	774	834	638	136	44	730
14	4R	UMAE HTO 21 CMN Monterrey	195	39	234	31	8	8	31

lestar referido por los pacientes tratados es el dolor en el sitio de aplicación que es de intensidad leve y menor a 12 h de duración.<sup>2</sup>

De acuerdo con nuestros objetivos, pudimos implementar una estrategia terapéutica no quirúrgica para los pacientes con gonartrosis.

## CONCLUSIÓN

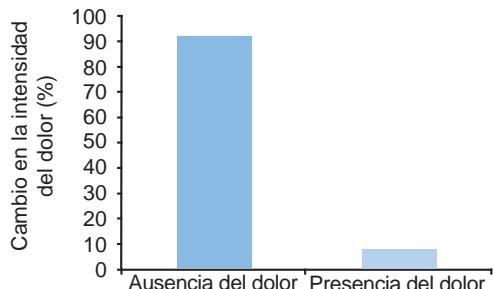
[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

La aplicación semanal de colágeno polimerizado por 6 semanas disminuye los procesos inflamatorios en los pacientes con OA de rodilla, así como también la presencia de dolor en forma significativa.

La tasa de pacientes sometidos a cirugía de rodilla disminuyó drásticamente. Estos resultados indican que el colágeno polimerizado es una excelente alternativa, eficaz y segura, destacando una baja incidencia de efectos adversos en el sitio de aplicación. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para establecer la eficiencia e incrementar el conocimiento acerca del mecanismo de acción del colágeno polimerizado.

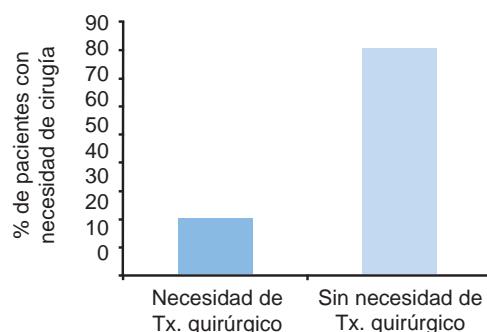
El empleo del colágeno polimerizado disminuye el consumo de AINEs y de los inhibidores de la Cox-2, así como de cualquier analgésico utilizado antes del tratamiento, dado por la disminución en la frecuencia e intensidad del dolor, y por consiguiente, se logra una disminución en la incidencia de efectos adversos causados por la administración de tratamientos orales.

Proponemos una guía del colágeno polimerizado en solución inyectable, en pacientes con gonartrosis de rodilla, susceptibles de tratamiento no quirúrgico, principalmente en aquellos que se encuentran en el estadio II y III, pero que se puede aplicar en los estadios I, IV y V cuando las condiciones del paciente no permiten el tratamiento quirúrgico.



**Figura 1.** Porcentaje de cambio en la intensidad y frecuencia del dolor posterior a la aplicación de CPVP\*.

\* Colágeno polivinilpirrolidona.



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes en los que fue necesaria la realización de cirugía, posterior a la aplicación de CPVP\*.

\* Colágeno polivinilpirrolidona.

## BIBLIOGRAFÍA

- Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztbl Int* 2010; 107(9): 152-162.
- Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé O, Macías-Hernández S, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. *In vivo* study. *Europ J Clin Invest* 2009; 39: 598-606.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005; 44: 7-6.
- Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology* 2005; 44: 1531-1537.
- Ling SM, Patel DD, Garner P, Zhan M, Vaduganathan M, Muller D, et al. Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 43-48.
- Hulejová H, Baresová V, Kležl Z, Polanská M, Adam M, Senolt L. Increased level of cytokines and matrix metalloproteinases in osteoarthritic subchondral bone. *Cytokine* 2007; 38: 151-156.

7. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé O, Barrios-Payán J, et al. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. I. *In vitro* study. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 591-597.
8. Anand A, Sood LK, Sud A, Kannoja R: Arthroscopic evaluation of refractory knee pain. *J Indian Med Assoc* 2004; 102(2): 84-85.
9. Archibech MJ, Berber RA, Garvin KL, Stuart MJ: Knee reconstruction. In: Koval KJ. Orthopaedic Knowledge Update 7. *Am Acad Orthop Surg* 2002: 513-520.
10. Álvarez LA, et al. Evaluación del tratamiento artroscópico de la osteoartrosis de rodilla. *Acta Ortop Mex* 2005; 19(2): 56-60.
11. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis. The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1064-1071.
12. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatology* 2006; 33: 2507-13.
13. Ling SM, Patel DD, Garner P, Zhan M, Vaduganathan M, Müller D, et al. Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 43-8.
14. Baltzer AWA, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17: 152-160.
15. Furazawa-Carballeda J, Rodríguez-Calderón R, Díaz de León L, et al. Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid synovial tissue by polymerized collagen. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 140-149.
16. Suárez A, Salgado R, Zamira A, et al. Inducción del tejido de granulación por parte de Lassar vs colágena-polivinilpirrolidona en úlceras por insuficiencia venosa. *Cir Plast* 2004; 14(1): 5-13.
17. Furuzawa-Carballeda J, Krötzsch E, Barile-Fabris L, Alcalá M, Espinosa-Morales R. Subcutaneous administration of collagen-polyvinylpyrrolidone down-regulates IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, ELAM-1 and VCAM-1 expression in scleroderma skin lesions. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 83-86.
18. Furuzawa-Carballeda J, Alcocer-Varela J, Díaz de León L. Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 878: 508-602.
19. Krötzsch-Gómez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, Quiroz-Hernández E, Díaz de León L. Cytokine expression is downregulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 828-834.
20. Ascencio D, Hernández-Pando R, Barrios J, Soriano RE, Perez-Guille B, Villegas F, et al. Experimental induction of heterotopic bone in abdominal implants. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 643-649.
21. Beard HK, Faulk WP, Conochie LB, Glynn LE. Some immunological aspects of collagen. *Prog Allergy* 1977; 22: 45-106.
22. Clark DP, Hanke CW, Swanson NA. Dermal implants: safety of products injected for soft tissue augmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 992-998.
23. Calderas E, Zarur N. Rodilla del saltador. Tratamiento quirúrgico artroscópico combinado con rastrillaje y colágeno povidona en deportistas de alto rendimiento. *Act Ortop Mex* 2007; 21(5): 234-8.