

Sección IV. Investigación y Ciencias Básicas

Cicatrización de las lesiones del cartílago articular.

Efectos de la glucosamina

Dr. Rito Alfonso López Uribe*, Dr. Raúl Fernando Gamarra A.**, Dra. María Consuelo París De Rugeles***

Introducción

El cartílago hialino pese a ser un tejido metabólicamente activo posee una limitada capacidad de reparación, eventualmente lesiones traumáticas y osteoartríticas degenerativas causan severa y progresiva inestabilidad de las articulaciones, culminando en la degradación del cartílago y destrucción de la superficie articular; en estos casos se requiere de un remplazo total o parcial de la articulación para eliminar el dolor y restaurar la movilidad^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}.

Las nuevas investigaciones acerca del cartílago articular buscan entender la biología, composición, metabolismo, organización ultraestructural y molecular, propiedades biomecánicas con la esperanza de desarrollar un procedimiento de reparación biológico, como una alternativa a las artroplastias en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de las articulaciones.

La meta es lograr hallar un sustituto biológico viable y con las propiedades bioquímicas y biomecánicas del cartílago articular normal^{24, 25, 29, 30, 38, 40, 41}. El cartílago articular al no tener una capacidad de curación adecuada, generalmente y en las mejores condiciones lo hace con fibrocartílago, sin embargo, algunos estudios experimentales han demostrado regeneración del cartílago hialino^{12, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 24}.

En 1851 Redfern realizó el primer estudio de cicatrización de cartílago en caninos hallando curación con tejido conectivo, Fisher en 1922 encontró cierta proliferación de fibrocartílago en la periferia de las lesiones, Bucher y Meachin en

1955 propusieron abrasión del hueso subcondral, con el objeto de exponer células mesenquimales que facilitarían la curación del cartílago.

En 1965 Mankin y Boyle encontraron como la síntesis de proteínas y glucosaminoglicanos aumentaba al lesionarse el cartílago; en 1972 Salter reporta las ventajas para la cicatrización del cartílago articular, dadas por la movilidad pasiva continua máxime si se practicaba además abrasión del hueso subcondral^{29, 30, 32}. También se ha promulgado el uso de la proteína morfogénica ósea, matriz ósea decalcificada e injertos de periostio para la curación de lesiones del cartílago^{11, 25, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37}; otro autor, Kato apreció efectos mitóticos del Vanadate en el cartílago¹⁷.

Los monosacáridos que constituyen los glucosaminoglicanos se derivan de la glucosa pero su síntesis puede provenir de la glucosamina; autores como Drovanti, Dambrosio, Hans, Muller han utilizado la glucosamina para promover cicatrización cartilaginosa y afirman tener buenos resultados clínicos al respecto en cuanto a dolor, edema, movilidad articular; más aún, en biopsias efectuadas transartroscópicas han documentado regeneración de cartílago en este grupo de pacientes^{1, 10, 13, 17, 19, 21, 23, 26, 31, 34, 39}, sin embargo, corresponde a un fibrocartílago el cual no posee las mismas propiedades bioquímicas que el cartílago normal pues no sintetiza proteoglicanos, colágeno o matriz, tampoco posee iguales propiedades biomecánicas puesto que no tolera cargas como el cartílago normal^{38, 40, 41}.

Los reportes revisados de la literatura, por sus vacíos en ciertas áreas del conocimiento de este tema y los criterios controvertidos, motivaron a los autores del presente trabajo a diseñar un estudio experimental, que evaluara la acción de la glucosamina en la cicatrización del cartílago hialino.

* Ortopedista y Traumatólogo, Pontificia Universidad Javeriana. Ortopedista y Traumatólogo Hospital Regional San Juan de Dios del Socorro y San Gil-Santander.

** Médico General Escuela de Medicina Juan N. Corpas.

*** Jefe del Departamento de Morfología Pontificia Universidad Javeriana y Servicio de Patología Hospital Simón Bolívar.

Material y métodos

El estudio se efectuó con 20 conejos machos de la raza Nueva Zelanda con un peso promedio de 3.000 gramos cada uno. Los conejos se dividieron en dos grupos, 10 a los cuales se les aplicó glucosamina y 10 a los cuales no se les aplicó ningún fármaco.

Metodología

Criterios de inclusión

1. Peso aproximado de 30000 gramos.
2. Edad-madurez esquelética.
3. Raza Nueva Zelanda.
4. Sexo masculino.
5. Técnica anestésica, quirúrgica, histopatológica estándar o unificada.

Criterios de exclusión

1. Infección clínica en el posoperatorio.
2. Muerte del conejo.
3. Patología intraarticular previa, traumática o degenerativa.

Variables

Variables dependientes: Es la capacidad de cicatrización o reparación del cartílago articular.

Variables independientes: Sulfato de glucosamina a dosis de 1 cc (40 mg) cada semana por 5 dosis.

Variables control

1. Raza.
2. Peso.
3. Edad.
4. Técnica anestésica, quirúrgica, histopatológica, etc.

Técnica anestésica

En los miembros de la población a estudio se utilizó la siguiente técnica anestésica:

Maleato de acepromazina	2 mg por kg.
Ketamina	20 mg por kg.

Los dos fármacos se aplicaron en mezcla y por vía IM, en caso de requerir refuerzos se utilizó la misma dosis inicial.

Técnica quirúrgica

En los conejos se eligió la articulación de la rodilla, con base en estudios previos que han demostrado amplia similitud con la especie humana, y por ser excelente modelo de experimentación.

El procedimiento se realizó en el Hospital San Juan de Dios del Socorro-Santander, con las técnicas de asepsia convencionales; no se rasuró la pierna del conejo, se lavó exhaustivamente con solución de isodine y se vistió el animal con campos estériles. Se realizó profilaxis con cefalotina a dosis de 100 mg por kg en dos dosis, una hora antes y dos horas después de cirugía.

La incisión se realizó parapatelar interna en la rodilla izquierda del conejo, comprometiendo tejidos blandos hasta llegar al retináculo, el cual se incidió exponiendo el cóndilo externo sobre el cual se creó un defecto en la zona de apoyo con broca de 2.0 mm. Figura 1. Una vez creado el defecto en el cartílago, se lavó la articulación y se cerró por planos con vicryl 3-0.

Los conejos se agruparon en forma aleatoria, randomizados, así:

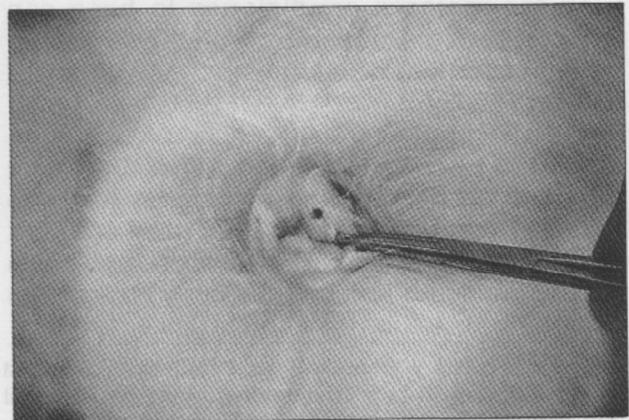


Fig. 1. Se aprecia el defecto creado en el cóndilo femoral por uña broca de 2.0 mm.

CON GLUCOSAMINA	SIN GLUCOSAMINA
1	3
2	6
4	7
5	9
8	10
11	13
12	14
15	16
18	17
20	19

Los conejos permanecieron enjaulados con todos los cuidados necesarios, se les administró acetaminofén 5 cc en cada 50 cc de agua por los dos primeros días, es importante aclarar que el conejo no consumía más de 50 cc de agua por día. Como complicación dos conejos murieron por efecto de la anestesia, los cuales fueron remplazados de inmediato para completar el tamaño de la muestra; ningún conejo se infectó o presentó alguna otra patología. No se inmovilizó su extremidad operada, se les aplicó 1 cc de glucosamina (40 mg) semanal por 5 dosis y al completar 12 semanas posoperatorias, se sacrificaron y se procedió a la evaluación del estudio por dos métodos, macroscópico y microscópico o histológico:

Análisis macroscópico

Se tomaron todas las piezas macroscópicas con el objeto de evaluar si el defecto había cicatrizado o no, para ello se analizaron dos parámetros:

- Cicatrización: Llenado completo del defecto.
- No cicatrización: Llenado parcial del defecto.
No llenado del defecto.

Luego se calculó en porcentaje el número de casos que cicatrizaron con respecto al número de casos totales (x/10), definiéndose así cual de los dos grupos presentó mayor porcentaje de cicatrización.

CON GLUCOSAMINA	SIN GLUCOSAMINA
x/10	x/10

Se buscó asociación estadística agrupando los resultados en tablas de 2x2 o tablas de contingencia, para determinar en cada subgrupo si existió cicatrización o no.

	CON GLUCOSAMINA	SIN GLUCOSAMINA	
CICATRIZACIÓN	A	B	A B
NO CICATRIZACIÓN	C	D	C D
	A C	B D	A B C D

Análisis microscópico

Las muestras de cartílago articular obtenidas de cada grupo se fijaron en formol neutro al 10% durante tres días, luego se procedió a decalcificar el hueso dejándolo una semana en ácido nítrico y ácido glacial acético para su inclusión en parafina y realizar los cortes, posteriormente se colorearon los cortes con hematoxilina y eosina. La evidencia histológica de la cicatrización del defecto se evaluó también a la décimo segunda semana, tomando los siguientes parámetros:

- Cicatrización: Presencia de fibrocartílago maduro.
Presencia de cartílago hialino.
- No cicatrización: Presencia de tejido de granulación inmaduro.
Presencia de cualquier otro tejido.

En forma similar al análisis de las piezas macroscópicas, se calculó el número de casos que cicatrizaron respecto al número de casos totales, se incorporaron los resultados en tablas de 2x2 o de contingencia.

Resultados

Resultados del análisis macroscópico: Como ya se mencionó dos conejos murieron por efecto de la anestesia y se substituyeron de inmediato, no se presentó ninguna otra complicación o exclusión de algún conejo.

Al completar las doce semanas los conejos se sacrificaron, se extrajo el extremo distal del fémur izquierdo, con los siguientes hallazgos:

Llenado completo del defecto en los tratados con glucosamina. Conejos^{1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 15, 18, 20}. Figura 2. Llenado parcial del defecto en los que no

recibieron ningún fármaco. Conejos^{5, 6, 7, 10, 15, 16, 17, 19}. Figura 3. Llenado completo del defecto en conejos que no recibieron glucosamina. Conejos^{9, 1}.

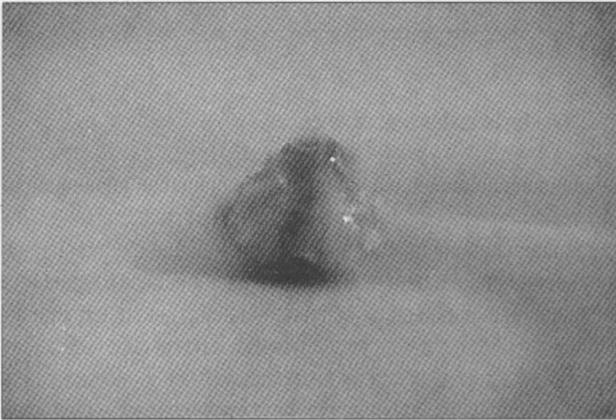


Fig. 2. Al analizar macroscópicamente las rodillas tratadas con glucosamina se observa el defecto totalmente cicatrizado o curado.



Fig. 3. Al analizar macroscópicamente las rodillas sin aplicación de glucosamina, persiste el defecto en forma parcial.

En síntesis todos los conejos que recibieron glucosamina intraarticular presentaron llenado completo del defecto, por el contrario se evidenció persistencia en algún grado del defecto en aquellos que no recibieron glucosamina, excepto en dos conejos que sí cicatrizaron.

El porcentaje de cicatrización dado por el análisis macroscópico fue:

Con glucosamina:	10/10 = 100% de cicatrización.
Sin glucosamina:	2/10 = 20% de cicatrización.

Los resultados expresados en tablas de contingencia fueron:

	CON GLUCOSAMINA	SIN GLUCOSAMINA	
CICATRIZACION	10	2	12
NO CICATRIZACION	0	8	8
	10	10	20

De acuerdo al análisis estadístico se aplicó el test de Fisher por bajo tamaño de muestra y celdas de bajo número.

Resultado con el test de Fisher:

$$P = 0.00035$$

Este valor P le da validez estadística al análisis epidemiológico, lo cual confirma que la glucosamina sí ayuda a la cicatrización de las lesiones articulares totales; cicatrizaron mejor las rodillas a las cuales se les aplicó glucosamina al compararlas con aquellas que no recibieron el fármaco.

Resultados del análisis microscópico

Conejos tratados con glucosamina

Se encontró una completa cicatrización del defecto con tejido tipo fibrocartilago maduro, organizado, sin vasos sanguíneos, sin presencia de células inflamatorias o macrófagos (monocitos, linfocitos). Este tejido neoformado se observó en estrecha relación con el hueso subcondral y el cartilago vecino; en un caso se apreció cartilago hialino reparando el defecto en forma parcial y fibrocartilago en el área restante. Figura 4. El cartilago sano al cual no se le causó injuria se hipertrofió, la línea de marea se tornó más clara o evidente, lo cual hace pensar en la presencia de un estímulo anabólico al cartilago.

Conejos tratados sin glucosamina

Se evidenció una cicatrización parcial del defecto, el tejido que lo reparaba en forma parcial era tejido de granulación inmaduro, siempre con una notoria separación del hueso subcondral, desprendible, con neovascularización, células inflamatorias tipo monocitos y linfocitos, el fibrocartilago no poseía un orden o disposición.

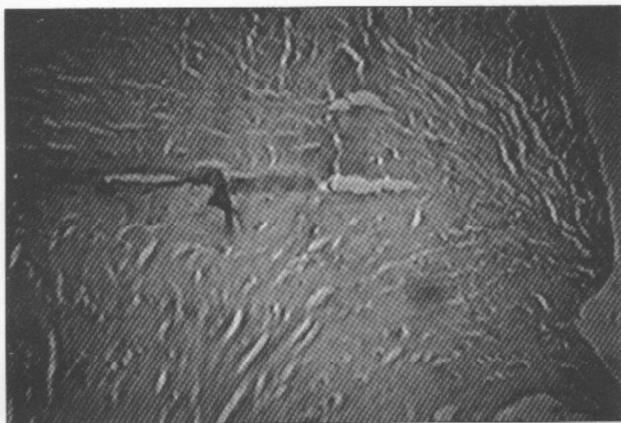


Fig. 4a. Con el examen histológico a 10 aumentos se observa curación total, apreciándose hueso subcondral, cartílago hialino y fibrocartilago muy organizado.

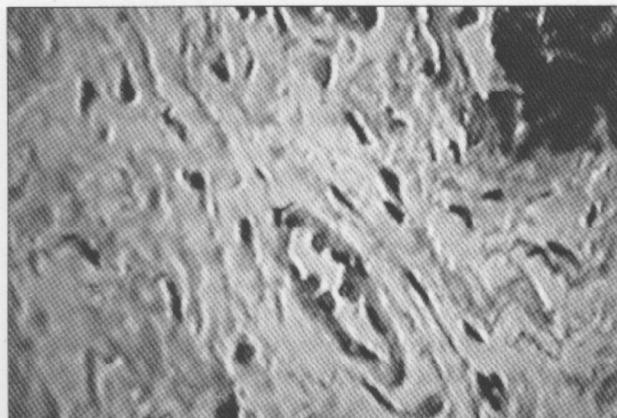


Fig. 5b. Con gran aumento se observa tejido inflamatorio con vasos, polimorfonucleares, linfocitos, fibroblastos, etc.



Fig. 4b. Con gran aumento se observa cartílago hialino neoformado.

Figura 5. El cartílago hialino cercano a la lesión, no se hipertrofió y no se evidenció la línea de marea, lo cual evidencia una ausencia de metabolismo o estímulo al tejido.

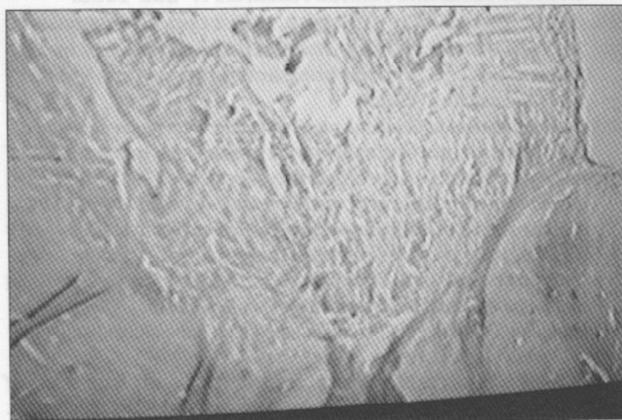


Fig. 5a. Sin glucosamina a 10 aumentos se aprecia tejido inflamatorio muy separado del hueso subcondral.

El porcentaje de cicatrización dado por el análisis microscópico fue:

Con glucosamina:	10/10 = 100% de cicatrización.
Sin glucosamina:	0/10 = 0% de cicatrización.

Los resultados expresados en tablas de contingencia fueron:

	CON GLUCOSAMINA	SIN GLUCOSAMINA	
CICATRIZACIÓN	10	0	10
NO CICATRIZACIÓN	0	10	10
	10	10	20

Se aplicó también el test de Fisher por el bajo tamaño de la muestra y celdas con bajo número.

Resultado con el test de Fisher:

$P = 0.0001$.

Este resultado le da validez estadística lo cual indica que la glucosamina sí favorece la cicatrización de las lesiones articulares totales.

Conclusiones

1. El uso intraarticular de la glucosamina favorece la cicatrización del cartílago articular.
2. La glucosamina intraarticular promueve la diferenciación del tejido de granulación hacia fibrocartilago y ocasionalmente cartílago hialino bien diferenciado y maduro.

3. La glucosamina intraarticular posee actividad anabólica sobre el cartílago articular, lo engrosa o hipertrofia y hace ver fácilmente la línea de marea, lo cual indica actividad metabólica.
4. La glucosamina promueve un tejido de cicatrización maduro, fibrocartílago, con una unión estrecha entre este y el hueso subcondral.
5. Por todo lo anterior, se puede recomendar el uso intraarticular de la glucosamina en lesiones traumáticas o degenerativas del cartílago articular.

Bibliografía

1. **Ambrosio and col.** *Sulfato de glucosamina: Investigación clínica controlada en artrosis.* Pharmaceutica. Vol. 2 N° P 8. 1981. Págs. 504-508.
2. **Aston Jaine y col.** *Repair of articular surfaces by allografts of articular and growth plate cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol 68B. N 1. January 1986.
3. **Andersson y col.** *The influence of basal cartilage calcification on dynamic juxta-articular stress transmission.* Clinical orthopaedics and related research. N° 286. January 1993.
4. **Bagi and col.** *Ultrastructure, tartrate-resistant acid phosphatase activity and calcitonin responsiveness of osteoclasts at sites of demineralized bone matrix implant induced osteogenesis.* Clinical orthopaedics and related research. N° 269 August 1991.
5. **Bentley George.** *Articular cartilage changes in condromalacia patellae.* Journal bone and joint surgery. Vol. 67B. N° 5 . November 1985.
6. **Bollough and col.** *The significance of the fine structure of articular cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol. 50B. N° 4. November 1968.
7. **Calandruccio and col.** *Proliferación, regeneración, and repair of cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee.* Journal bone and joint surgery. Vol. 44A. N° 3 1962.
8. **De Palma.** *Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and ultra-allografy with tritiated thymidine.* Clinical orthopaedics and related research N° 48. Sep. 1966.
9. **Drovani and col.** *Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo controlled double blind investigation.* Clinical therapeutics. Vol. 3 N° 4. 180.
10. **Furukama and col.** *Biomechanical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee.* Journal bone and joint surgery. Vol. 62A N° 1. January 1980.
11. **Gebhardt and col.** *The course basic in orthopaedics.* The harvard combined orthopaedics residency program faculty. 1983.
12. **Gold Edward and col.** *Effect os salicylate on the surgical inducement of joint degeneration in rabbits knees.* Journal bone and joint surgery. Vol. 58A. N° 7 Oct 1976.
13. **Hans Muller.** *Sulfato de glucosamina comparado con el ibuprofeno en osteoarthritis de la rodilla.* Osteoarthritis and cartilage. 1994.
14. **Hummilaga and col.** *Pericondral grafting for cartilage lesions of the knee.* Journal bone and joint surgery. Vol. 72B. N° 6. November 1990.
15. **Hulth Anders.** *Does osteoarthritis on growth of the mineralized layer of cartilage?* Clinical orthopaedics and related research. N° 287. 1993.
16. **Iwata and col.** *Pharmacologic and clinical aspects of intra-articular injection of hialuronate.* Clinical orthopaedics and related research. N° 289. 1993.
17. **Kato and col.** *Effect of vanadate on cartilage matrix proteoglycan synthesis in rabbit costal chondrocyte cultures.* Journal of cell biology. Vol. 104. 1987.
18. **Maroudas and col.** *The permeability of articular cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol. 50B. N° 1 February 1968.
19. **Matsusue and col.** *Case reports. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the condral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption.* Arthroscopy. The journal of arthroscopic and related surgery. Vol. 9 . N 3 June 1990.
20. **Mc Arthur and col.** *Articular cartilage fibrillation and permeability to light green sy die.* Journal bone and joint surgery. Vol 74B. N° 5. September 1992.
21. **Mitchell Nelson.** *The clones of ostarthitic cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol 74B. N° 1. January 1992.
22. **Moran and col.** *Biological resurfacing of full thickness defects in patellar articular cartilage of the rabbit.* Journal bone and joint surgery. Vol 74 B. N° 5. Sep. 1992.
23. **Ochoa y col.** *Efectos del ácido hialorónico en la cicatrización de las lesiones del cartílago articular en la rodilla del conejo.* Revista colombiana de ortopedia y traumatología. Vol. 9 N° 3 octubre 1995.
24. **Owen y col.** *Fundamentos científicos de ortopedia y traumatología.* Editorila Salvat. 1984.
25. **O driscoll and col.** *The induction of noecondrogenesis in free intra-articular periosteal autografts under the influence of continuous passive motio.* Journal bone and joint surgery. Vol. 66A N° 8 October 1984.
26. **Reichelta Foster K.** *Efficacy and safety on intre muscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee.* University clinic of orthopaedics of freiburg Fed. Rep. of germany .Arzneimittelforschung. January 44. 1994.
27. **Sakano and col.** *Collagen and alkaline phosphatase gene expression during bone morphogenetic protein (bmp) induced cartilage and bone differentiation.* Clinical Orthopaedics and related research. N° 292 1993.
28. **Salter and col.** *The biological effect continuous passive motion on the healing of full thickness defects in articular cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol 62 A N° 8 December 1980.
29. **Salter and col.** *Clinical application of basic research on continuous passive motion for disorders and injuries of sinovial joints: A preliminary report of a feansibility study.* Journal of orthopaedics research. Vol 1 N° 3 1984.
30. **Salter and col.** *Healing of intra-articular fractures with continuous passive motion.* Instructional course.
31. **Setnikar and col.** *Pharmacokinetics of glucosamine in man.* Arzneimittelforschung. Oct 43 1993.
32. **Simon.** *Orthopaedics basic science.* American academy of orthopaedics surgerons. 1994.
33. **Taisuke and col.** *Experimentally produced fractures of articular cartilage and bone.* Journal bone and joint surgery. Vol. 74B N° 3 1992.
34. **Takahashi and col.** *Autogenos calls osseous grafts for the repair of osteochondral defects.* Journal bone and joint surgery. Vol. 77B N° 2 March 1995.

35. **Teshima and col.** *Structure of the most superficial layer of articular cartilage.* Journal bone and joint surgery. Vol. 77B. N° 3 .1995.
36. **Thompson and col.** *Current concept review. Articular cartilage matrix metabolism.* Journal bone and joint surgery. Vol. 63A. N° 2. 1981.
37. **Tsai and col.** *Estradiol induced knee osteoarthritis in ovariectomized rabbits.* Clinical orthopaedics and related research. N° 291. 1993.
38. **Todd and col.** *An experimental model of femoral condylar defects leading to osteoarthritis.* Journal of orthopaedics trauma. Vol. 7 N° 5. 1993.
39. **Viartril.** *Sulfato de glucosamina.* Monografía. 1996.
40. **Wakitani and col.** *Repair of rabbits articular surfaces with allografts condrocytes embedded in collagen gel.* The british editorial society of bone and joint surgery. Vol. 71B. N° 1 1989.
41. **West and col.** *Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid.* Science. Vol. 228. 1986.

15 años

Cumpliendo lo prometido

Control anti-inflamatorio y analgésico en procesos inflamatorios agudos y crónicos

A diferencia de otros AINEs no hemos modificado la posología

Continúa investigación



COLOMBIA