



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Efectos del condroitín sulfato sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa en pacientes con artrosis de rodilla. Estudio de resonancia magnética funcional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

Jordi Monfort^a, Jesús Pujol^{b,*}, Oren Contreras-Rodríguez^b, Jone Llorente-Onaindia^a, Marina López-Solà^{b,c}, Laura Blanco-Hinojo^b, Josep Vergés^d, Marta Herrero^d, Laura Sánchez^d, Hector Ortiz^b, Francisco Montañés^e, Joan Deus^{b,f} y Pere Benito^a

^a Departamento de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Unidad de Investigación en RM, Hospital del Mar, Cibersam G21, Barcelona, España

^c Department of Psychology and Neuroscience, University of Colorado Boulder, Colorado, Estados Unidos

^d Área de Investigación y Desarrollo Clínico, División de Farma-Ciencia, Bioibérica, Barcelona, España

^e Centro de Atención Sanitaria Primaria Vila Olímpica (PAMEM), Barcelona, España

^f Departamento de Psicología Clínica y Sanitaria, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2016

Aceptado el 14 de diciembre de 2016

On-line el xxx

Palabras clave:

Resonancia magnética funcional

Artrosis de rodilla

Dolor

Condroitín sulfato

R E S U M E N

Introducción: La artrosis de rodilla es causa de dolor e incapacidad funcional. Uno de los problemas para evaluar la eficacia de los analgésicos ha sido la falta de medidas objetivas de dolor, aunque la resonancia magnética funcional (RMf) ha surgido como un medio útil para objetivar la respuesta del cerebro a la estimulación dolorosa. Hemos investigado el efecto del condroitín sulfato (CS) sobre la respuesta del cerebro a la estimulación dolorosa de la rodilla en pacientes con artrosis mediante RMf.

Métodos: Veintidós pacientes recibieron CS (800 mg/día) y 27 placebo y fueron evaluados inicialmente y después de 4 meses de tratamiento. En cada sesión de RMf se aplicó presión dolorosa sobre la interlínea de la rodilla y en la superficie de la rótula. El resultado se cuantificó como la atenuación de la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa de la rodilla.

Resultados: La RMf de la maniobra rotuliana mostró una reducción de la activación en la región de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo significativamente mayor durante el tratamiento con CS que en la condición de placebo. El grupo de CS, pero no el de placebo, mostró además una reducción de la activación en la representación cortical de la pierna tras el tratamiento. No se observaron efectos del CS con presión dolorosa sobre la interlínea de la rodilla.

Conclusiones: La RMf fue sensible para objetivar los efectos del CS sobre la respuesta del cerebro a la presión dolorosa sobre el cartílago rotuliano-femoral, que es un resultado coherente con la acción conocida del CS sobre la regeneración de los condrocitos. El presente trabajo muestra nuevamente la utilidad de la RMf para objetivar los efectos del tratamiento en el dolor de origen artrósico.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study

A B S T R A C T

Introduction: Knee osteoarthritis is causing pain and functional disability. One of the inherent problems with efficacy assessment of pain medication was the lack of objective pain measurements, but functional magnetic resonance imaging (fMRI) has emerged as a useful means to objectify brain response to painful

Keywords:

Functional magnetic resonance image

Knee osteoarthritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 21404jpn@comb.cat (J. Pujol).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.036>

0025-7753/© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Monfort J, et al. Efectos del condroitín sulfato sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa en pacientes con artrosis de rodilla. Estudio de resonancia magnética funcional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Med Clin (Barc). 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.036>

Pain
Chondroitin sulfate

stimulation. We have investigated the effect of chondroitin sulfate (CS) on brain response to knee painful stimulation in patients with knee osteoarthritis using fMRI.

Methods: Twenty-two patients received CS (800 mg/day) and 27 patients placebo, and were assessed at baseline and after 4 months of treatment. Two fMRI tests were conducted in each session by applying painful pressure on the knee interline and on the patella surface. The outcome measurement was attenuation of the response evoked by knee painful stimulation in the brain.

Results: fMRI of patella pain showed significantly greater activation reduction under CS compared with placebo in the region of the mesencephalic periaqueductal gray. The CS group, additionally showed pre/post-treatment activation reduction in the cortical representation of the leg. No effects of CS were detected using the interline pressure test.

Conclusions: fMRI was sensitive to objectify CS effects on brain response to painful pressure on patellofemoral cartilage, which is consistent with the known CS action on chondrocyte regeneration. The current work yields further support to the utility of fMRI to objectify treatment effects on osteoarthritis pain.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La rodilla es un elemento clave para los humanos, pues permite caminar y permanecer de pie. Es la articulación más robusta del cuerpo humano, y soporta casi todo el peso durante la actividad erguida. Sin embargo, la carga de trabajo a lo largo de la vida favorece la degeneración artrósica de la rodilla, que constituye una causa frecuente de dolor crónico y discapacidad funcional¹.

Se han probado una serie de tratamientos para aliviar los síntomas de la artrosis de rodilla, muchos de ellos orientados a reducir el dolor mediante la acción analgésica o antiinflamatoria. Sin embargo, son de particular interés los agentes encaminados a mejorar la situación clínica del paciente, y que interfieren en la progresión de los cambios estructurales de los tejidos articulares. Los estudios clínicos han reportado el efecto beneficioso sobre el dolor de rodilla de los preparados farmacéuticos de condroitín sulfato (CS), así como una pequeña aunque significativa reducción paralela del índice de disminución de la profundidad del espacio articular²⁻⁶. Sin embargo, no todos los ensayos clínicos han sido exitosos⁷.

Los problemas inherentes a la valoración de la eficacia de los fármacos analgésicos son la falta de mediciones objetivas del dolor y la gran variabilidad de las calificaciones subjetivas del mismo⁸.

La neuroimagen no invasiva ha surgido como un medio útil de objetivar la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa. En particular, la resonancia magnética funcional (RMf) ha demostrado su capacidad de mapear ampliamente la actividad cerebral asociada a la experiencia dolorosa⁹. Aunque existen pocos estudios de imagen de la artrosis de rodilla¹⁰⁻¹³, los trabajos previos han caracterizado ya la actividad cerebral asociada al dolor evocado, el dolor espontáneo^{10,14} y la modulación del dolor¹¹ en los pacientes de artrosis. Dos estudios han probado específicamente el tratamiento analgésico en la artrosis de rodilla utilizando parches de lidocaína¹³ y una única dosis de naproxeno¹². De manera interesante, en ambos estudios el efecto del tratamiento sobre la atenuación de la actividad cerebral fue más evidente que en la reducción de la puntuación del dolor, lo que indica la potencial utilidad de la RMf para complementar la demostración de los efectos de los fármacos sobre el dolor.

Dentro de la compleja anatomía de la rodilla, la interlínea articular tibiofemoral medial es uno de los puntos más delicados¹⁵. La presión sobre este punto en pacientes con artrosis de rodilla puede generar dolor por daño o sensibilización en varias estructuras (por ejemplo, ligamento lateral, cápsula articular, borde externo del menisco interno y hueso subcondral)¹⁶. Por ello, la estimulación de este punto utilizando presión focal es una maniobra altamente sensible para provocar dolor¹⁵. Por otro lado, el dolor generado por la presión sobre la superficie de la rótula en las rodillas artrósicas es

probablemente menos complejo, pudiendo relacionarse de manera más selectiva con los procesos de sensibilización en el hueso y en la unión entre el hueso y el cartílago, como resultado de la erosión de la rótula y de los cartílagos femorales^{16,17}. Los agentes como el CS pueden mejorar potencialmente el dolor generado en ambas localizaciones de la rodilla, aunque la manipulación de la rótula podría ser más adecuada para identificar las terapias de tratamiento del cartílago.

El objetivo del presente estudio de RMf fue identificar objetivamente los efectos del tratamiento con CS, durante 4 meses, sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa mediante presión en pacientes con artrosis sintomática de rodilla. Nuestra hipótesis fue que la atenuación de la respuesta suscitada en el sistema cerebral de procesamiento del dolor, debido a la presión de rodilla, podría resultar una medición sensible del resultado para captar los efectos del CS sobre el dolor artrósico.

Métodos

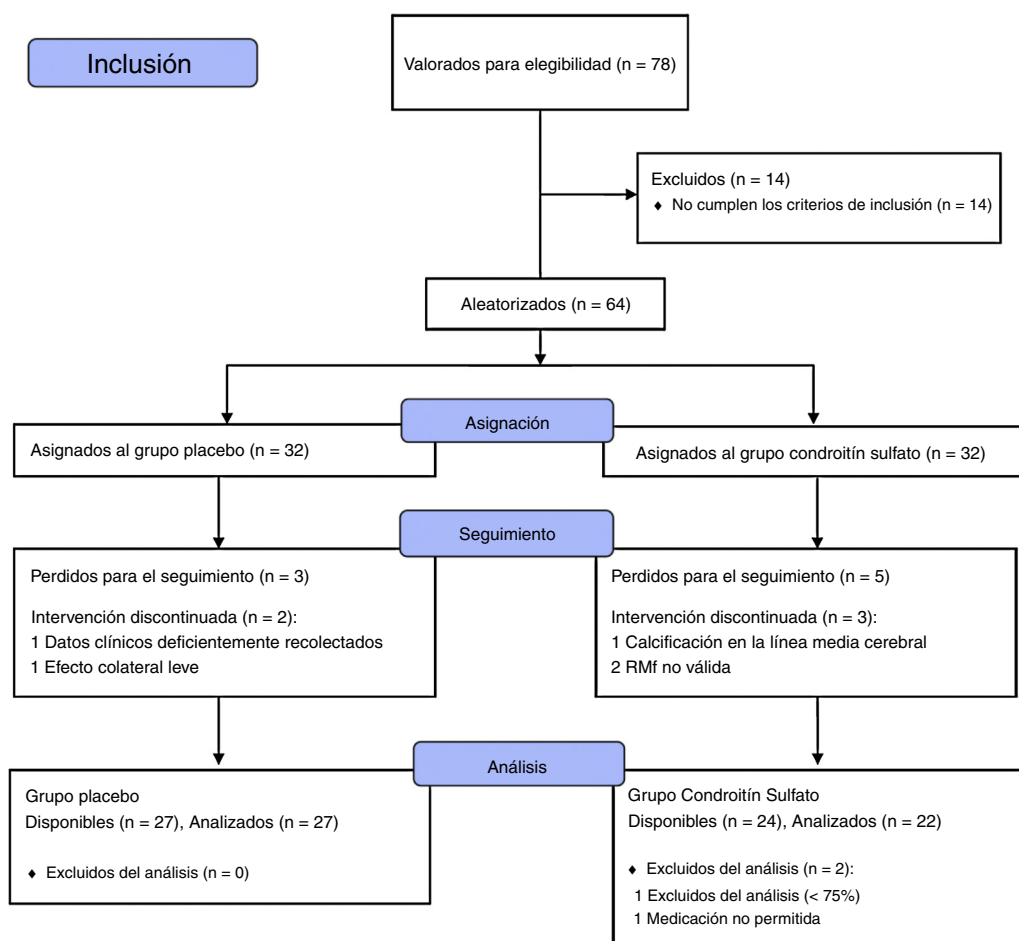
Población del estudio

El presente estudio se desarrolló en el Departamento de Reumatología y en la Unidad de Investigación en RM del Hospital del Mar de Barcelona, desde diciembre de 2010 a enero de 2013. Los pacientes fueron atendidos en el Hospital del Mar, o fueron remitidos por los centros de atención primaria. Se exploró a un total de 78 pacientes de grado radiológico II o III¹⁸ y artrosis clínica con arreglo a los criterios del *American College of Rheumatology*¹⁹, de los cuales se aleatorizó a 64 (32 al grupo placebo y 32 al grupo CS) (véanse los criterios de elegibilidad y exclusión, y los supuestos del tamaño de la muestra en el archivo suplementario). Trece pacientes abandonaron el estudio, y 2 más fueron excluidos del análisis. Finalmente, 49 pacientes fueron evaluables, incluyendo 27 en el grupo placebo y 22 en el grupo CS (véanse el diagrama de flujo de pacientes en la [figura 1](#) y las características de los pacientes en la [tabla 1](#))^{20,21}.

Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (Comité de Ética de Investigación Clínica-Institut Municipal d'Assistència Sanitària [CEIC-IMAS], Barcelona), y se adaptó al *World Medical Association's Code of Ethics* (Declaración de Helsinki). Los autores confirman que todos los ensayos en curso y ensayos afines a este fármaco están registrados.

Diseño del estudio

Este estudio es un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Identificador Estatal de Ensayos Clínicos: NCT01226615) de 4 meses de duración, utilizando dosis diarias

**Figura 1.** Diagrama de flujo CONSORT.

de CS de 800 mg (Condrosan[®], Bioibérica, S.A., Palafolls, Barcelona, España) frente a placebo (véase el procedimiento de aleatorización en el archivo suplementario). El CS es un fármaco que contiene isómeros 4 y 6 altamente purificados y sulfato de origen bovino, en una concentración no inferior al 98%. Tiene un peso molecular medio de ~15-16 kDa, y una viscosidad intrínseca de ~0,02-0,06 m³/kg. La medición primaria de los resultados fue la atenuación de la respuesta suscitada por la estimulación dolorosa de la rodilla en el sistema cerebral de procesamiento del dolor, mediante RMf. Todos los pacientes recibieron una sesión de RMf basal previa al tratamiento (día 0) y una sesión final de RMf postratamiento (día 120,

con una ventana de 14 días). Tras la exploración, los sujetos elegibles fueron sometidos a un lavado farmacológico, con arreglo a los criterios de exclusión, con anterioridad a la primera valoración de RMf. Tanto el CS como el placebo fueron administrados en cápsulas, y su aspecto y método de administración fueron idénticos. Se dispuso de paracetamol como medicación de rescate analgésica oral, para poder ser administrado durante el estudio a una dosis máxima de 3 g. A los sujetos no se les permitió tomar medicación de rescate durante las 24 h previas a las sesiones de RMf basal y final. No se realizaron cambios metodológicos importantes tras el inicio del ensayo.

Tabla 1
Características clínicas de las poblaciones del estudio

	Condroitín sulfato(n = 22)	Placebo(n = 27)	t/Chi ²	p
Edad, media ± DE años	63,7 ± 7,6	65,6 ± 6,2	-0,9	0,346
Sexo, mujer/varón	19/3	18/9	2,5	0,111
Raza blanca, número	22	27		
Inclusión, AP/unidades hospitalarias	19/3	19/8	1,8	0,182
Intensidad basal del dolor de rodilla (NRS)	6,2 ± 1,6	6,4 ± 1,3	-0,5	0,651
Grado radiológico, II/III, número	16/6	21/6	0,2	0,683
Uso regular de AINE, número	11	11	0,4	0,517
Lequesne basal, media ± DE	12,4 ± 3	11,7 ± 3,6	0,7	0,471
SF-36- Componente físico	34,09 ± 7,12	36,5 ± 8,64	-1,1	0,299
SF-36- Componente mental	44,04 ± 13,08	51,10 ± 11,55	-2,0	0,051
Medicación de rescate, Sí/No	21/1	24/3	0,7	0,404
Sucesos adversos, número de pacientes	8	10	0,0	0,961

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AP: atención primaria; DE: desviación estándar; Lequesne: Índice Algorfuntional de Lequesne; NRS: Numeric Rating Scale (escala de calificación numérica de 11 puntos); SF-36: estudio de resultados médicos de 36-ítems, forma abreviada, Encuesta Sanitaria General.

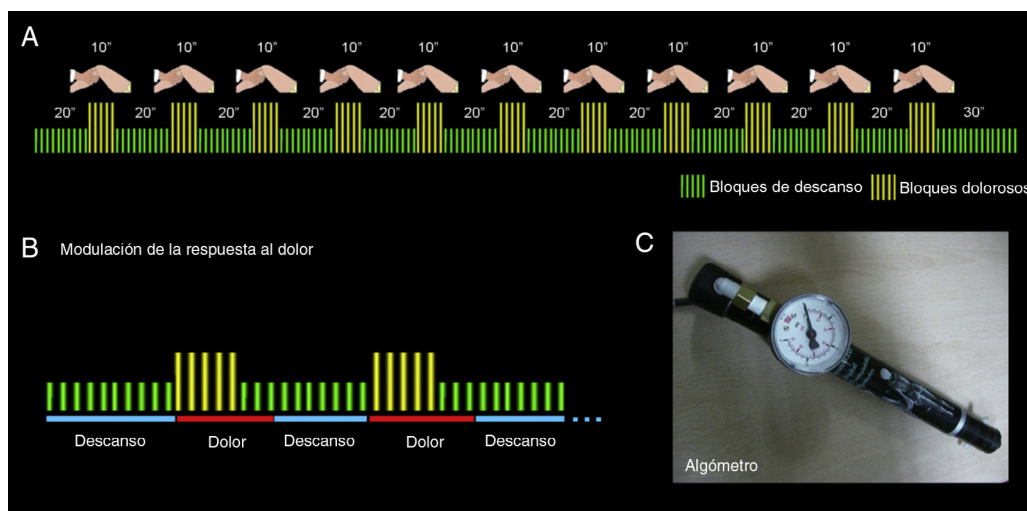


Figura 2. Paradigmas de RMf para las pruebas de presión de la rodilla. A: Diseño de bloque que alterna descanso y estimulación por presión. B: Las líneas «descanso» y «activación» corresponden a las condiciones SPM consideradas para estimar y modelar los datos. C: Algómetro de fabricación propia para aplicación de presión a la rodilla.

Intensidad del estímulo y tareas del estudio

Durante la valoración clínica basal, los pacientes calificaron la severidad del dolor para las rodillas izquierda y derecha con arreglo a una *Numeric Rating Scale* (NRS, «escala de calificación numérica») (0: «Ausencia de dolor»; 10: «Dolor extremo»). Se utilizó la rodilla con dolor más fuerte tanto en la sesión basal como en la final. La proporción de rodilla seleccionada izquierda/derecha en el grupo placebo fue de 18/9, y en el grupo CS de 13/9 ($p=0,767$).

En cada sesión de RMf, la respuesta cerebral a la presión dolorosa en la rodilla seleccionada se valoró utilizando la prueba de presión de la interlínea de la rodilla y la prueba de presión de la rótula. La estimulación de la presión se aplicó utilizando un algómetro compatible con RM, de fabricación propia^{22,23}. Para la prueba de presión de la interlínea de la rodilla se empleó una cabeza de superficie de presión de 1 cm², y para la prueba de presión de la rótula una de 7,1 cm². La intensidad del estímulo doloroso (kg) a aplicar en las sesiones de RMf basal y final se ajustó de manera individual a cada paciente con anterioridad a la RMf basal. Para ambas pruebas, determinamos la presión necesaria para provocar un daño subjetivo incluido en el rango de 5-8 en la escala NRS de 11 puntos, aplicando el estímulo durante 10 s. Durante la estimulación de la interlínea de la rodilla, el dolor subjetivo medio ($\pm$ DE) alcanzó 6,8 (0,4) puntos en el grupo placebo y 6,7 (0,5) en el grupo CS ($t=0,6$ y $p=0,575$), siendo la presión media aplicada de 2,5 (1,1) kg y de 2,4 (1,4) kg ($t=0,2$ y $p=0,831$) en el grupo placebo y el grupo CS, respectivamente. Estos datos indican la equiparación completa de los grupos en cuanto a intensidad del estímulo y del dolor evocado. Durante la prueba de presión de la rótula, la calificación media del dolor fue de 6,7 (0,7) puntos en el grupo placebo y de 6,7 (0,6) puntos en el grupo CS ($t=0,0$ y $p=0,985$), obtenidos mediante la aplicación de 4,5 (1,7) kg en el grupo placebo y 3,8 (1,5) kg en el grupo CS ($t=1,5$ y $p=0,133$). Estos datos indican también la selección adecuada de la intensidad del estímulo, aunque el grupo CS reflejó una tendencia leve (no significativa) a la necesidad de menor presión para generar puntuaciones similares del dolor.

Prueba de presión de la interlínea de la rodilla

Durante la RMf, la estimulación con presión se aplicó en la interlínea articular medial de la rodilla seleccionada, en el punto más sensible en cada sujeto. La presión se ejerció con la rodilla en posición flexionada de 60°. El punto más sensible se estableció mediante palpación de la región anatómica, que se marcó y se adquirieron fotografías para ayudar a la recolocación del sitio de

estimulación. La prueba fue realizada durante la adquisición de una secuencia de RMf de 6 min, en la que se alternaron 11 períodos de descanso de 20 s (más un período de descanso final de 30 s) con 11 períodos de estimulación dolorosa de 10 s (fig. 2). Se solicitó a cada sujeto que calificara el dolor subjetivo percibido durante toda la secuencia de RMf, inmediatamente tras la adquisición de RMf, utilizando la escala NRS.

Prueba de presión de la rótula

Se aplicó presión a la superficie de la rótula de la rodilla seleccionada, en el punto central rotuliano, con la rodilla en posición extendida (plana). La reposición del sitio de estimulación se asistió de manera similar, mediante una serie de fotografías tomadas en el momento basal. Como en el caso de la interlínea, la prueba alternó de manera idéntica los bloques de descanso y estimulación durante 6 min, calificando cada paciente el dolor subjetivo percibido realmente durante la prueba.

Parámetros de resonancia magnética funcional

Se utilizó un escáner de RM 3T (Achieva serie X, Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda) equipado con antenas de superficie de 8 canales y software de imagen eco planar de disparo único. Las secuencias funcionales consistieron en adquisiciones de gradiente en el estado estable (tiempo de repetición, 2.000 ms; tiempo de eco, 35 ms; ángulo de pulso, 90°; campo de visión, 23 cm; matriz de 96 × 69 píxeles; grosor de corte, 4 mm [más espacio entre cortes de 1 mm]). Se adquirieron 22 cortes intercalados, paralelos a la línea de comisura anterior-posterior, para cubrir el cerebro. Las adquisiciones fueron precedidas de 4 imágenes adicionales de simulación, para permitir el equilibrio de la señal de RM.

Análisis estadístico

Análisis conductual

Se compararon las características clínicas basales de los 2 grupos utilizando las pruebas *t* de Student en el caso de las variables cuantitativas, y las pruebas χ^2 para comparar las distribuciones de las variables categóricas. También se utilizaron las pruebas *t* de Student para comparar las calificaciones del dolor subjetivo durante las pruebas de RMf.

Análisis de la resonancia magnética funcional

Todos los datos de RMf se procesaron utilizando el paquete estadístico Statistical Parametric Mapping (SPM8), Wellcome

Tabla 2

Calificación subjetiva del dolor durante la prueba de RMf

	Placebo (n = 27) Media (DE)*	Condroitín sulfato (n = 22) Media (DE)*	t	p
<i>Prueba de presión de la interlínea de la rodilla</i>				
Tiempo basal (día 0)	7,2 (1,1)	7,6 (1,3)	1,2	0,228
Día postratamiento (día 120)	6,9 (2,4)	7,1 (1,5)	0,4	0,674
Diferencia desde el tiempo basal (reducción de la puntuación del dolor)	0,3 (2,3)	0,5 (1,7)	0,3	0,789
<i>Prueba de presión de la rótula</i>				
Tiempo basal (día 0)	6,9 (1,6)	7,8 (1,5)	2	0,048
Día postratamiento (día 120)	6,4 (2,4)	7,1 (2,4)	0,9	0,355
Diferencia desde el tiempo basal (reducción de la puntuación del dolor)	0,4 (2,4)	0,7 (1,8)	0,4	0,678

DE: desviación estándar; RMf: resonancia magnética funcional.

Puntuaciones de la escala de calificación numérica de 11 puntos.

Department of Imaging Neuroscience [<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>], y se desarrollaron en Matlab 7.1. Las imágenes se realinearon y normalizaron con arreglo al espacio del *Montreal Neurological Institute* (tamaño de vóxel = $2 \times 2 \times 2$ mm³), suavizándose con un kernel gaussiano *full width at half maximum* de 8 mm.

Se estimaron las imágenes de contraste SPM de cada sujeto (primer nivel) comparando la situación de «dolor» con la situación de «descanso». La respuesta de la señal de RMf a cada vóxel se modeló con regresores separados, teniendo en cuenta un retraso de la respuesta de 4 s. En 2 estudios previos que utilizaron procedimientos similares^{22,23}, observamos que la duración de la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa por presión de 10 s se aproximaba a 16 s. Por tanto, en este análisis, cada bloque fue modelado utilizando una situación de dolor de 16 s de duración (fig. 2).

Las imágenes de contraste de primer nivel resultantes se transportaron a continuación a los análisis subsiguientes del segundo nivel (grupo). Se calcularon mapas estadísticos t de muestra única para describir las activaciones relacionadas con la tarea, utilizándose ANOVA (modelo SPM factorial completo de medidas repetidas intragrupos e independientes entre grupos) para identificar efectos de interacción entre grupo y sesión de tratamiento, y comparar grupos y sesiones.

Criterios de los umbrales

Los resultados se reportan como clústeres *Family-Wise Error* (FWE) corregidos para comparaciones múltiples utilizando un procedimiento de permutación empírico. Los umbrales de extensión espacial fueron determinados mediante 2.000 simulaciones Monte Carlo utilizando AlphaSim²⁴ tal y como está establecido en las herramientas de SPM REST²⁵. Los parámetros de entrada en AlphaSim incluyeron una probabilidad umbral de cada vóxel de 0,01, el radio de conexión del clúster de 5 mm, suavizado *full width at half maximum* de 8 mm, incorporando un volumen de máscara que incluyó la red total de procesamiento del dolor (70.863 vóxeles). Está máscara correspondió al mayor mapa de activación identificado en los efectos intragrupo basales (prueba t de muestra única, incluyendo vóxeles con $p < 0,01$, grupo placebo, prueba de presión de la interlínea de la rodilla). El alcance de tamaño mínimo estimado del clúster fue de 147 vóxeles, a fin de satisfacer un índice de corrección FWE de $P_{FWE} < 0,05$. Basándonos en esta estimación, los clústeres superiores a 147 vóxeles con $p < 0,01$ se consideraron significativos (FWE-correctado $p < 0,05$) para identificar los efectos del tratamiento.

Resultados

Calificaciones del dolor subjetivo

Prueba de presión de la interlínea de la rodilla

La estimulación dolorosa durante la prueba de RMf produjo una cantidad similar de dolor subjetivo tanto en el grupo placebo como

en el grupo CS, en la exploración basal, no produciéndose ningún efecto del tratamiento significativo (tabla 2).

Prueba de presión de la rótula

La presión sobre la rótula durante la RMf generó un dolor subjetivo ligeramente mayor, aunque estadísticamente significativo, en la exploración basal en los pacientes a los que posteriormente se administró CS, lo que indica un proceso rotuliano ligeramente más grave en este grupo en el punto de partida. No encontramos ningún efecto del tratamiento significativo. Sin embargo, en el grupo CS se observó una reducción de la calificación del dolor pre/postratamiento de 0,7 puntos, con tendencia a la significación ($p = 0,077$) con un tamaño del efecto leve-moderado de 0,5 (0,3 en el grupo placebo).

En general, el análisis del dolor subjetivo indica que no se demostró ningún efecto de la intervención significativo utilizando las puntuaciones del dolor subjetivo, aunque se encontraron cambios en la dirección esperada para la prueba de presión de la rótula.

Resonancia magnética funcional

Prueba de presión de la interlínea de la rodilla

La activación cerebral a nivel de grupos (prueba t de muestra única) fue sólida e implicó a toda la red de procesamiento del dolor en ambos grupos y sesiones (véanse figura suplementaria 1 y tabla suplementaria 1). Sin embargo, no encontramos interacción significativa, ni efecto de la sesión, ni diferencia entre grupos en este análisis.

Prueba de presión de la rótula

La presión dolorosa sobre la rótula activó de manera similar las regiones relevantes de la red de procesamiento del dolor (prueba t de muestra única) en ambos grupos de estudio (fig. 3 y tabla suplementaria 2).

Sin embargo, la activación cerebral fue más amplia en el grupo CS en el tiempo basal (véase figura suplementaria 2 y tabla suplementaria 3), lo cual es consistente con las diferencias entre grupos identificadas en las puntuaciones basales del dolor subjetivo.

Fue significativa la interacción entre grupo (placebo/CS) y sesión (pre/postratamiento), mostrando una mayor reducción de la activación en el grupo CS que en el grupo placebo en la región del mesencéfalo posterior incluyendo la *periaqueductal grey* (PAG, «sustancia gris periaqueductal») (fig. 4). La comparación pre/postratamiento confirmó la dirección de este efecto, mostrando la reducción de la activación únicamente en el grupo CS. Todos los vóxeles de la región PAG con interacción significativa (tabla suplementaria 2) reflejaron una diferencia pre > postratamiento de $p < 0,05$ (diferencia máxima en $x = -10$; $y = -34$; $z = -16$; $t = 2,4$; $p = 0,007$). En este análisis pareado, el grupo CS reflejó una reducción significativa de la activación en la corteza somatosensorial primaria (incluyendo la representación cortical de la pierna)

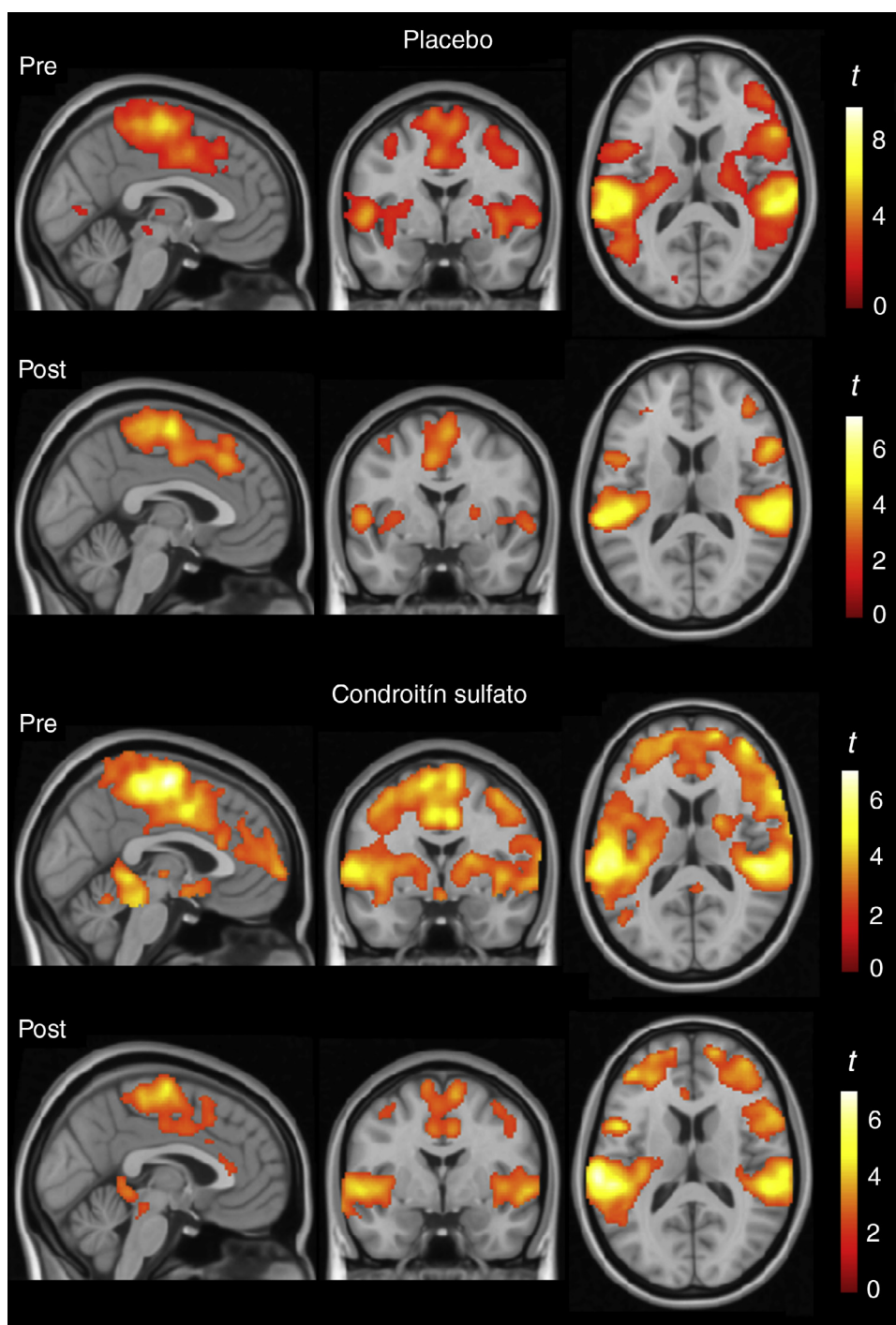


Figura 3. Activación cerebral (pruebas t de muestra única) obtenidas durante la prueba de presión de la rótula en ambos grupos y situaciones. La prueba generó una activación consistente de todo el sistema cerebral relacionado con el dolor. Los datos se muestran reflejando $P_{FDR-corrected} < 0,05$. La derecha en las visiones axial y coronal corresponde al hemisferio derecho.

extendiéndose a la corteza motora primaria y al área motora suplementaria posterior. La interacción entre grupo y sesión reveló de manera consistente una tendencia a este cambio cortical que fue superior en el grupo CS que en el grupo placebo (interacción máxima $x=2$; $y=-6$; $z=72$; $t=2,96$; $p=0,002$ y 43 vóxeles $-subumbral-$ con $p<0,01$). No se produjeron otros efectos del tratamiento en este análisis, aunque las diferencias entre grupos identificadas en la activación cerebral basal (activación CS > activación placebo) no fueron significativas al finalizar el tratamiento.

Al repetir los análisis considerando la muestra de pacientes con intención de tratar (que incluye 2 pacientes adicionales [diagrama de flujo de la figura 1]), encontramos resultados similares. No se demostró efecto del tratamiento en la prueba de presión de la interlínea de rodilla. En cuanto a la prueba de presión de la rótula, se volvieron a identificar una significativa interacción entre grupo y sesión, con una mayor reducción de la activación en el grupo CS en la región PAG ($x=0$; $y=-40$; $z=-18$; $t=2,9$; 159 vóxeles) y una activación significativa de la corteza somatosensorial primaria en el grupo CS ($x=0$; $y=-6$; $z=70$; $t=2,8$; 409 vóxeles).

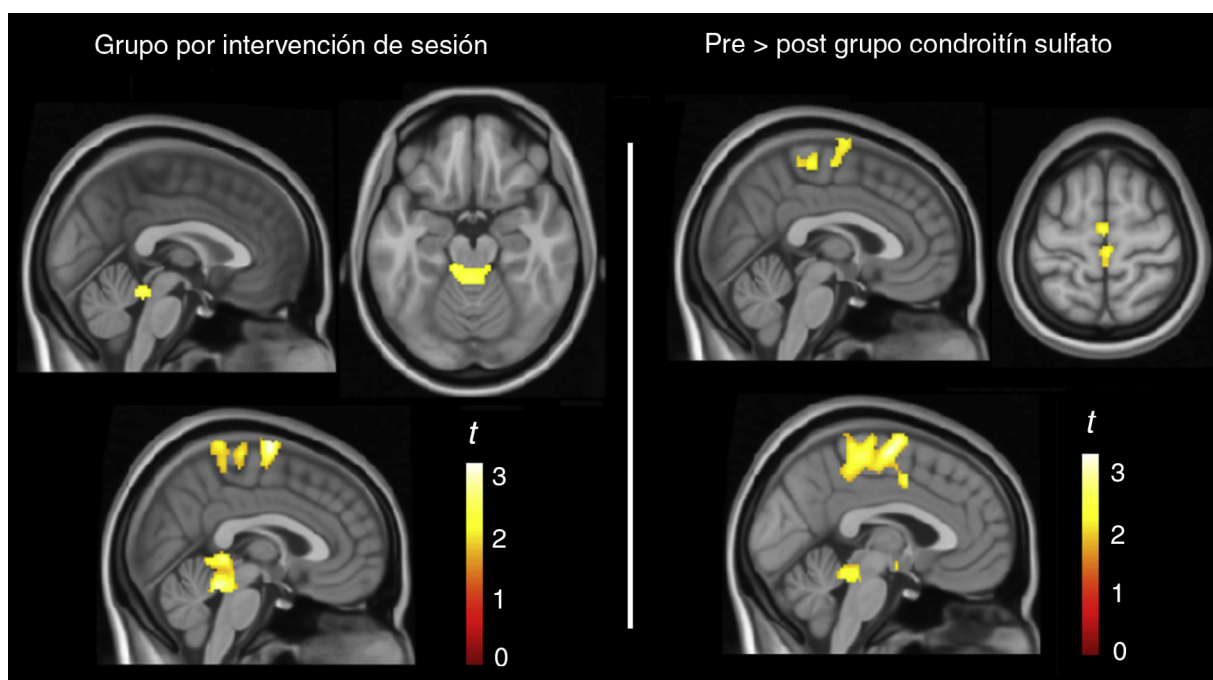


Figura 4. Efectos del condroitín sulfato sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa de la rodilla durante la prueba de presión de la rótula. La interacción significativa entre grupo y sesión (vista cerebral superior izquierda) implicó a la sustancia gris periacueductal y al tronco encefálico circundante. La vista sagital inferior izquierda refleja los resultados de la interacción a $p < 0,05$. Las diferencias significativas pre > postratamiento en el grupo condroitín sulfato (vistas cerebrales superiores derechas) se hallaron en la representación cortical de la pierna. La vista sagital inferior derecha refleja la diferencia pre/postratamiento a $p < 0,05$, que confirma la dirección del efecto entre grupo y sesión en la sustancia gris periacueductal con atenuación de la activación en el grupo condroitín sulfato.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue objetivar los efectos del tratamiento con CS durante 4 meses sobre la estimulación dolorosa de la rodilla en pacientes con artrosis de rodilla, mediante RMf. Se realizaron 2 pruebas diferentes, aplicando presión dolorosa sobre el punto sensible de la rodilla e incidiendo sobre el cartílago rotuliano-femoral con presión sobre la rótula. El estudio fue exitoso en cuanto al objetivo primario, ya que se demostró un efecto significativo que consistió en la atenuación de la respuesta cerebral a la presión dolorosa en regiones clave de la red de procesamiento del dolor en la prueba de la rótula.

La presión dolorosa sobre la interlínea medial de la rodilla no aportó resultados positivos. Esta prueba generó un dolor subjetivo similar en ambos grupos de estudio, no identificándose ningún efecto del tratamiento con las mediciones clínicas (ausencia de resultados significativos, y ausencia de tendencias del efecto). Aunque la prueba produjo una activación de la red de procesamiento del dolor sólida en ambos grupos, tampoco se identificó el efecto del tratamiento con la RMf. Por tanto, los datos clínicos y de imagen fueron consistentes entre sí en no reflejar efectos del tratamiento.

Durante la prueba de la rótula, los grupos de estudio sí mostraron diferentes respuestas. Los pacientes a quienes se administró CS reportaron puntuaciones del dolor subjetivo superiores como respuesta a la presión basal de la rótula, lo que indica que el proceso rotuliano era ligeramente más intenso en este grupo. Los pacientes de CS reflejaron coherentemente mayores activaciones cerebrales en esta sesión basal. Por otro lado, aunque el efecto del tratamiento sobre la calificación del dolor subjetivo no alcanzó el nivel de significación, los cambios clínicos se produjeron en la dirección esperada y reflejaron una tendencia hacia la reducción del dolor tras el tratamiento en el grupo CS, con un tamaño de efecto moderado. En este contexto, y de manera relevante, las mediciones mediante RMf

fueron lo suficientemente sensibles para identificar una acción significativa del tratamiento. El efecto del CS sobre la respuesta a la presión de la rótula fue captado por una interacción entre grupo y sesión significativa que implicó una región del tronco encefálico que incluye PAG, y una diferencia pre/postratamiento significativa que implicó la representación cortical de la pierna. Tanto la PAG como la corteza somatosensorial participan en las etapas básicas del procesamiento de los estímulos nociceptivos²⁶. La PAG es una vía a través de la cual las señales de dolor periférico entran en el cerebro, así como un estadio primario donde los inputs se modulan a través de los mecanismos ascendente y descendente^{27,28}. La intervención de la corteza somatosensorial en el procesamiento del dolor también es básica, y se relaciona principalmente con la localización espacial del sitio del cuerpo dañado^{29,30}. Globalmente, este efecto de CS sobre las etapas primarias de la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa de la rodilla es compatible con el hecho de reducir el origen periférico del dolor generado en la articulación lesionada, sobre la cual se asume que actúa el CS.

La acción más comúnmente conocida del CS es el efecto protector del cartílago^{2,31}. En los condrocitos, el CS reduce los elementos celulares de la inflamación, es proanabólico y anticatabólico con un incremento neto de colágeno y de síntesis de proteoglicanos, y muestra propiedades antiapoptóticas³²⁻³⁵. El CS ejerce también una acción directa sobre el equilibrio de los osteoblastos/osteoclastos del hueso subcondral, con reducción final de la reabsorción ósea³⁶. El efecto significativo sobre el dolor rotuliano puede ser una expresión de la amplia protección del CS sobre el cartílago, ya que el daño de este es potencialmente un factor contributivo relevante al dolor generado por la presión de la rótula^{16,17}.

Sin embargo, debemos ser cautos antes de generalizar nuestros resultados, ya que se evaluó una muestra clínica relativamente pequeña. A este fin, este estudio puede contemplarse como prueba

de la potencial utilidad de la RMf, que muestra resultados esperanzadores que pueden resaltar la ventaja de incorporar herramientas de neuroimagen para evaluar el efecto de los fármacos frente al dolor. Otra limitación del estudio es que solo se utilizó un preparado farmacéutico de CS y, por tanto, nuestros resultados no pueden generalizarse a otros productos del CS de los que se dispone en otros países como suplementos alimentarios.

Conclusiones

La RMf fue capaz de objetivar los efectos del CS sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa por presión de la rodilla. En general, los datos clínicos y de imagen fueron consistentes entre sí, aunque la RMf demostró mayor sensibilidad. El efecto del CS se detectó sobre el dolor provocado mediante presión rotuliana, donde el componente cartilaginoso de dolor es supuestamente un factor relevante. Este efecto es consistente con la acción del CS sobre la regeneración de los condrocitos.

Estándares éticos

Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético (Comité Ético de Investigación Clínica -Institut Municipal d'Assistència Sanitària (CEIC-IMAS), Barcelona), adaptándose a los estándares de World Medical Association's Code of Ethics (Declaración de Helsinki).

Financiación

Este trabajo fue financiado parcialmente por el Ministerio Español de Ciencia e Innovación (Subvención SAF2010-19434) y Bioibérica, S.A., Barcelona. M. López-Solà y J. Deus forman parte del Grupo de Investigación SGR 1450 de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de la Generalitat de Catalunya, y M. López-Solà fue financiada por la beca posdoctoral Beatriu de Pinós, otorgada por la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca; AGAUR), de la Generalitat de Catalunya (2010 BP_A00136).

Conflicto de intereses

El Dr. Monfort es asesor de Bioibérica, habiendo recibido también subvenciones de Pfizer y Lacer. El Dr. Vergés, la Dra. Herrero y la Dra. Sánchez eran miembros del Departamento de Investigación de Bioibérica, habiendo participado en este estudio como investigadores académicos.

Los autores J. Pujol, O. Contreras-Rodríguez, J. Llorente-Onaindia, M. López-Solà, L. Blanco-Hinojo, H. Ortiz, F.J. Montañés, J. Deus y P. Benito declaran individualmente la ausencia de conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.036>.

Bibliografía

1. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: Arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol*. 2006;33:2271-9.
2. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:259-67.
3. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125-38.
4. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3029-35.
5. Kahan A, Uebelhart D, de Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:524-33.
6. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: Critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1303-8.
7. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: Network meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4675.
8. Schneider S, Junghaenel DU, Keefe FJ, Schwartz JE, Stone AA, Broderick JE. Individual differences in the day-to-day variability of pain, fatigue, and well-being in patients with rheumatic disease: Associations with psychological variables. *Pain*. 2012;153:813-22.
9. Schweinhardt P, Lee M, Tracey I. Imaging pain in patients: Is it meaningful? *Curr Opin Neurol*. 2006;19:392-400.
10. Parks EL, Geha PY, Baliki MN, Katz J, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain activity for chronic knee osteoarthritis: Dissociating evoked pain from spontaneous pain. *Eur J Pain*. 2011;15:e1-14.
11. Buffington AL, Hanlon CA, McKeown MJ. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. *Pain*. 2005;113:172-84.
12. Giménez M, Pujol J, Ali Z, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Deus J, et al. Naproxen effects on brain response to painful pressure stimulation in patients with knee osteoarthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study. *J Rheumatol*. 2014;41:2240-8.
13. Baliki MN, Geha PY, Jabakhanji R, Harden N, Schnitzer TJ, Apkarian AV. A preliminary fMRI study of analgesic treatment in chronic back pain and knee osteoarthritis. *Mol Pain*. 2008;4:47.
14. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, et al. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1345-54.
15. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149:573-81.
16. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:624-8.
17. Kim YM, Joo YB. Patellofemoral osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res*. 2012;24:193-200.
18. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
19. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1991;27:10-2.
20. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;65:85-9.
21. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
22. López-Solà M, Pujol J, Hernández-Ribas R, Harrison BJ, Ortiz H, Soriano-Mas C, et al. Dynamic assessment of the right lateral frontal cortex response to painful stimulation. *Neuroimage*. 2010;50:1177-87.
23. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One*. 2009;4:e5224.
24. Ward BD. Simultaneous Inference for fMRI Data [acceso 11 Jun 2012]. Disponible en: <http://stuff.mit.edu/afs/sipb.mit.edu/project/seven/doc/AFNI/AlphaSim.ps> 2000.
25. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, et al. REST: A toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One*. 2011;6:e25031.
26. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007;55:377-91.
27. Benarroch EE. Periaqueductal gray: An interface for behavioral control. *Neurology*. 2012;78:210-7.
28. Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, Becerra L, Borsook D. Neuroimaging of the periaqueductal gray: State of the field. *Neuroimage*. 2012;60:505-22.
29. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9:463-84.
30. Porro CA, Lui F, Facchin P, Maieron M, Baraldi P. Percept-related activity in the human somatosensory system: Functional magnetic resonance imaging studies. *Magn Reson Imaging*. 2004;22:1539-48.
31. Monfort J, Pelletier JP, Garcia-Giralt N, Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:735-40.
32. Wang L, Wang J, Almqvist KF, Veys EM, Verbruggen G. Influence of polysulphated polysaccharides and hydrocortisone on the extracellular matrix metabolism

- of human articular chondrocytes in vitro. Clin Exp Rheumatol. 2002;20:669–76.
33. Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6:196–204.
34. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Samà D, et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. J Cell Biochem. 2009;106:83–92.
35. Monfort J, Nacher M, Montell E, Vila J, Verges J, Benito P. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500–730 kda) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. Drugs Exp Clin Res. 2005;31:71–6.
36. Tat SK, Pelletier JP, Vergés J, Lajeunesse D, Montell E, Fahmi H, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: A basic science study. Arthritis Res Ther. 2007;9:R117.