

Pentosano polisulfato sódico.

Nuestra experiencia clínica. Cómo ha modificado el enfoque terapéutico de la osteoartritis

Este fármaco con acción antiinflamatoria, antitrombótica y protectora del cartílago (a través de la inhibición de metaloproteasas) lleva mucho tiempo utilizándose, fuera de España, como parte del tratamiento multimodal de la osteoartritis.

Mercedes Collar Sagardia
José Ramón García Fernández
Vetclan Veterinarios
Imágenes cedidas por los autores

Un fármaco que, por sus características, se encuadra en un nuevo grupo terapéutico

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa y crónica que conlleva el desgaste continuo y progresivo del cartílago articular y el deterioro de todos los tejidos de la articulación. Se caracteriza por un engrosamiento de la cápsula articular, formación de osteofitos, estrechamiento del espacio articular, esclerosis del hueso subcondral, deterioro vascular y degradación del cartílago.

Afecta a más de un 20 % de la población canina, y no solo a perros de edad avanzada. Las razas de gran tamaño son las más vulnerables, pero también puede afectar a otras más pequeñas.

Los síntomas son variados: desde cojera, rigidez, dolor, limitación del movimiento y disminución de la actividad hasta cambios en el comportamiento. Puede aparecer en una o varias articulaciones a la vez, y es más común en cadera, rodilla y codos. Puede ser secundaria a patologías articulares concretas (rotura de ligamentos, fracturas, displasia, etc.) pero la edad, el sobrepeso, la alimentación y el ejercicio son factores que influyen en su aparición y progresión.

Las características del PPS permiten encuadrarlo dentro de un nuevo grupo: fármacos modificadores de la OA. Es un nuevo medicamento que reduce los procesos de inflamación/dolor y que aporta un efecto analgésico y regenerativo en los cuadros de artrosis.

No existe un tratamiento curativo, pero con un protocolo de tratamiento adaptado a cada caso se pueden atenuar los síntomas, ralentizar la evolución de la OA y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

En el pasado, los tratamientos convencionales se centraban únicamente en la administración de antiinflamatorios, fundamentalmente no esteroideos (AINE). El problema con los primeros AINE era que tenían muchos efectos secundarios (úlceras gástricas, insuficiencia renal, patologías hepáticas, etc.); los actuales han conseguido mejorar su perfil de seguridad, aunque los pacientes que los toman de forma crónica siguen siendo susceptibles de desarrollar los problemas antes comentados.

Tras el desarrollo del concepto de "tratamiento multimodal" de la OA, se añadieron nuevos fármacos al tratamiento inicial con AINE. La finalidad era doble: por un lado, reducir la fre-

cuencia de efectos secundarios de los antiinflamatorios. Por otro, conseguir un mejor control, tanto del dolor como del proceso inflamatorio y degenerativo, al utilizar fármacos que actuaban en distintos puntos de la cascada de sucesos que desencadenaban los síntomas de OA.

Dentro de este concepto de tratamiento multimodal se lleva muchos años utilizando, fuera de España, el pentosano polisulfato sódico (PPS), un fármaco con acción antiinflamatoria, antitrombótica y protectora del cartílago (a través de la inhibición de metaloproteasas).

Estas características del PPS permiten encuadrarlo dentro de un nuevo grupo: fármacos modificadores de la OA. Y, lo que es más importante, su registro en España añade al arsenal disponible un nuevo medicamento que reduce los procesos de inflamación/dolor y que aporta un efecto analgésico y regenerativo en los cuadros de artrosis.

¿Cómo actúa el pentosano polisulfato sódico?

El pentosano polisulfato sódico pertenece al grupo de fármacos llamados modificadores de la enfermedad de la osteoartritis (DMOA, por sus siglas en inglés), y sus beneficios han sido demostrados a través de numerosos estudios.

Una de las ventajas del pentosano polisulfato es la capacidad de regeneración articular. Es decir, no solo trata los signos clínicos de la enfermedad como ocurre con los AINE, sino

que promueve la reparación de estructuras articulares, garantizando así la recuperación progresiva de la articulación.

De forma resumida, el PPS basa su eficacia en tres pilares: acción antitrombótica, acción antiinflamatoria y, por último, regeneración y condroprotección. Gracias a su triple acción el pentosano polisulfato promueve la reparación de estructuras articulares garantizando así, la recuperación progresiva de la articulación.

Acción antitrombótica

Estimula el aporte vascular de la articulación, consiguiendo mejoras en la nutrición y perfusión, tanto del cartílago como del resto de tejidos.

Moviliza trombos, depósitos de fibrina, lípidos y colesterol de los tejidos sinoviales y vasos sanguíneos subcondrales, optimizando la irrigación vascular, especialmente

de los capilares, lo que permite restablecer la microcirculación del tejido inflamado y, por consiguiente, mejorar la nutrición del cartílago articular.

Acción antiinflamatoria

Inhibe la liberación de mediadores proinflamatorios, modula la acción de citoquinas y mejora las características del líquido sinovial, proporcionando una reducción de la inflamación y el dolor.

Regeneración y condroprotección

Evita el daño del cartílago inhibiendo las enzimas metaloproteasas implicadas en la degradación de los componentes de la matriz del cartílago.

Estimula, además, la formación de ácido hialurónico (cuya función principal es atraer y fijar gran cantidad de agua para mantener la amortiguación y lubricación de la articulación, así como mejorar la viscosidad y elasticidad del líquido sinovial). El agua también cumple una función transportadora de nutrientes a los condrocitos.

Estimula la síntesis de nuevos glucosaminoglicanos (GAG) (componentes estructurales del cartílago y líquido sinovial).

Nuestra experiencia con pentosano polisulfato sódico

Cuando empezamos a utilizar PPS dentro de nuestro protocolo de tratamiento de OA, nuestras principales preocupaciones se dirigían al

modo en que podríamos valorar su eficacia y a la posible aparición de efectos secundarios.

Valoración de la eficacia sintomática del PPS

El desarrollo crónico de la OA, con degeneración progresiva de la articulación, agudizaciones periódicas e influencia de numerosos factores (peso, ejercicio, temperatura externa, alimentación, etc.) hacían difícil objetivar el resultado de la administración de PPS, máxime cuando cualquier tratamiento novedoso podría provocar un efecto placebo en las percepciones de los propietarios.

Para soslayar este posible problema utilizamos un cuestionario con once preguntas, cada una con rango de cinco puntos y relacionadas con el estado físico y anímico del perro, que el dueño debía rellenar cada semana y antes de la inyección de PPS (se puede encontrar el cuestionario en el código QR que aparece al final de este artículo). Este tipo de cuestionarios ha sido utilizado, entre otros, por las universidades de Uppsala y de Carolina del Norte. De este modo, al tener respuestas reiteradas sobre las mismas preguntas a lo largo del tratamiento inicial con PPS (4 semanas), se obtenía una imagen más fiel de la evolución real del paciente.

Las otras dos condiciones que fijamos para poder evaluar la eficacia obligaban a la realización de una radiografía que permitiera certificar la existencia de artrosis, y la utilización del PPS como tratamiento único. Esta última condición excluía la evaluación de eficacia



Figura 1. Artrosis avanzada de cadera. Las radiografías son parte imprescindible dentro del protocolo de artrosis. No debería iniciarse un tratamiento multimodal sin la certificación por imagen del proceso que vamos a tratar.

conjunta con otros fármacos, ya que el efecto sinérgico en condiciones replicables resultaba difícil de cuantificar. No obstante, hay que recordar que el efecto beneficioso del PPS puede aumentar dentro de un protocolo de analgesia multimodal.

Se administró a los pacientes, por vía subcutánea, 3 mg/kg de PPS, y se repitió dicha administración cada 5-7 días durante cuatro semanas consecutivas. Hay que recordar que es necesario que se completen las cuatro semanas de tratamiento para asegurar un beneficio óptimo. Una vez terminado el tratamiento, sus efectos se mantienen a largo plazo, prolongándose hasta un año en algunos casos.

posible determinar una relación causal más allá de la concurrencia temporal.

Conclusiones

Tras los resultados que obtuvimos en el estudio de campo, incorporamos el PPS a la primera línea de fármacos que utilizamos en el tratamiento de OA. Esta incorporación ha supuesto una mejora en el cumplimiento del tratamiento, al ser el PPS administrado en la clínica por el veterinario. Por otro lado, nos ha llevado a la sustitución de proteoglicanos orales (que adolecen de una absorción intestinal errática, según diferentes estudios) y a la disminución de la necesidad de tratamientos con AINE.

Tras los resultados que obtuvimos en el estudio de campo, incorporamos el PPS a la primera línea de fármacos que utilizamos en el tratamiento de OA. Esto supuso una mejora en el cumplimiento del tratamiento, al ser el PPS administrado en la clínica por el veterinario.

Del total de perros que tratamos con PPS, 42 cumplieron los requisitos anteriores: habían rellenado los cuatro cuestionarios, tenían hecha radiografía y, durante las cuatro semanas de tratamiento con PPS no se había utilizado otro fármaco.

Los resultados de los cuestionarios mostraron una evolución positiva en la mayoría de los pacientes, con diferentes grados según el parámetro analizado y la intensidad de la mejoría percibida:

- Un 72 % mejoró su estado de ánimo y en un 47 % la mejoría fue notable (al menos 2 puntos de rango).
- Un 50 % mejoró las ganas de jugar y un 31 % tuvo una mejoría notable.
- Un 59 % mejoró las ganas de pasear y esta mejoría fue notable en un 34 % de los casos.
- Un 47 % mejoró las ganas de trotar y un 31 % lo hizo de forma notable.
- Un 49 % aumentó su facilidad para tumbarse, y este aumento fue notable en un 29 % de los casos.
- Un 55 % mejoró su facilidad para moverse tras un largo descanso, y esta mejoría fue notable en un 34 % de los casos.
- En cuanto a los quejidos por dolor, la mayor parte de los propietarios (90 %) no notaban estos síntomas. En el caso de los que sí los percibían, la mejoría fue del 86 %.

Efectos secundarios durante el tratamiento

La incidencia de efectos secundarios relacionados con el PPS es, según la bibliografía, muy baja, y los efectos son leves y transitorios. Así lo atestigua el estudio sobre seguridad que se llevó a cabo en Reino Unido y que abarcó el periodo de 1991-1999. En dicho estudio, la incidencia de reacciones adversas probable o posiblemente asociadas con el PPS fue del 0,074 %.

En nuestra experiencia, la ausencia de efectos secundarios fue casi absoluta. Solo hubo un paciente que tuvo diarrea tras la administración de la primera inyección, aunque no es



Acceda al cuestionario sobre el estado físico y anímico del perro

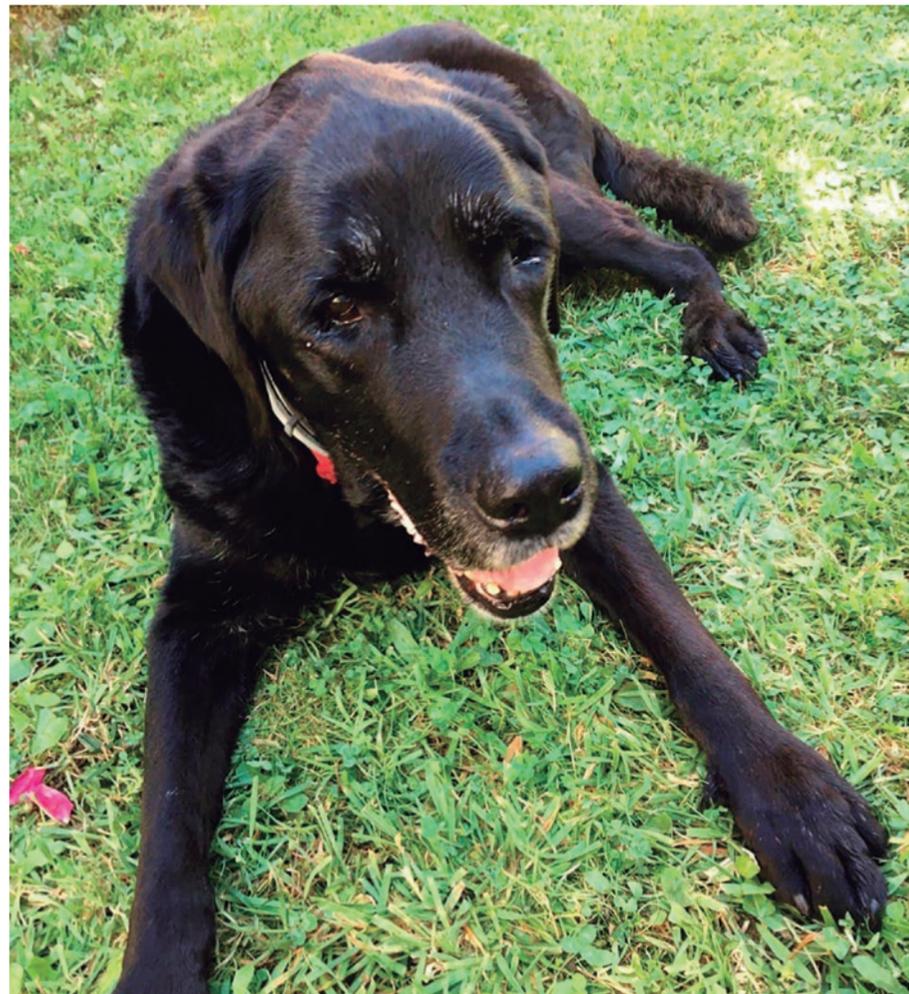


Figura 2. Los perros de edad avanzada presentan síntomas más evidentes de artrosis. Es importante empezar el tratamiento antes de que la edad, la pérdida de masa muscular, el deterioro neurológico y la misma evolución crónica del proceso hagan más difícil la estabilización del paciente.

Inclusión de PPS en el protocolo de tratamiento multimodal de la artrosis

El abordaje terapéutico de la OA requiere un enfoque multimodal. El empleo combinado o secuencial de fármacos, complementos nutricionales, tratamientos de rehabilitación y procedimientos quirúrgicos consigue obtener los mejores resultados minimizando los posibles efectos secundarios.

El tratamiento farmacológico combina actualmente distintos fármacos o grupos de fármacos, entre los que se incluyen: antiinflamatorios (principalmente AINE), modificadores de la osteoartritis (pentosano polisulfato), anticuerpos monoclonales (bedinvetmab), analgésicos narcóticos (tramadol), analgésicos neuropáticos (gabapentina) y antivirales con efecto sobre el NMDA (amantadina). Añadidos a la administración de fármacos, los nutracéuticos (glucosaminoglicanos, omega3) se han incorporado de forma habitual a la combinación terapéutica. Muchos de estos fármacos han demostrado un efecto sinérgico, y su utilización simultánea en distintos estadios de la OA ha supuesto un cambio de paradigma frente al tradicional y exclusivo tratamiento con AINE.

Acompañando a los fármacos y, en ocasiones, reduciendo su frecuencia, la terapia de rehabilitación contribuye a controlar el dolor, evitar la pérdida de masa muscular, aumentar el rango de movilidad articular y mejorar la nutrición del cartílago retrasando así su degeneración.

Asimismo, están siendo muy útiles las terapias con células madre y el plasma rico en plaquetas, como valiosa fuente de factores de crecimiento que contribuyen a la regeneración de tejidos articulares.

Por último, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. En algunos casos constituye, en un determinado momento, la mejor elección de tratamiento (osteotomías, artrodesis, cirugía de reemplazo articular, etc.). La artroscopia, además, permite realizar el lavado articular y el desbridamiento en estos casos de OA (se usa fundamentalmente en codo y hombro).

Como se puede ver, son numerosos los fármacos y técnicas que permiten abordar actualmente los cuadros de osteoartritis, con porcentajes de éxito y mantenimiento de la calidad de vida muy superiores a los conseguidos en el pasado.

Y también, debido a la variedad de opciones terapéuticas, resulta necesario ordenar su uso y definir en qué momentos deben utilizarse.

En nuestro protocolo actual de tratamiento de la osteoartritis definimos los siguientes estadios:

- Evaluación articular clínica y mediante diagnóstico por imagen. Nos permite acotar el posible tratamiento inicial quirúrgico; o bien el inicio del resto de terapias.
- Tras el diagnóstico de artrosis y en caso de no requerir tratamiento quirúrgico, o tras el mismo, iniciamos un tratamiento con fármacos que controlen, modifiquen y ralenticen los procesos inflamatorios y degenerativos que tienen lugar en la articulación. En este estadio utilizamos pentosano polisulfato (fármacos DMOA) y anticuerpos monoclonales. También se añaden, cuando el dolor y la inflamación lo requieren, AINE.
- Desde el primer momento recomendamos la terapia rehabilitadora. Habitualmente se pretende que esta terapia sea el último cartucho en procesos avanzados de la enfermedad. Sin embargo, su eficacia es mucho mayor si se comienza en estadios más tempranos de la OA.
- En función de la evolución de la enfermedad, del control de síntomas y de la respuesta de cada paciente se añaden, de forma simultánea o progresiva, fármacos que han demostrado su eficacia sinérgica en el tratamiento multimodal de la artrosis: tramadol, gabapentina y amantadina.
- La utilización potencial de terapias con células madre o con plasma rico en factores de crecimiento vienen determinadas por la evaluación de cada caso particular.

Bibliografía:

- Budsberg Steven C et als. Evaluation of Pentosano Polysulfate Sodium in the Postoperative Recovery from Cranial Cruciate Injury in Dogs: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Veterinary surgery may 2007, 234-244
- Ghosh Peter. The pathobiology of osteoarthritis and the rationale for the use of pentosano polysulfate for its treatment. Seminars in arthritis and rheumatism vol 28, No4 (February) 1999, 211-267
- Hannon RL et als. Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. J.Small animal practice 2003 May;44(5):202-8
- Johnston Spencer A. et als. Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. Vet Clin Small anim 38 (2008) 1449-1470
- Sanderson RO et als. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. The veterinary record April 4 2009 164, 418-424
- Smith JG et als. A multicentre clinical study of the efficacy of sodium pentosano polysulfate and carprofen in canine osteoarthritis (osteoarthritis). Veterinärmedizin 2002, 123-130
- Suranji Wijekoon H.M. et als. Inhibitory effects of sodium pentosano polysulfate on formation and function of osteoclasts derived from canine bone marrow. BMC Veterinary research (2018) 14:152
- Tisha A.M. Harper. Conservative Management of hip dysplasia. Vet Clin Small Anim 47 (2017) 817-821



KARIZOO