

# Niveles plasmáticos de interleukina 1- $\beta$ , cortisol, 17- $\beta$ estradiol y ESG tras fangoterapia y fisioterapia en mujeres postmenopáusicas con artrosis

Marcos UNTURA FILHO, Daniel DE MICHELE,  
Marta GIACOMINO, Andrés BELDERRAIN

Departamento de Postgrado Facultad de Ciencias de la Salud.  
Universidad Nacional de Entre Ríos, Argentina  
3260 - Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina  
Correo electrónico: unturafilho@pocos-net.com.br

## RESUMEN

En este trabajo se evalúan veinte mujeres portadoras de osteoartritis de rodilla sometidas a fangoterapia localizada, sesiones de kinesiología con la técnica de Maitland y aplicación de láser de baja frecuencia. La evaluación clínica comprendió la realización de anamnesis rigurosa, estudios radiológicos de las rodillas afectadas, análisis de laboratorio seguido de evaluación kinesioterápica. Los niveles séricos iniciales y finales de interleukina 1- $\beta$ , cortisol, 17- $\beta$  estradiol y eritrosedimentación evidenciaron modificaciones cuantitativas que permiten inferir acción antiinflamatoria, así como una mejoría del ángulo de movimiento de la(s) rodilla(s) afectada(s), disminución del tiempo de ambulación para (15 metros lineares FWT50) y disminución del proceso algico según la Escala Visual Analógica de Dolor (EVA).

**Palabras Clave:** Fangoterapia, barro terapia, osteoartrosis, inflamación, kinesiología, peloide, barro.

Interleukin 1-  $\beta$ , cortisol, 17-  $\beta$  estradiol serum levels and ESG after mud therapy and physiotherapy in osteoarthritic postmenopausal women

## ABSTRACT

Twenty postmenopausal women with knee osteoarthritis were evaluated. These women underwent mud therapy, kinesiology (Maitland method), and low frequency laser. A precise clinical evaluation included a complete radiological study of the affected knee, lab studies and a kinesiotherapeutic study. Initial and final Interleukin 1- $\beta$ , cortisol, 17- $\beta$  estradiol serum levels and eritrosedimentation rate (ESR) were performed afterwards that demonstrated quantitative variations that suggest an anti-inflammatory response with a betterment of knee movement (with a greater angle), less time to walk a certain distance (15 linear meters FWT50) and reduced knee pain according to the Visual Analogical Pain Scale (EVA). Our findings confirm anti-inflammatory activity in osteoarthritic patients under treatment with local mud and physical therapy.

**Key words:** Fangotherapy, mud therapy, osteoarthritis, inflammation, kinesiology, peloid, mud.

## INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis se caracteriza por un desorden del balance normal entre degradación y síntesis de la matriz cartilaginosa, objetivando la destrucción, alteración del hueso subcondral y finalmente una reacción inflamatoria, responsable por la destrucción ósea y del cartílago. Aunque predomine la alteración del cartílago en la osteoartrosis, otras estructuras se encuentran acometidas por el proceso inflamatorio, a saber: hueso subcondral, ligamentos, cápsula articular, membrana sinovial, músculos periarticulares, meniscos y terminaciones nerviosas sensoriales<sup>1-2</sup>.

Estudios longitudinales sobre osteoartritis de manos revelan que su incidencia y progresión aumentan con la edad<sup>3-4</sup>.

Basado en datos estadísticos norteamericanos, se puede considerar que la prevalencia de alteraciones radiológicas sugestivas de osteoartritis en la población (adulta) general, independiente de la presencia o no de síntomas, oscila alrededor de 30% para manos, 21% para pies y 3% para rodillas y coxofemorales<sup>5</sup>.

Existe la evidencia de que la raza afroamericana con osteoartritis de rodillas o coxofemorales desarrollan la enfermedad de manera mas severa, agresiva, y frecuentemente, bilateral que individuos de raza blanca y<sup>6-7-8</sup>.

Diversos componentes colaboran con la patogénesis de la osteoartritis, entre ellos: el *turnover* del cartílago articular, la senescencia del condrocito, inflamación y la actuación de las citocinas, la destrucción de los componentes de la matriz extracelular (*aggrecans* y colágeno tipo II) por proteasis, acción del oxido nitroso, sinovitis, depósito de cristales y la alteración de la propiocepción<sup>9</sup>.

Clásicamente, la osteoartritis fue considerada una patología puramente degenerativa. Sin embargo, los últimos estudios evidenciaron el papel esencial de las citocinas en la patogénesis de las osteoartritis, visto que la destrucción del cartílago articular se debe principalmente al proceso inflamatorio local. Las citocinas que colaboran con la evolución de la flogosis articular son productos macrofágicos proinflamatorios (interleukina (IL)-2, IL-6, IL-8, IL-17 y IL-18) asociadas a otras sustancias mediadoras inflamatorias tal como las prostaglandinas y leucotrienos. El producto final es la liberación de enzimas proteolíticas que causan la destrucción de la matriz extracelular del cartílago articular<sup>10</sup>.

Numerosas proteínas solubles están implicadas en la patogénesis de la osteoartrosis por sus habilidades en degradar o inducir la reparación del cartílago articular. Estas proteínas incluyen las metaloproteínas de matriz y citocinas proinflamatorias, las cuales promueven la degradación cartilaginosa. La Interleukina 1 es una potente citokina proinflamatoria que desempeña una acción directa en la patogénesis de las osteoartrosis, induciendo los sinoviocitos y condrocitos para que sinteticen las metaloproteinasas de membrana, así como prostanoideos proinflamatorios. Además, la IL 1 suprime las tentativas de reparación del cartílago, inhibiendo la síntesis de colágeno tipo II y proteoglicanos, así como interfiriendo en la proliferación de los condrocitos mediada por el factor de crecimiento de transformación Beta (TGF Beta). La IL-1 también aumenta la

producción de óxido nítrico e induce a la apoptosis de los condrocitos. En condiciones normales, la actividad de la IL-1 es regulada por un antagonista endógeno de su receptor. Un exceso relativo de IL-1 y/o la deficiencia del antagonista de su receptor, pueden resultar en la destrucción del cartílago articular que es característica de la osteoartritis.

## OBJETIVOS

Este trabajo tiene como finalidad evaluar la respuesta clínica y de mediadores e indicadores de inflamación en mujeres post-menopáusicas afectadas de osteoartritis de rodilla(s) sometidas a sesiones de fangoterapia local seguida de kinesioterapia por la técnica de Maitland y aplicación de láser de baja frecuencia en la(s) articulación(es) osteoartrosica(s).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Fueron incluidas en el estudio 20 mujeres (16 de raza blanca y 4 de raza negra), con edades entre 58-76 años (edad media de 67,3 años), provenientes de consultorios externos y portadoras de osteoartritis de rodilla(s): 13 pacientes con osteoartritis femorotibial medial y patelar, 4 con artrosis femorotibial lateral y patelar, y 3 con osteoartritis femorotibial lateromedial.

La evaluación clínica inicial incluyó anamnesis y examen clínico general y articular, goniometría de la articulación artrosica, evaluación kinesioterápica, verificación del tiempo de caminata para 15 metros lineares (WFT50) y realización de la propuesta terapéutica. Los mismos parámetros fueron evaluados al final del tratamiento.

Fue extraída una muestra de sangre individual de cada paciente para determinación de Eritrosedimentación Globular, Cortisol Plasmático,  $17\beta$  Estradiol e Interleukina  $1\beta$ . La extracción sanguínea se efectuó en la primera y última sesión de fangoterapia y kinesioterapia.

La propuesta terapéutica comprendía 20 sesiones cuya secuencia diaria era la siguiente: primero, fangoterapia; segundo, láser local y tercero, kinesioterapia.

- 1. La fangoterapia** local promueve efectos locales de manera precoz, principalmente el aumento de temperatura local en el punto de aplicación, ocasionando vasodilatación e hiperemia local y por consiguiente, liberación de histamina y colinas<sup>11</sup>. Las acciones sistémicas se producen debido a varios mecanismos, entre ellos liberación de mediadores químicos, modificación de las hormonas de la inflamación, alteraciones de los fenómenos de oxidoreducción<sup>12</sup>.

El fango (componente sólido) utilizado en el tratamiento tiene composición definida (Tabla 1), caracterizado como arcilla (Escala Granulomé-

trica de Wentworth <0,004 MM). El componente líquido utilizado fue agua sulfurada hipertermal de la Fuente Pedro Botelho (Termas Antonio Carlos – Poços de Caldas, Brasil detallado en la Tabla 2).

Aluminio	7,68 %
Estaño	2,62 %
Hierro	13,1 %
Magnesio	0,59 %
Azufre	0,16 %
Manganeso	0,06 %
Potasio	0,19 %
Sílice	20,37 %
Antimonio	<0,32 mg/Kg
Arsénico	<0,053 mg/Kg
Cadmio	2,57 mg/Kg
Calcio	170 mg/Kg
Plomo	<0,042 mg/Kg
Cobalto	16,54 mg/Kg
Cobre	21,73 mg/Kg
Cromo	59,71 mg/Kg
Molibdeno	<0,08 mg/Kg
Níquel	191,96 mg/Kg
Plata	<0,007 mg/Kg
Zinc	153,29 mg/Kg
Sodio	153,78 mg/Kg

**Tabla 1: Composición mineral – componente sólido**

Temperatura	43,8° C
pH	8,40
Sodio (Na+)	202 mg/L
Potasio (K+)	6,7 mg/L
Calcio (Ca++)	0,02 mg/L
Magnesio (Mg++)	0,06 mg/L
Cloruro (Cl-)	3,0 mg/L
Bicarbonato (HCO3-)	185 mg/L
Carbonato (CO3=)	123 mg/L
Nitratos (NO3-)	0,0 mg/L
Fluoruro (F-)	28,1 mg/L
Sulfato (SO4=)	49,0 mg/L
Silicato (SiO3=)	40,6 mg/L

**Tabla 2: Composición físico-química - Fuente Pedro Botelho  
Termas Antonio Carlos (Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil)**

La mezcla de los componentes se realizó en recipiente de acero inoxidable al cual se añadió agua sulfurada para reposo y maduración, que se dió en un período de 20 a 24 semanas, acrecentando semanalmente el sobrenadante líquido.

La preparación del material para su aplicación comenzó con el calentamiento de aproximadamente 500 gramos de fango en baño María a temperatura de 39,5° - 41,5° C, posteriormente era aplicado en una capa gruesa sobre la rodilla afectada y envuelto en papel film para retención del calor. El tiempo de permanencia era de aproximadamente de 30 a 35 minutos.

**2- Láser local:** se realizaron sesiones de láser (baja frecuencia) cuyos efectos bioquímicos estimuladores de la liberación de histamina y serotonina, disminución de la síntesis de prostaglandinas locales y normalización del potencial de membrana (bomba de sodio y potasio), contribuyen a la disminución del proceso inflamatorio local.

### **3- kinesioterapia:**

**a)** Técnica de Maitland, terapia por contacto manual, que estimula los receptores cutáneos, músculos e articulaciones, y con auxilio de impulsos aferentes llegan a la medula espinal y centros cerebrales superiores para producir una respuesta analgésica y una mejoría de la movilidad articular.

**b)** Entrenamiento funcional de la marcha, que tiene por objetivo una mejor optimización de las fases de la misma y como consecuencia directa una mejor descarga de peso, disminuyendo la sobrecarga sobre las articulaciones.

## **RESULTADOS**

Al término de la vigésima sesión se evalúan las 20 pacientes desde el punto de vista clínico, de las determinaciones analíticas y kinesioterápico.

Clínicamente observamos una mejoría considerable relatada por las pacientes y comprobada a través de la escala Visual Analógica de Dolor (EVA) que presentó una disminución de aproximadamente 43% de su *score* inicial. El tiempo de caminata para 15 metros lineares, que inicialmente fue de 14 a 23 segundos, al final del tratamiento se posicionó entre 10 a 16 segundos, registrándose mejorías en el ángulo de movimiento articular.

Las modificaciones detectadas en la eritrosedimentación en el estudio oscilaron entre 26,5 y 16,3 de los valores promedios iniciales y finales y son detallados en la Tabla 3.

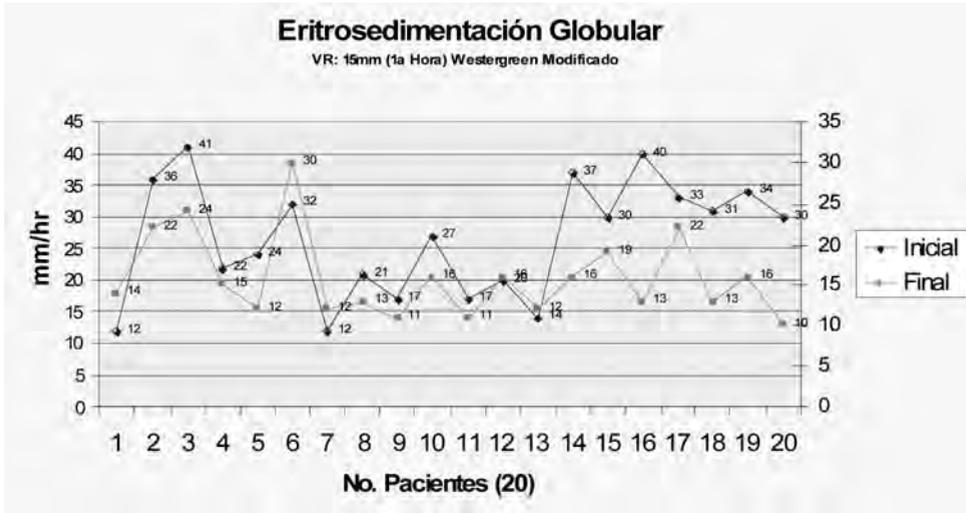


Tabla 3: Eritrosedimentación Globular

En el presente estudio la toma de muestras de sangre para dosar el 17-β Estradiol Plasmático se realizó a (08.00 AM). Se comprobó que la terapia realizada (fangoterapia / laser / kinesioterapia) sea por actividad local o sistémica, contribuyó al incremento de las tasas de estrógeno plasmático circulante (Tabla 4).

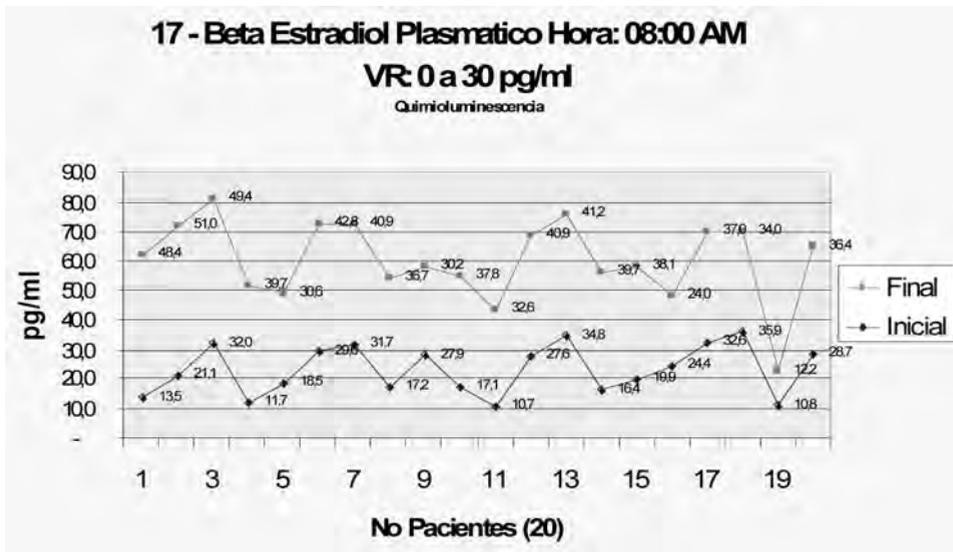


Tabla 4: 17 β Estradiol Plasmático

El aumento de las tasas de cortisol plasmático se verifica en los resultados analíticos finales del presente estudio (Tabla 5).

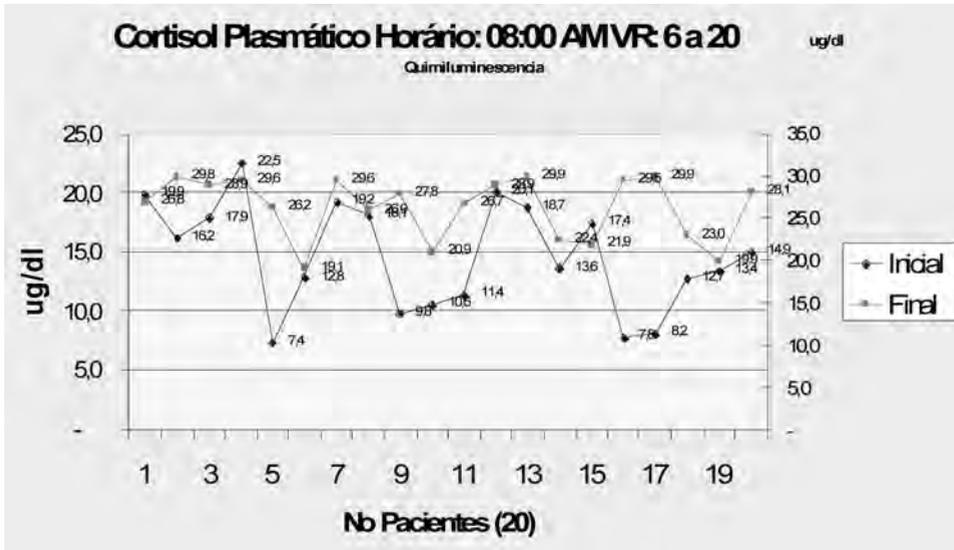


Tabla 5: Cortisol Plasmático

En nuestra serie, los niveles plasmáticos de IL-1  $\beta$ , mostraron un descenso promedio del 54,65 % en las 10 pacientes postmenopáusicas en las cuales se realizó la determinación al inicio y al final del estudio (Tabla 6).

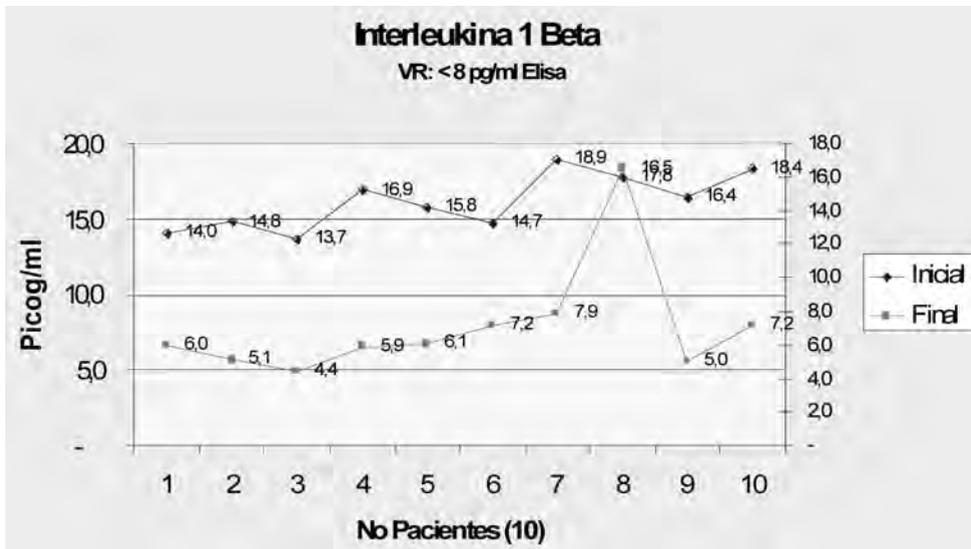


Tabla 6: Interleukina 1  $\beta$

## DISCUSIÓN - CONCLUSIONES

La osteoartritis es una de las enfermedades articulares de mayor prevalencia, principalmente en individuos de edad. Se caracteriza por una degeneración progresiva de las articulaciones, promoviendo dolor y disfunción. Durante décadas, la fisiopatología de la osteoartritis permaneció oscura, siendo constantemente considerada como resultado de un simple desgaste articular. En las últimas décadas progresos considerables contribuyeron a una mejor comprensión de su fisiopatología, aunque factores desencadenantes del inicio de la agresión articular aun no se encuentren totalmente esclarecidos.

Innumerables estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que las citocinas, principalmente la Interleukina 1-  $\beta$  (IL-1), son las responsables por la promoción de estos eventos, donde se asocia la síntesis de otros factores catabólicos, incluyendo las metaloproteasas y el óxido nítrico. Debido a su papel central en la fisiopatología de la osteoartritis, la inhibición de las citocinas, principalmente la IL-1-  $\beta$ , es un abordaje reciente y atrayente de tratamiento.

Considerando los análisis de laboratorio realizados, al inicio y final del tratamiento, la evaluación de la Eritrosedimentación Globular (ESG), que es una determinación cuantitativa para inflamación y dependiente de la producción de fibrinógeno hepático, constituye un recurso valioso e indispensable en varias patologías, no solo por contribuir para el diagnóstico de procesos inflamatorios, neoplásicos e infecciosos –especialmente en las artropatías inflamatorias– y especialmente para auxiliar en la verificación y presencia de actividad inflamatoria. Sin embargo, no es un método específico y sufre innúmeros factores de variabilidad cuando es realizada en pacientes con edad superior a 60 años.

Por otra parte, se sabe que la influencia de los estrógenos en el desarrollo de la Osteoartritis puede ser atribuida a efectos directamente en el cartílago, otras estructuras articulares y sobre el hueso. De acuerdo con estudios de observación, la reposición estrogénica en la postmenopausia puede proteger contra la osteoartritis de rodilla. En el estudio SOF, transversal realizado en mujeres caucásicas con edad promedio de 65 años<sup>13</sup>, el uso de estrógeno presentó efecto protector contra la osteoartritis de cuádril (cadera). Estos datos están de acuerdo con los obtenidos por Wluka y cols. que, en estudio transversal a través de resonancia nuclear magnética, concluyeron que el volumen de cartílago fue mayor en usuarias de estrógenos que en mujeres que no se sometían a reposición estrogénica<sup>14</sup>.

Estudios de análisis de factores de riesgo sistémico para osteoartritis sugieren que existe una relación inversa entre osteoartritis y osteoporosis<sup>15-16</sup> y si consideramos que la mejoría de la calidad del hueso subcondral constituye un criterio de protección para la osteoartritis de rodilla, se concluye que la fangoterapia se torna una terapia fundamental en las patologías articulares inflamatorias/degenerativas.

El cortisol es un glucocorticóide segregado en condiciones fisiológicas por la corteza suprarrenal (adrenal) en cantidad que oscila de 6 a 30 mg/día y es evi-

dente su acción antiinflamatoria y antirreumática. El cortisol u sus análogos tienen la capacidad de bloquear o suprimir el desarrollo de calor, eritema, edema y sensibilidad local<sup>17</sup>. A nivel microscópico, inhiben no solo las primeras manifestaciones del proceso inflamatorio (edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos hacia el área inflamada y actividad fagocitaria) y también las manifestaciones posteriores (proliferación de capilares y fibroblastos, depósito de colágeno y posteriormente, la cicatrización. El aumento de las tasas de cortisol plasmático verificadas en los resultados analíticos finales del presente estudio indican que el estímulo ocasionado por la presente propuesta terapéutica, sea de manera local o refleja, puede estimular el eje hipotálamo–hipófisis– suprarrenal a producir esteroides antiinflamatorios (cortisol), contribuyendo de esta manera para cesar el proceso flogístico

El presente estudio evidencia que se hallan disponibles a bajo costo otras modalidades terapéuticas no farmacológicas para la atención del paciente afectado de osteoartritis, además de las estrategias farmacológicas convencionales.

Nuestros hallazgos sostienen la posibilidad de establecer la fangoterapia, kinesioterapia y láser de baja frecuencia como tratamientos complementarios de la osteoartritis de rodilla, ya que hemos confirmado en nuestra serie actividad antiinflamatoria tras la utilización en secuencia de estos recursos.

Resta mas investigación para asociar los hallazgos a la evolución de las dimensiones de la movilidad del recorrido articular de rodillas afectadas de osteoartritis, sometidas a fangoterapia, kinesioterapia y láser, a través de técnicas de condrometría y/o resonancia magnética, seguido de la evolución y comportamiento de las interleukinas como sustancias proinflamatorias e inductoras del proceso artrósico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Jordan JM , Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers MF et al. Systemic risk factors of osteoarthritis. In: Felson DT, conference chair. Osteoarthritis:new insights. Part.1: The disease and its risk factors. Ann Intern Med 2000; 133:637-9.
- 2 Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. Ann Rheum Dis 2006;65:1261-4
- 3 Plato CC, Norris AH. Osteoarthritis of the hand: longitudinal studies. Am J Epidemiol 1979; 110(6):740-6.
- 4 Sowers M, Zobel D, Weissfeld L, Hawthorne VM, Carman W. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty year followup of incident cases. Arthritis Rheum 1991; 34(1):36-42.
- 5 Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis Rheum 1998; 41(8): 1343-55
- 6 Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. Ann Rheum Dis 2006;65:1261-4.

- 7 Jordan JM, Linder GF, Renner JB, Fryer JG. The impact of arthritis in rural South: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res* 1996; 9:483-91.
- 8 Anderson JJ; Felson DT. Factors associated with the osteoarthritis of knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988 Jul;128(1):179-89.
- 9 Wolheim FA, Pathogenesis of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*. 3 ed. Spain: Mosby,2003; 166:1801-15.
- 10 Loeser RF. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanism, inflammatory mediators, and aging collide. *Arthritis Rheum* 2006;54:1357-60.
- 11 San Martín J. Peloides en general. Características físicas, efectos biológicos e indicaciones terapéuticas. En: Armijo M, San Martín J, editores. *Curas Balnearias y Climáticas. Talasoterapia y Helioterapia*. Madrid: Universidad Complutense, 1994: 315-325.
- 12 De Michele D, Untura M, Giacomino M, Belderráin A. Efectos sistémicos de los fangos. Revisión de la literatura de los últimos 10 años. *An Hidrol Med* 2006, 1: 135-42
- 13 Wluka AE, Davis SR, Balley M, Stuckey SL, Cicuttini FM. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(4): 332-336.
- 14 Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 565-568.
- 15 Jordan JM , Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers MF et al. Systemic risk factors of osteoarthritis. In: Felson DT, conference chair. *Osteoarthritis:new insights. Part.1: The disease and its risk factors*. *Ann Intern Med* 2000; 133:637-9.
- 16 Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman PW et al. Association of estrogen replacement therapy whit the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *Arch Intern med* 1996; 156: 2073-80.
- 17 Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 1987. Volume 1. 963-964.