

Efecto de *Maytenus krukovii* "chuchuhuasi" en el tratamiento de osteoartrosis leve-moderada. Ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo

Moisés Mendocilla-Risco¹, Amelia Villar-López², Martha Villar-López³, Korey Muñoz-Ganoza², José Fernández-Sosaya⁴, Magnoli Tirado-Vidal², Mario Rojas-Pretel², Rafael Mendives-Sajami²

Información del artículo

Historia del artículo

Recibido: 30/11/2016
Aprobado: 15/03/2017

Autor corresponsal

Moisés Mendocilla Risco
Jr. Domingo Cueto 120. Jesús María. Lima-Perú.
+51-1-2656000. Anexo 2439
moises.mendocilla@essalud.gob.pe

Financiamiento

Autofinanciado

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Citar como

Mendocilla-Risco M, Villar-López A, Villar-López M, Muñoz-Ganoza K, Fernández-Sosaya J, Tirado-Vidal M, et al. Efecto de *Maytenus krukovii* "chuchuhuasi" en el tratamiento de osteoartrosis leve-moderada. ensayo clínico aleatorizado doble-ciego, controlado con placebo. Rev Peru Med Integrativa.2017;2(1):21-9.

Resumen

Objetivo. Evaluar la seguridad y eficacia de *Maytenus krukovii* "chuchuhuasi" a diferentes dosis, en pacientes con osteoartrosis leve-moderada. **Materiales y métodos.** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego. Se incluyeron a 50 pacientes con osteoartrosis leve-moderada (clasificación de Kellgren-Lawrence) por cuatro semanas; distribuidos aleatoriamente en tres grupos: I (40 mg/kg/día de *M. Krukovii*); II (80 mg/kg/día de *M. Krukovii*) y III (15 g/día de *Daucus carota* como placebo). Se determinó en sangre: alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), depuración de creatinina, hematocrito, tiempo de protrombina, velocidad de sedimentación y recuento leucocitario. Se evaluó la función, dolor y recorrido articular mediante el test de WOMAC antes y después de la intervención. **Resultados.** En el grupo II se encontró una disminución estadísticamente significativa de los valores de ALT, tiempo de protrombina y velocidad de sedimentación. El tiempo de protrombina ($p=0,012$) y la velocidad de sedimentación entre el grupo II y el grupo placebo fueron diferentes ($p=0,003$). El dolor referido fue estadísticamente distinto entre ambos grupos de estudio en comparación con el placebo ($p=0,001$; diferencia de medias: $1,3\pm 0,89$ en ambos casos). En el caso de la capacidad funcional, solo se encontró diferencia significativa entre el grupo II y el placebo ($p=0,001$, diferencia de medias: $2,1\pm 1,0$). El recorrido articular de rodilla fue diferente entre el grupo I y el grupo III ($p=0,004$). **Conclusión.** El uso de *M. krukovii* "chuchuhuasi" a dosis de 40 y 80 mg/kg p.c. por día, mostró disminuir el dolor referido y mejorar la capacidad funcional en pacientes con diagnóstico de osteoartrosis leve a moderada.

Palabras clave: *Maytenus*; Osteoartritis; Ensayo Clínico; Tolerancia a medicamentos (Fuente DeCS)

Safety and efficacy of *Maytenus krukovii* "Chuchuhuasi" decoction in mild to moderate osteoarthritis. A 4-week randomized double-blind placebo-controlled clinical trial

Abstract

Objective. To evaluate security and efficacy of *Maytenus krukovii* "chuchuhuasi" in different doses in patients who had mild-moderate osteoarthritis. **Materials and Methods.** Randomized Clinical Trial. Fifty patients with mild-moderate osteoarthritis (Kellgren-Lawrence classification) were included in a 4-week follow-up. They were distributed in three groups: I (40mg/kg/day of *M. Krukovii*); II (80 mg/kg/day of *M. Krukovii*) y III (15 g/day of *Daucus carota*, which acted like placebo). Alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase, creatinine depuration, hematocrit, prothrombin time, velocity of sedimentation and leukocyte count (WBC) were measured. The articular function, pain and joint path were evaluated using WOMAC questionnaire before and after intervention. **Results.** A significant diminution of ALT, prothrombin time and velocity of sedimentation values (before and after intervention) was found in group II. Prothrombin time ($p=0.012$) and velocity of sedimentation ($p=0.003$) were statically different between group II and placebo group. The referred pain was statically different between both experimental groups and placebo group ($p=0.001$; mean difference: 1.3 ± 0.89 in both groups). We only found significant differences on functional capacity between group II and placebo ($p=0.001$, mean difference: 2.1 ± 1.0) and about joint path, between group I and group III ($p=0.004$). **Conclusion.** The use of *M. krukovii* "Chuchuhuasi" in doses of 40 and 80mg/kg p.c. per day, showed a decrease in referred pain and improvement of functional capacity in patients who had mild-moderate osteoarthritis.

Keywords: *Maytenus*; Osteoarthritis; Clinical Trial; Drug Tolerance (Source: MeSH).

¹ Centro de Investigación Clínica de Medicina Complementaria. Gerencia de Medicina Complementaria. Seguro Social de Salud (EsSalud). Lima-Perú.

² Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo (UNT). Trujillo-Perú.

³ Gerencia de Medicina Complementaria. Seguro Social de Salud (EsSalud). Lima-Perú.

⁴ Centro de Atención de Medicina Complementaria. Seguro Social de Salud (EsSalud). Trujillo-Perú.

Introducción

Las enfermedades osteoarticulares: espondiloartrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, y osteoartritis, afectan a más del 68% de la población mayor de 65 años y son causas importantes de dolor crónico e incapacidad física^(1,3). La osteoartritis (OA) de rodilla y cadera, en ancianos, es una de las principales causas de incapacidad crónica y años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en los países desarrollados; por ende, constituye en un problema socioeconómico y de salud pública muy importante⁽⁴⁾.

Se estima que la prevalencia de OA en manos, cadera y rodillas se incrementó de 21 millones de adultos en Estados Unidos en el año 1995 a 27 millones solo en una década⁽⁴⁾. En España, se reportaron incidencias de 6,5; 2,1 y 2,4 por cada 1000 personas-años para OA de rodilla, cadera y mano respectivamente⁽⁵⁾. En el caso de México, es la enfermedad reumatológica más frecuente con una prevalencia estimada de 10,5% (IC 95% 10,1–10,9)⁽⁶⁾.

En Perú, las artrosis representan la segunda causa de años de vida saludable perdidos (AVISA) en personas de 45-59 años con una tasa de 18,7 AVISA por mil⁽⁷⁾. Sin embargo, en el caso de los asegurados al Seguro Social de Salud (EsSalud), esta enfermedad representa la mayor carga de enfermedad (175 457 AVISA, 98,3% de ellos, son años de vida perdidos por discapacidad)⁽⁸⁾.

Los principales factores asociados a un mayor riesgo para la aparición y progreso de la OA son la edad, sexo femenino, raza afroamericana, factores genéticos, incluyendo cartilago defectivo y articulaciones malformadas, traumatismo articular a repetición, entre otros^(9,11). Sin embargo, la mayoría de revisiones coincide en que el factor más importante es la edad^(1,12).

Además, se ha mostrado que la discapacidad y el dolor causados por la OA están asociados a la edad, fuerza muscular y rango articular disminuidos, y a ciertas conductas para afrontar dificultades (altos niveles de reposo, conductas de retiro, creencias de “evitar miedos” y bajos niveles de alegría)⁽¹³⁾. Sin embargo, también se ha demostrado que el tratamiento temprano puede ayudar a mejorar estos síntomas en, por lo menos, uno de tres pacientes⁽¹²⁾.

Para empezar el tratamiento de un paciente con OA la evaluación clínica es fundamental iniciando con una detallada historia clínica del dolor valorando intensidad, localización, calidad, duración y evolución, momento

de aparición (incluyendo frecuencia de las remisiones y el grado de fluctuaciones), factores que lo exacerbaban y alivian (destacando los estados psicológicos y los síntomas vegetativos)^(14,15). Sin embargo, las estrategias farmacológicas actuales no previenen, retardan o revierten la progresión de enfermedad, además que deben ser usadas racionalmente para evitar efectos adversos gastrointestinales⁽¹⁶⁾.

Por ello, es necesario emprender la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, seguras y eficaces. En este sentido, las plantas medicinales se constituyen en una importante alternativa terapéutica, pero, es necesario realizar estudios clínicos que nos demuestren la seguridad y eficacia atribuida por la medicina tradicional⁽¹⁷⁾.

Maytenus krukovii “chuchuhuasi”, es un árbol de la familia Celastraceae, que crece en la Amazonía de Perú, Ecuador y Colombia. De manera tradicional se usa para el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoidea, tumores, diarrea, hemorroides, irregularidades menstruales, dolor e inflamación⁽¹⁸⁾.

Estudios preclínicos han mostrado que la *Maytenus krukovii* presenta leve toxicidad ($DL_{50}=1710\pm 211$ mg/kg)⁽¹⁹⁾, tiene un buen efecto hipotensor⁽²⁰⁾, antibiótico⁽²¹⁾ y analgésico, probablemente mediado por receptores opioides^(19,22). Así mismo, se ha encontrado que los extractos derivados de esta especie tienen efectos antiinflamatorios, probablemente debido a sus componentes, entre los que destacan los terpenos y alcaloides como: 6-benzoil-6-deacetilmayteína, catequintaninos, maytansina, mayteína, maytenina^(23,24). Estos compuestos inhiben los efectos de la prostaglandina E2 (PGE2) en macrófagos estimulados con endotoxinas bacterianas, y reducen la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y IL-1 β ⁽²⁵⁾.

Por ello, el objetivo del presente estudio es evaluar la seguridad y eficacia del decocto de *Maytenus krukovii* “chuchuhuasi” en dosis de 40 y 80 mg/kg p.c. por día, en pacientes con osteoartritis leve-moderada.

Materiales y métodos

Participantes

El presente estudio fue realizado en el Centro de Atención de Medicina Complementaria (CAMEC) entre los años 2000-2001 en la ciudad de Trujillo, con pacientes derivados del Programa de Osteoartritis de los centros asistenciales de EsSalud: Hospital IV “Víctor Lazarte

Echegaray”, Hospital I “Florencia de Mora” y “Albrecht”; Policlínico “La Esperanza”, “Moche” y “El Porvenir”. La selección de pacientes con diagnóstico de osteoartritis se realizó de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology ⁽²⁶⁾.

Se incluyeron a 50 pacientes de ambos sexos con edades entre 40 y 70 años y diagnóstico de osteoartritis grado II (leve) o grado III (moderada), de acuerdo a la clasificación de Kellgren-Lawrence ^(27,28); con problemas de movimiento en articulaciones medibles ubicado en rodillas, codos y muñecas, que seguían tratamiento solamente con AINE vía oral y que voluntariamente hayan aceptado participar en el estudio y con consentimiento informado.

Se excluyeron a aquellos sujetos con osteoartritis Grado I (OA dudosa) y Grado IV (OA severa); CON problemas de movimiento en cadera y columna; con comorbilidades como artropatías inflamatorias, hiperuricemia u otras que impliquen un uso crónico de otros fármacos; que sean candidatos a cirugía en el futuro cercano, con hipersensibilidad a AINE, o pruebas de función renal o hepáticas alteradas. También se excluyeron a quienes que no comprendieron el procedimiento de estudio, o personas con incapacidad legal o mental.

Intervención

La intervención fue llevada a cabo por investigadores de la Universidad Nacional de Trujillo y del Seguro Social de Salud - EsSalud, por cuatro semanas. Se usó el decocto de la corteza desecada, triturada y pulverizada de *Maytenus krukovii* “chuchuhuasi” (donado por el Instituto Peruano de Investigación Fitoterápica Andina- IPIFA y certificado por el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos). La corteza de la planta fue procesada en los laboratorios de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, se pesó y preparó bolsitas filtrantes con 5 g de corteza, a partir de las cuales obtuvo presentaciones de 15 y 30 g (3 y 6 filtrantes, respectivamente, en bolsas de polietileno de 9x19 cm). Finalmente, se envasaron siete de los paquetes anteriores en bolsas de polietileno de 17 x 30 cm, debidamente sellados y rotulados. Como placebo se utilizó bolsitas filtrantes de 5 g (peso neto) de pulpa rallada, deshidratada y pulverizada de *Daucus carota*, zanahoria.

Los participantes fueron distribuidos mediante el uso de una tabla de números aleatorios, en tres grupos: Grupo I (20 pacientes) y Grupo II (20 pacientes) quienes recibieron *Maytenus krukovii* a la dosis de 40 y 80 mg/kg p.c (obtenidas a partir de las presentaciones antes mencionadas en 1 L de agua, dividido en tres tomas) y el Grupo III (10 pacientes) que

recibió una dosis de 15 g/día de *Daucus carota* (placebo). Las variables sexo y edad fueron controladas previamente a la aleatorización; así, se distribuyeron 10 mujeres por grupo experimental y cinco en el grupo control. En el caso de la edad, se adoptó la estrategia de distribuir a los sujetos en subgrupos de décadas de edad (40-49 años, de 50-59 años y de 60-70 años) y considerar un rango de ± 5 años para la asignación, respetando la proporcionalidad de los grupos (p ejm: a un paciente de 42 años en el grupo I le corresponde un paciente de 42 ± 5 años en el grupo II e igualmente para el grupo III).

Se realizó un proceso de enmascaramiento de tal forma que una persona ajena al grupo de investigación proporcionó las diferentes bolsas filtrantes a cada uno de los pacientes sin distinción de grupos para la preparación extemporánea del decocto a fin de que los investigadores y pacientes ignoraran el grupo de estudio.

Medidas de resultados

Para evaluar la seguridad se midieron, antes y después de la intervención, parámetros bioquímicos: alaninoaminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA), depuración de creatinina, y parámetros hematológicos: hematocrito, tiempo de protrombina, velocidad de sedimentación y recuento leucocitario. Todos estos procedimientos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Anatomía y Patología Clínica del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray.

Para determinar la eficacia del tratamiento se midió el recorrido articular con la ayuda de un goniómetro en las articulaciones afectadas, valorando la flexión y/o extensión. Para evaluar el dolor y la capacidad funcional, los pacientes respondieron a la prueba de de Western Ontario and McMaster Universities “WOMAC”, el cual nos permite cuantificar lo referido por el propio paciente, en una escala del 0 al 10 antes y después del tratamiento.

Análisis estadístico

La base de datos fue elaborada en el programa Microsoft Excel 2013 [®] y el análisis estadístico realizado en STATA v. 13.0 [®]. Para evaluar las diferencias entre los grupos se usó, para variables cualitativas, la prueba exacta de Fisher y para variables cuantitativas, la prueba de análisis de varianza (ANOVA) con prueba *post-hoc* de Dunnett; o la prueba de Kruskal-Wallis. Las diferencias antes y después de la intervención fueron determinadas mediante la prueba t de Student para datos pareados o la prueba de Wilcoxon. Se consideró significativo un $p < 0,05$ y se trabajó con un nivel de confianza del 95%.

Aspectos éticos

Este estudio fue realizado entre los años 2000 a 2001 y cumplió los estándares nacionales e internacionales vigentes de esa época. En cuanto a la normatividad nacional específica en la materia se encontraba vigente la RM 0212-81-SA/DVM -aprobada el 14 de diciembre de 1981, -con el nombre de Normas para el Uso de Drogas en Ensayos Clínicos, en este dispositivo legal se señala expresamente que las investigaciones se realicen en el marco de las normas internacionales de ética en investigación como el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki. Expresamente, este dispositivo solo regulaba la investigación clínica con medicamentos y los patrocinados por la industria farmacéutica. En esos años la autoridad que se encargaba de evaluar los ensayos clínicos estaba a cargo de la Dirección de Salud de las Personas – órgano de línea del Ministerio de Salud – mediante Decreto Supremo 002-002-92-SA. En el año 1997 se aprueba la Ley General de Salud 26842, y en su artículo 15.º inciso d, señala: *Toda persona humana tiene derecho a no ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos o tratamientos sin ser debidamente informados sobre la condición experimental de estos, de los riesgos que corre y sin que medie previamente consentimiento escrito o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere o si estuviere impedido de hacerlo.*

Asimismo, en el artículo 28.º se indica: *La investigación experimental con personas debe ceñirse a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.* En cuanto a las declaraciones internacionales, la Declaración de Helsinki vigente, cuando se desarrolló el estudio, fue la versión de Sudáfrica, octubre 1996; y la de CIOMS 1992, cuyo eje de discusión se encontraba en el proceso de consentimiento informado y en la evaluación por un comité de ética en investigación. Este estudio cumple con estos dos parámetros.

La discusión ética con respecto al uso de placebo, la investigación en poblaciones vulnerables y el riesgo/beneficio de la investigación clínica son parte del quehacer de estos últimos 10 años. Nuestro estudio se trataría de una investigación clínica de bajo riesgo ya que se utiliza un recurso natural (bolsas filtrantes de decocto de la corteza desecada, triturada y pulverizada de *Maytenus krukovii* “chuchuhuasi”) de uso tradicional y usado de generación en generación con baja probabilidad de eventos adversos serios y utilizado en pacientes con osteoartritis leve a moderado y que no tienen complicaciones sistémicas. Asimismo, el uso de placebo en este caso se justifica

éticamente ya que en ningún momento hemos dejado sin tratamiento a ningún paciente ya que todos continuaban con el tratamiento estándar (AINE) de la patología de fondo.

Resultados

Se evaluaron a 50 individuos, 25 mujeres y 25 varones, distribuidos equitativamente en los tres grupos de estudio. Se evidenció una pérdida en el seguimiento del grupo I. Con respecto a los tipos de osteoartritis, la de rodilla fue encontrada en 35 sujetos (70%), seguida de la de hombro en 22 sujetos (44%). Asimismo, se encontró poliartrosis (afectación de dos o más articulaciones) en 22 personas. En relación a los parámetros de laboratorio, solo se encontró diferencia significativa entre grupos en la velocidad de sedimentación y en el recuento de monocitos ($\times 10^3$) (Tabla 1).

Del mismo modo, al realizar la comparación basal del recorrido articular, no se encontraron diferencias significativas en ninguna articulación al comparar los grupos experimentales con el grupo placebo.

Después de la intervención de cuatro semanas, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras de monocitos (disminución) y neutrófilos segmentados (aumento), en ambos grupos intervenidos con *Maytenus krukovii*. Mientras que en el grupo placebo, solo se encontró diferencia significativa en el número de linfocitos. Además, en el grupo II se encontró una disminución estadísticamente significativa de los valores de ALT, tiempo de protrombina y velocidad de sedimentación. No se encontraron eventos adversos o efectos colaterales importantes en los grupos de estudio. En el caso de la capacidad funcional y el dolor referido mediante el cuestionario WOMAC, se encontró diferencia significativa en los tres grupos de estudio (Tabla 2).

Al realizar las comparaciones entre grupos, no se encontraron diferencias significativas en los valores de exámenes de laboratorio, a excepción del tiempo de protrombina ($p=0,012$) y la velocidad de sedimentación entre el grupo II y el grupo placebo ($p=0,003$).

En cuanto al dolor referido, se encontró diferencias significativas entre grupos ($p<0,001$). Cuando se efectuó la comparación por pares con la prueba de Dunnett se encontró diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en comparación con el placebo ($p=0,001$; diferencia de medias: $1,3\pm 0,89$ en ambos casos). En

Tabla 1. Características clínicas por grupo de estudio antes de la intervención

Número de articulaciones afectadas (n, %)	Grupo I (n=19)	Grupo II (n=20)	Grupo III (n=10)	valor p
1	11 (55,0)	10 (50,0)	6 (60,0)	0,784
2	8 (45,0)	10 (50,0)	4 (40,0)	
Articulaciones afectadas (n, %)				
Rodilla	13(68,4)	14 (70,0)	8 (80,0)	0,792
Hombro	10 (52,6)	8 (40,0)	3 (30,0)	0,377
Codo	4 (21,1)	6 (30,0)	2 (20,0)	0,762
Muñeca	0 (0,0)	2 (10,0)	1 (10,0)	0,408
Exámenes de laboratorio				
ALT (UI/L)	27,6± 12,9	29,9± 9,6	19± 5,9	0,093
Fosfatasa alcalina (UI/L)	117,5± 45,5	139,7± 74,5	106,1± 31,7	0,269
Depuración de creatinina (mL/min)	92,3± 54,8	77,0± 26,4	88,4± 37,7	0,504
Hematocrito (%)	37,2± 3,4	36,2± 4,3	34,9± 3,3	0,288
Tiempo de protrombina (s)	12,3± 1,1	13,2± 1,7	12,5± 1,8	0,229 (*)
Velocidad de sedimentación (mm/h)	23,8± 13,1	39,1± 17,0	20,0± 8,6	<0,001
Linfocitos (%)	30,7± 8,3	33,5± 8,8	35,9± 6,5	0,265
Monocitos (%)	5,1± 2,5	5,5± 2,3	3,4± 2,1	0,079(*)
Segmentados (%)	61,2± 10,1	58,7± 8,2	58,5± 6,7	0,629
WOMAC				
Dolor referido (cm)	4,2± 1,2	4,2± 1,2	5,0± 1,3	0,261
Capacidad funcional (cm)	4,6± 1,6	5,5± 2,1	4,9± 1,6	0,326

(*) Prueba de Kruskal-Wallis por ser variables sin distribución normal.

el caso de la capacidad funcional, solo se encontró diferencia significativa entre el grupo II y el placebo ($p=0,001$, diferencia de medias: $2,1\pm 1,0$) (Gráfico 1).

Finalmente, la evaluación del recorrido articular mostró diferencias significativas en ambos grupos experimentales, a diferencia del placebo donde no hubo

Tabla 2. Comparación de resultados de exámenes de laboratorio y cuestionario WOMAC antes y después de la intervención

Características de estudio	Grupo I (n=19)			Grupo II (n=20)			Grupo III (n=10)		
	Basal	Cuatro semanas	valor p	Basal	Cuatro semanas	valor p	Basal	Cuatro semanas	valor p
Exámenes de laboratorio									
ALT (UI/L)	27,6± 12,9	23,3± 8,2	0,061	29,9± 9,6	22,6± 7,7	0,034 ^(*)	19± 5,9	19,5± 6,9	0,412
Fosfatasa alcalina (UI/L)	117,5± 45,5	105,9± 32,5	0,065	139,7± 74,5	119,8± 47,7	0,061	106,1± 31,7	101,9± 26,2	0,347
Depuración de creatinina (mL/min)	92,3± 54,8	83,3± 32,4	0,356	77,0± 26,4	84,7± 20,3	0,112	88,4± 37,7	80,9± 34,9	0,275
Hematocrito (%)	37,2± 3,4	36,5± 3,1	0,232	36,2± 4,3	35,7± 2,7	0,421	34,9± 3,3	34,6± 2,3	0,805
Tiempo de protrombina (s) ^(*)	12,3± 1,1	12,3± 3,8	0,545	13,2± 1,7	12,1± 1,2	0,016 ^(*)	12,5± 1,8	10,9± 1,3	0,005 ^(*)
Velocidad de sedimentación (mm/s)	23,8± 13,1	23,8± 10,9	1,000	39,1± 17,0	28,4± 17,0	0,000 ^(*)	20,0± 8,6	15,6± 10,9	0,341
Linfocitos (%)	30,7± 8,3	27,9± 8,2	0,138	33,5± 8,8	28,7± 8,9	0,112	35,9± 6,5	30,0± 6,5	0,051
Monocitos (%) ^(*)	5,1± 2,5	2,8± 1,8	0,005 ^(*)	5,5± 2,3	2,5± 1,5	0,001 ^(*)	3,4± 2,1	3,1± 1,4	0,714
Segmentados (%)	61,2± 10,1	67,6± 8,3	0,039 ^(*)	58,7± 8,2	66,5± 10,7	0,034 ^(*)	58,5± 6,7	62,4± 6,8	0,259
WOMAC									
Dolor referido (cm)	4,2± 1,2	2,8± 1,3	0,000 ^(*)	4,2± 1,2	2,8± 1,3	0,000 ^(*)	5,0± 1,3	4,8± 1,3	0,010 ^(*)
Capacidad funcional (cm)	4,6± 1,6	3,1± 1,4	0,000 ^(*)	5,5± 2,1	3,4± 2,0	0,000 ^(*)	4,9± 1,6	4,7± 1,5	0,021 ^(*)

(*) Resultados estadísticamente significativos. ^(*) Prueba de Wilcoxon por ser variables sin distribución normal.

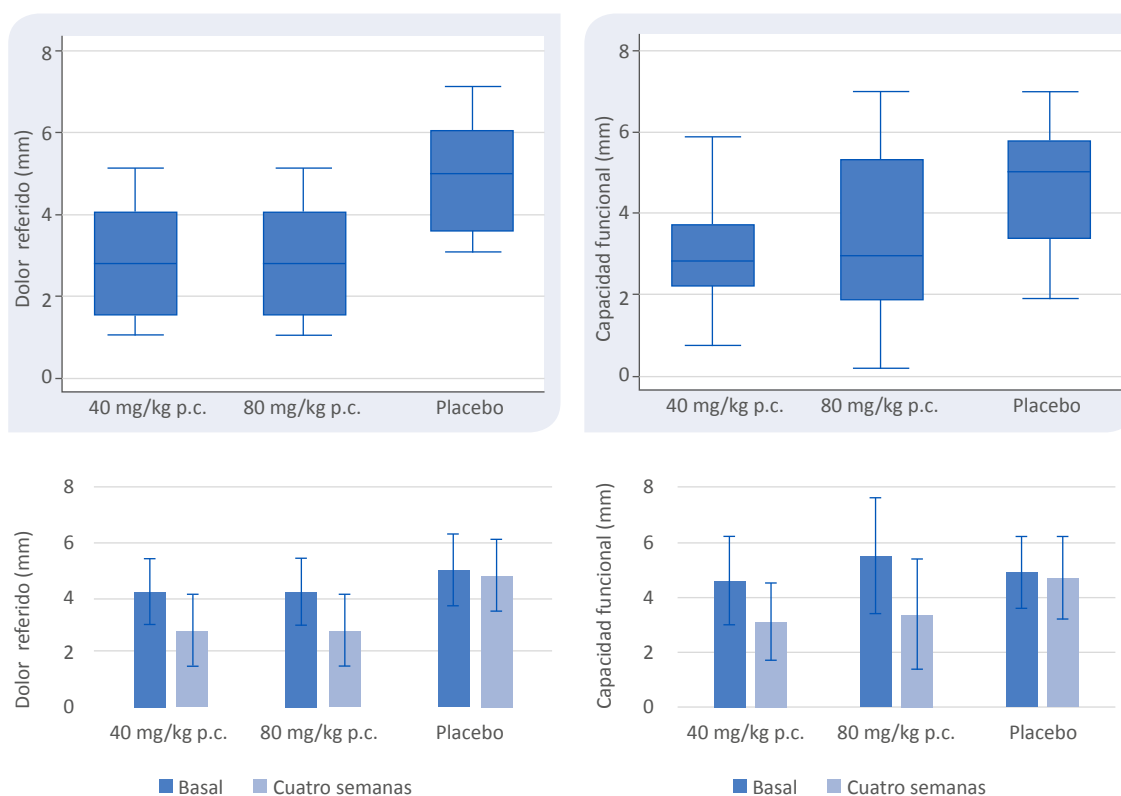


Gráfico 1. Características clínicas antes y después de la intervención en los sujetos de estudio. A. Medias de dolor referido (cm) y grupos de estudio después de la intervención. B. Medias de capacidad funcional (cm) y grupos de estudio después de la intervención. C y D. Comparación de dolor referido y capacidad funcional antes y después de la intervención. Las líneas de error representan la desviación estándar.

diferencias en ninguna de las tres articulaciones de estudio (Tabla 3). Sin embargo, al momento de realizar las comparaciones entre grupos después del tratamiento, solo se encontró diferencias significativas en el recorrido articular de rodilla entre el grupo I y el grupo III ($p=0,004$)

Discusión

Con respecto a la evaluación de la seguridad de la ingesta de *Maytenus krukovii* a dosis de 40 y 80 mg/kg

p.c. solo se observaron diferencias significativas en los valores de ALT y tiempo de protrombina en el grupo II y en los porcentajes de monocitos y segmentados en el recuento leucocitario de ambos grupos de intervención. Sin embargo, es importante mencionar que todos los valores se encontraron dentro de rangos normales, en el contexto de una exposición aguda (cuatro semanas). Se recomendaría que futuros estudios amplíen el tiempo de intervención para evaluar el comportamiento de este producto en una exposición de por lo menos 90 días.

Tabla 3. Recorrido articular de los sujetos de investigación antes y después de la intervención

Articulación	Grupo I (n=19)			Grupo II (n=20)			Grupo III (n=10)		
	Basal	Cuatro semanas	valor p	Basal	Cuatro semanas	valor p	Basal	Cuatro semanas	valor p
Rodilla	112,6±15,2	124,1±13,0	<0,001	104,0±9,1	122,3±8,1	<0,001	108,5±10,2	111,1±11,9	0,061
Hombro	137,0±24,2	148,3±26,7	<0,001	117,1±20,0	130,0±18,1	<0,001	139,3±24,1	141,3±20,8	0,422
Codo	125,5±6,8	131,5±9,2	0,069	109,5±6,3	126,8±6,5	<0,001	123,5±0,7	129,0±1,4	0,057

A pesar que los valores basales del tiempo de protrombina eran estadísticamente significativos, se observaron disminuciones después de la intervención en el grupo que recibió la dosis de 80 mg/kg p.c. y el grupo placebo; sin embargo, siempre estuvo dentro del rango de normalidad. Aunque se sabe que la activación del sistema de coagulación es más marcada en artritis reumatoide que en osteoartritis, se ha probado su papel en la degeneración del cartílago articular^(29,30). En estas circunstancias, futuros estudios podrían estudiar si alguno de los fitocompuestos como los terpenos, que inhiben la agregación plaquetaria⁽³¹⁾, podrían ser la causa de esta aparente leve respuesta anticoagulante.

Estos compuestos, así como los flavonoides (p.ejm. proantocianidinas) ya han sido estudiados en esta especie^(19,22) como antiinflamatorios, y podrían explicar la disminución de la velocidad de sedimentación observada en el grupo que recibió la dosis de 80 mg/kg p.c.

Con respecto al recuento leucocitario de monocitos y segmentados, se encontraron aumentos estadísticamente significativos en ambos grupos de estudio; sin embargo, no fueron representativos en comparación con el placebo, por lo que este estudio no puede atribuir este efecto directamente al consumo de *Maytenus krukovii*. Futuros estudios podrían abordar el efecto inmunológico de esta especie vegetal ya que se ha probado que algunos componentes si tienen efectos antioxidantes y antimutagénicos⁽²¹⁾.

En el caso del dolor referido, llama la atención haber encontrado diferencias significativas en los puntajes en todos los grupos de estudio antes y después de la intervención. Sin embargo, el análisis por pares ayuda a determinar que sí existen diferencias de los efectos si estos son comparados con el placebo. Estas diferencias de medias (DM) de aproximadamente 1,3 cm son bastante parecidas a las encontradas en estudios con otras plantas medicinales como el *Camellia sinensis*⁽³²⁾-té verde (DM: 3,75±4,63) y *Artemisia annua*⁽³³⁾ (DM: 2,6±3,84),

pero diferentes a otras especies prometedoras como *Sambucus ebulus*⁽³⁴⁾ (DM: 0,77±0,58). El efecto analgésico observado a través de los resultados puede ser justificado por la presencia de algunos fitoconstituyentes como alcaloides: mayteína y 6-benzoil-6-deacetylmayteína, los cuales podrían estar inhibiendo la proteincinasa, una proteína que tiene participación en los mecanismos del dolor^(24,25).

Se encontró también una disminución del puntaje referente a la capacidad funcional, teniendo un mejor desempeño la dosis de 80 mg/kg p.c. Estos resultados son inferiores a los obtenidos en los estudios en *Sambucus ebulus*⁽³⁴⁾ (DM: 8,4±9,49) y *Camellia sinensis*⁽³²⁾ (DM: 6,45±9,93). Así mismo, en la evaluación del recorrido articular, los efectos observados en las articulaciones de rodillas, hombros y codos fueron favorables, con magnitudes comparables a intervenciones multifactoriales para estos pacientes⁽³⁵⁾.

Este estudio tiene varias limitaciones, entre ellas las pérdidas en el seguimiento y la no factibilidad de tener un grupo placebo con una cantidad de sujetos de investigación similar a los de los otros grupos. También, no se puede ignorar la posibilidad de ocurrencia del efecto Hawthorne, debido a que los pacientes se sabían observados. Esto podría explicar la mejora de algunos indicadores en el grupo placebo. Por todo ello, los resultados presentados no son extrapolables, pero sí son datos importantes que pueden ayudar a contribuir a la elaboración de nuevos ensayos clínicos; con mejores diseños (que podrían usar por ejemplo un grupo que reciba solamente terapia convencional con AINE), que aborden la posibilidad de usar a *Maytenus krukovii* como una nueva alternativa terapéutica en estos pacientes.

Finalmente, se concluye que el uso de *M. krukovii* "chuchuhuasi" a dosis de 40 y 80 mg/kg p.c. por día, mostró disminuir el dolor referido y mejorar la capacidad funcional en pacientes con diagnóstico de osteoartritis leve a moderada.

Referencias bibliográficas

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 19 de febrero de 2014;annrheumdis-2013-204763.
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, *et al.* The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* julio de 2014;73(7):1316–22.
3. Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S, Varrassi G, Paladini A. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* abril de 2017;17(4):522–32.
4. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, *et al.* Estimates of the prevalence

- of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis Rheum.* 1 de enero de 2008;58(1):26–35.
5. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* septiembre de 2014;73(9):1659–64.
 6. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* enero de 2011;86:3–8.
 7. Valdez-Huarcaya W, Miranda-Monzón J. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012. [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2014. 84 p. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
 8. Seguro Social de Salud. Carga de enfermedad y lesiones en EsSalud. Estimación de los años de vida saludables perdidos. 2014. [Internet]. Lima: Seguro Social de Salud; 2015. 76 p. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/noticias/estimacion_carga_enfermedad.pdf
 9. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primer.* 13 de octubre de 2016;2:16072.
 10. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ.* 18 de marzo de 2006;332(7542):639–42.
 11. Ayala P, H A, Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clínica.* 1 de octubre de 2007;3:6–12.
 12. Peters TJ, Sanders C, Dieppe P, Donovan J. Factors associated with change in pain and disability over time: a community-based prospective observational study of hip and knee osteoarthritis. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* marzo de 2005;55(512):205–11.
 13. van Baar ME, Dekker J, Lemmens JA, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological, and psychological characteristics. *J Rheumatol.* enero de 1998;25(1):125–33.
 14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* febrero de 2008;16(2):137–62.
 15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* marzo de 2014;22(3):363–88.
 16. Bobacz K. Pharmacologic treatment of hand-, knee- and hip-osteoarthritis. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163(9–10):236–42.
 17. Patel D, Kaur G, Sawant MG, Deshmukh P. Herbal Medicine-A natural cure to arthritis. *Indian J Nat Prod Resour.* 2013;4(1):27–35.
 18. Diener H-C. Migraine: is acupuncture clinically viable for treating acute migraine? *Nat Rev Neurol.* septiembre de 2009;5(9):469–70.
 19. C ZCZ, L SLS, L ZLZ, M AMA, G UGU, R PRP, et al. Antinocicepción opioide del extracto metanólico del chuchuhuasi (*Maytenus krukovii*) en un modelo de dolor visceral en ratón. *Horiz Med.* [Internet]. 20 de diciembre de 2006 [citado 4 de mayo de 2017];6(2). Disponible en: <http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/239>
 20. Granara AS, Flores DRM, Gutiérrez VM, Barrantes LFV, Espinoza AAV, Carrillo KS, et al. Evaluación de la actividad hipotensora del *Maytenus krukovii* (chuchuhuasi) en rata consciente. *Horiz. Med.* [Internet]. 22 de diciembre de 2008 [citado 4 de mayo de 2017];8(2). Disponible en: <http://www.horizontemedicina.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/202>
 21. Bruni R, Rossi D, Muzzoli M, Romagnoli C, Paganetto G, Besco E, et al. Antimutagenic, antioxidant and antimicrobial properties of *Maytenus krukovii* bark. *Fitoterapia.* diciembre de 2006;77(7–8):538–45.
 22. Rivas E, Lengua E, Liu H, Salazar A, Rabanal P, Salvador I, et al. Estudio de la actividad analgésica de extractos metanólicos de *Maytenus krukovii* (chuchuhuasi), *Alchornea castaneifolia* (hiporuro), *Sambucus nigra* (saúco) y *Aristeguietia discolor* (pulmonaria) en ratones frente el Ibuprofeno. *Horiz Méd Impresa.* junio de 2005;5(1):57–61.
 23. Shiota O, Tamemura T, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Triterpenes from Brazilian Medicinal Plant “Chuchuhuasi” (*Maytenus krukovii*). *J Nat Prod.* 1996;59(11):1072–5.
 24. Sekar KV, Sneden AT, Flores FA. Mayteine and 6-benzoyl-6-deacetylmayteine from *Maytenus krukovii*. *Planta Med.* agosto de 1995;61(4):390.

25. Veloso CC, Soares GL, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. Rev Bras Farmacogn [Internet]. 2017 [citado 9 de mayo de 2017];In Press. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X16303556>
26. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. noviembre de 1995;38(11):1541–6.
27. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. Clin Orthop. agosto de 2016;474(8):1886–93.
28. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. Ann Rheum Dis. diciembre de 1957;16(4):494–502.
29. So AK, Varisco P-A, Kemkes-Matthes B, Herkenne-Morard C, Chobaz-Péclat V, Gerster J-C, et al. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. J Thromb Haemost JTH. diciembre de 2003;1(12):2510–5.
30. Nakano S, Ikata T, Kinoshita I, Kanematsu J, Yasuoka S. Characteristics of the protease activity in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol. abril de 1999;17(2):161–70.
31. Leite PM, Martins MAP, Castilho RO. Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. octubre de 2016;83:14–21.
32. Hashempur MH, Sadrneshin S, Mosavat SH, Ashraf A. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. Clin Nutr Edinb Scotl. 18 de diciembre de 2016;
33. Stebbings S, Beattie E, McNamara D, Hunt S. A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial to investigate the efficacy and safety of an extract of *Artemisia annua* administered over 12 weeks, for managing pain, stiffness, and functional limitation associated with osteoarthritis of the hip and knee. Clin Rheumatol. julio de 2016;35(7):1829–36.
34. Jabbari M, Hashempur MH, Razavi SZE, Shahraki HR, Kamalinejad M, Emtiazy M. Efficacy and short-term safety of topical Dwarf Elder (*Sambucus ebulus* L.) versus diclofenac for knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, active-controlled trial. J Ethnopharmacol. 21 de julio de 2016;188:80–6.
35. Saraboon Y, Aree-Ue S, Maruo SJ. The Effect of Multifactorial Intervention Programs on Health Behavior and Symptom Control Among Community-Dwelling Overweight Older Adults With Knee Osteoarthritis. Orthop Nurs. octubre de 2015;34(5):296–308.