

PATOGÉNESIS DE LA ARTROSIS

PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS

DR. EDUARDO WAINSTEIN G. (1)

1. Reumatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: ewainstein@clc.cl

RESUMEN

La artrosis es una enfermedad multifactorial de etiología incierta que afecta el cartilago de las articulaciones diartrodiales. Es una condición común afectando al menos a un 30% de los individuos adultos. Como consecuencia de la artrosis se afecta la biomecánica de las articulaciones lo que termina en dolor, disminución de la movilidad y deformidad. Muchos factores juegan un rol en la patogenia de esta condición, incluyendo la edad, factores genéticos, inflamación, trauma, obesidad y otros, los cuales en una compleja interacción entre ellos, contribuyen a alterar la estructura del cartilago, el hueso subcondral y la membrana sinovial, llevando a los cambios macroscópicos que caracterizan a la artrosis. Comprender los mecanismos patogénicos de la enfermedad podría ayudar a desarrollar terapias para esta condición común y a menudo inhabilitante.

Palabras clave: artrosis, patogenesis, articulaciones diartrodiales.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease of unclear etiology that affects cartilage of diarthrodial joints. It is a very common disorder affecting at least 30% of elderly people. As a result of OA the biomechanics of the joints is affected ending up in pain, decrease mobility and deformity. Many factors play a role in the pathogenesis of this condition including age, genetic factors, inflammation, trauma, obesity and others, which in a complex interaction within them contributes to alter the structure of the cartilage, subchondral bone and synovial membrane, leading to the macroscopic changes that characterize OA. Understanding the pathogenic mechanism

of disease may eventually help in developing therapies for this common and sometimes debilitating condition.

Key words: Osteoarthritis, pathogenesis, diarthrodial joints.

INTRODUCCIÓN

La artrosis u osteoartritis (OA) en su denominación anglosajona, es la enfermedad reumatológica más común. Dependiendo de la serie, afecta al menos a un 30% de la población adulta. También se conoce como enfermedad degenerativa articular. Es la principal causa de incapacidad física en países industrializados.

Si bien la OA es considerada como un proceso de "desgaste" del cartilago, lo cierto es que es un proceso activo en el cual ocurren muchos cambios a nivel del cartilago y hueso subcondral y una enorme cantidad de cambios a nivel molecular que explican esta enfermedad y que se revisarán en este artículo.

Si bien la causa última de esta patología no es conocida, hay muchos factores de riesgo que están involucrados:

- Edad
- Factores hereditarios
- Factores biomecánicos
- Enfermedades metabólicas
- Obesidad
- Trauma articular

Las articulaciones deben ser comprendidas como un órgano especializado en el cual, los principales componentes que explican su función son el cartilago articular y la matriz extracelular, los cuales permiten la función de soporte de carga.

El cartilago articular es macroscópicamente brillante, blanquecino-amarillento y de aspecto "resbaloso", debido al líquido sinovial.

Cerca del 75% del peso del cartilago está dado por agua y cerca del 70% del peso seco está dado por colágeno. El principal tipo de colágeno es el tipo II y en mucho menor medida tipo III, V, VI y X.

Histológicamente está formado por una matriz extracelular compuesta principalmente por colágeno, proteoglicanos y células, los condrocitos, que no forman más de un 5% del total del cartilago. Los agreganos de proteoglicanos forman cerca del 20% del peso seco del cartilago, los cuales están presentes como agregados de proteoglicanos estabilizados por hialuronos. La resistencia a la compresión del cartilago está dada principalmente por la red de colágeno y la elasticidad está dada por los agregados de agregan y proteoglicanos, los cuales unen fuertemente el agua. De esta forma, durante la compresión, el agua "sale" del cartilago y la red de colágeno hace de malla de resistencia (*compliance*, en su terminología anglosajona) y luego rápidamente gana agua nuevamente manteniendo su elasticidad debido a la propiedad hidrofílica de la malla de agreganos y proteoglicanos.

El cartilago artrósico por otra parte, luce amarillento o cafésoso, rugoso y edematoso. Microscópicamente se observan fisuras, roturas y pérdida de la matriz extracelular, de manera que en etapas más tardías se observa el hueso subcondral. Los cambios biomecánicos así como la degradación enzimática participan en la desestructuración del cartilago a nivel molecular (pérdida de proteoglicanos) y a nivel macromolecular (pérdida de la red de colágeno) lo que explica los cambios microscópicos (fisuras) y los cambios macroscópicos (roturas).

Frecuentemente se observan crecimientos óseos denominados osteofitos, los cuales representan, una neocondrogénesis del cartilago adulto, el que deriva de células precursoras mesenquimáticas. En el hueso subcondral se registra un fenómeno similar el cual da cuenta de la esclerosis subcondral que se observa en las imágenes de la OA. En este caso el hueso esclerótico deriva de células totipotenciales de la médula ósea diferenciadas a condrocitos.

Los osteofitos parecen ser un intento de reparación producto de la sobrecarga del hueso subcondral. Sin embargo, existen muchas dudas acerca de los mecanismos que gatillan la producción de los osteofitos ya que con frecuencia aparecen en articulaciones que no soportan cargas y tampoco participan de la articulación propiamente tal.

Cambios moleculares en el cartilago artrósico

Un peligro constante del cartilago es la acción de enzimas degradadoras de la red de colágeno y de destabilizadoras de las uniones de agreganos y proteoglicanos. La pérdida de ambos componentes del cartilago es uno de los principales fenómenos en artrosis y por ende, la pérdida de *compliance* a la compresión y pérdida de la elasticidad y recuperación de agua. No está claro cuál se pierde primero sin embargo, debido a que existe una interacción funcional entre ambas, la pérdida de una lleva a la de otro y viceversa.

La presencia de edema y ablandamiento del cartilago secundario a la hiperhidratación sugiere que se perdería primero la red de colágeno. Existen varias enzimas que juegan un rol en la degradación del cartilago durante la artrosis, siendo las principales metaloproteasas, en especial la MMP-13 y otras llamadas adamalinas (enzimas desintegradoras de las MMP) tales como ADAM y ADAMTs.

Cambios del cartilago por la edad

El cartilago no es igual en diferentes etapas de la vida. El continuo uso y la resistencia a fuerzas con el tiempo sumado a la acción de enzimas degradativas y a la reposición insuficiente de cartilago, hacen que se vaya acumulando daño, particularmente en las articulaciones sometidas a cargas.

Este proceso "natural" de envejecimiento se asocia con otros cambios a nivel molecular, que también juegan un rol en la aparición de artrosis con el progreso de la edad.

Con el tiempo las redes de colágeno van perdiendo su *compliance* a la compresión debido a la aparición de enlaces entre cadenas de colágeno, lo que va produciendo una mayor rigidez de esta red. La pérdida de *compliance* hace que se produzcan microfracturas durante la compresión. Adicionalmente va disminuyendo la función de los agreganos de proteoglicanos, los cuales ven disminuida la cantidad de azúcar y van perdiendo su capacidad de absorber agua y en consecuencia, pierden la elasticidad propia del cartilago. Otro fenómeno descrito es la glicación de las proteínas y lípidos de la matriz del cartilago, lo cual sería un fenómeno post-transcripcional que contribuiría a la rigidez del cartilago con la edad.

El condrocito en la artrosis

El condrocito es el único elemento celular en el cartilago y responsable de la mantención de los componentes de la matriz extracelular. En artrosis hay un importante cambio en el número de condrocitos, el cual se mantiene normalmente por un balance entre nacimiento y muerte de éstas células. Aparentemente los condrocitos mueren por un fenómeno de apoptosis, cuyos mecanismos intrínsecos no han sido bien aclarados. Además los condrocitos están involucrados en la patogenia de artrosis por un fenómeno condrolisis condrocítica, en el cual los mismos condrocitos aumentan la expresión o activan a MMP, degradando la matriz del cartilago. Sin embargo, los condrocitos son incapaces de suplir esta degradación enzimática de matriz extracelular, produciendo nueva matriz, con lo cual queda un balance negativo en la formación de matriz del cartilago.

Existen algunos datos que apuntan al rol del Óxido Nítrico (NO) en la patología articular, ya que este compuesto inhibe la proliferación de condrocitos e induce apoptosis en condrocitos humanos. En el tejido artrósico se ha mostrado un aumento en la concentración de NO así como alteración de las mitocondrias de condrocitos, lo cual alteraría la cadena respiratoria de éstos; fenómenos que podrían llevar a apoptosis de estas células.

La membrana sinovial en artrosis

Inicialmente se pensaba que la membrana sinovial sólo tenía un papel menor, si es que alguna en la patogenia de la artrosis. Hoy en día sin embargo, es evidente que la membrana sinovial juega un rol muy relevante en la patogenia de esta enfermedad, especialmente en etapas tardías en la cuales se hace claro una inflamación de ésta con secreción de mediadores inflamatorios que pueden modificar la expresión clínica de la enfermedad.

Hay muchas formas de explorar la membrana sinovial incluyendo ecografía, resonancia magnética nuclear o histología. Independiente del método escogido es evidente que existe una correlación entre el grado de compromiso de la sinovial y la severidad clínica de la enfermedad en especial el dolor.

Igualmente se ha logrado mostrar que existe una buena correlación entre la presencia de sinovitis y la progresión de la enfermedad y el daño al cartílago. Conaghan mostró que la presencia de derrame articular era un buen predictor de la progresión a reemplazo articular de rodilla a tres años plazo.

Los mecanismos responsables de la sinovitis en artrosis han comenzado a comprenderse recientemente e involucran algunos caminos de inflamación semejantes a la artritis reumatoide. En especial la inmunidad innata ha sido identificada como una de las más importantes vías de inflamación en explicar la sinovitis de la artrosis. Recientes datos han mostrado que fragmentos de matriz extracelular son reconocidos por receptores de la inmunidad innata, los cuales reconocen patrones (*pattern recognition receptors*, en inglés), denominados *toll-like receptors*. La activación celular mediada por este proceso termina entre otros y en forma prominente, con la activación de un factor celular llamado NF- κ B o factor nuclear *kappa beta*, el cual es un estimulador de la secreción de citoquinas inflamatorias y quimoquinas; todas son responsables de producir daño tisular. Adicionalmente muchas MMP son dependientes también de la actividad del NF- κ B.

Diversas son la citoquinas inflamatorias que han sido involucradas como producto de la sinovitis y que pueden alterar al cartílago:

IL-1 la interleukina 1 puede inducir destrucción articular *in vitro*. La estimulación vía IL-1 β suprime la síntesis de agreganos y colágeno por los condrocitos y puede sobre-regular las enzimas proteolíticas tales como MMP-13 y ADAMTS-4. Sin embargo, no se ha mostrado consistentemente una elevación de IL-1 β en pacientes con artrosis y además se ha mostrado que en artrosis están elevados los niveles de un contrarregulador natural de esta interleukina que es el antagonista del receptor de IL-1.

TNF- α factor de necrosis de tumoral alfa es detectable en líquido sinovial de pacientes con artrosis. Al igual que la IL-1, el TNF- α puede activar un proceso catabólico mediado por proteasas producidas por el condrocito. Sin embargo, al igual que con IL-1, los estudio clínicos con inhibidores de estas citoquinas han producido resultados poco alentadores.

Otras citoquinas llamadas quimoquinas han sido estudiadas en artrosis al igual que una familia de citoquinas que comparte la cadena *gamma*, denominadas citoquinas de cadena común *gamma* (IL-2, IL-15 e IL-21), las cuales están involucradas en la biología de los linfocitos en OA, que infiltran la membrana sinovial. Las quimoquinas CCL-19 y CCR7 se han mostrado aumentados y correlacionados con síntomas en pacientes a los que se les hizo resección de menisco. Por otro lado, el rol de la familia de citoquinas con cadena común *gamma* está aún por definirse.

Además de estas citoquinas otras citoquinas han sido involucradas en la patogenia de la artrosis, tales como factores de crecimiento como miembros de la superfamilia de TGF- β factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF). No se puede olvidar que además de estas citoquinas, factores de crecimiento y proteasas, se ha mostrado un aumento de radicales libres, tales como oxido nítrico, peroxinitrito y aniones superóxido, los cuales contribuyen al daño generado en esta patología.

Hueso subcondral

Es importante destacar el rol que la enfermedad del hueso subcondral tiene en la patogenia de la artrosis. Alguna discusión se ha sostenido acerca de si la enfermedad del hueso subcondral es primaria o secundaria en artrosis pero no debe perderse de vista que la artrosis es una enfermedad del cartílago articular ACOMPAÑADO de cambios hipertróficos del hueso con formación de osteofitos y pérdida de rigidez del hueso subcondral.

Se ha encontrado que existe un aumento concomitante de marcadores de cartílago como la proteína de matriz oligomérica (COMP) y del hueso, sialoproteína ósea (BSP) en pacientes con enfermedad temprana. Tempranamente el hueso subcondral muestra engrosamiento de las trabéculas en la placa subcondral así como en el hueso adyacente. Más tardíamente se puede apreciar una importante esclerosis ósea así como áreas de necrosis ósea aseptica. Al continuar el daño, el líquido sinovial penetra hacia la médula ósea, formando los habituales quiste óseos o geodas, que son visibles en esta etapa por medio de las imágenes en artrosis. Los factores de crecimiento que contiene el líquido sinovial contribuirían a la formación de nódulos u ovillos por la inducción de cambios fibrocíticos o cambios condro-metaplásicos.

Estos cambios en el hueso subcondral parecen ser una de las fuentes responsables del dolor en artrosis y de la rigidez del cartílago, el cual sería en parte responsable de aumentar el proceso que lleva a artrosis. Cabe recordar que en condiciones normales el hueso subcondral absorbe entre 30 a 50% de la carga y el cartílago sólo 1 a 3%. Cuando el hueso subcondral se esclerosa disminuye su capacidad de absorber esta energía en un 50%. Por lo tanto, la energía de la carga se disipa a otras partes del hueso y al cartílago, deteriorando aun más este tejido.

Por largo tiempo se ha sabido que existe una relación entre la sobrecarga y la artrosis. El cartílago articular está sometido a *stress* mecánico, efectos de cizalla, estiramiento o presión hidráulica, lo cual lleva a mi-

crotrauma y a alteraciones de la matriz extracelular con disminución de la síntesis de ésta y a la sobreexpresión de genes proinflamatorios. Esto se explica porque las señales mecánicas se transmiten a nivel celular por medio de mecanorreceptores, como las integrinas, y de esta forma logra transmitirse un estímulo mecánico a nivel intracelular y como consecuencia, activar algunos procesos y secreción de mediadores inflamatorios. Entre otros, esto lleva a la producción de radicales libres los cuales participan en el daño acumulativo con el tiempo.

Con la edad cambia la geometría articular por remodelación y potencialmente aéreas sin carga comienzan a soportarla, con lo cual se pondría en marcha los fenómenos descritos anteriormente, los cuales llevan a una disminución de la síntesis de matriz extracelular y daño y a un cartílago más rígido y con menos capacidad de absorber fuerzas mecánicas.

Cristales en artrosis

Tal como se ha expuesto anteriormente, la inflamación es común en artrosis. Uno de los factores que podría participar de este proceso inflamatorio es el depósito de cristales, siendo los más comunes los de hidroxapatita y pirofosfato de calcio. Existe una relación entre la IL-1 y el depósito de cristales de apatita a través de la acción del factor XIIIa y la transglutaminasa de tejido. Ambas enzimas se encuentran elevadas con la edad y en procesos degenerativos de las articulaciones. Los cristales aparentemente interactúan con los sinoviocitos, induciendo la proliferación, secreción de prostaglandinas y metaloproteasas. Por otra parte, podrían interactuar con macrófagos los cuales liberarían citoquinas e inducirían a la producción de enzimas por parte de los condrocitos, los cuales podrían participar en la degradación de cartílago.

El sistema nervioso y el músculo

El rol del sistema nervioso en esta enfermedad es múltiple. Por un lado, las articulaciones tienen mecanorreceptores y propioceptores, los cuales son importantes en la estabilidad de la articulación. Con la edad la propiocepción disminuye y podría ser un factor para el desarrollo de artrosis en articulaciones de carga. La fuerza muscular en la estabilización de las articulaciones es muy gravitante. Se ha mostrado una asociación entre debilidad de cuádriceps y artrosis radiológica y sintomática. En estos casos el cartílago está recibiendo más carga, desencadenando los procesos mencionados anteriormente. Además de este rol se sabe que las terminales nerviosas nociceptivas podrían estar relacionadas con la transmisión de dolor, aunque muy probablemente el dolor tenga fuentes distintas tales como sensitización de vías centrales. Sin embargo, los procesos de carga pueden estimular la secreción de neuropeptidos y otros mediadores de inflamación, lo que participaría en la percepción de dolor en artrosis.

Obesidad

El sobrepeso evidentemente aumenta la carga y el *stress* sobre la articulación, lo cual lleva a la cadena de eventos descritos arriba. Esto parece obvio, aunque se sabe que cargas leves son beneficiosas en la fisiología del condrocito sin embargo, un exceso de carga tendría consecuencias que llevan a la artrosis. Esto podría ser algo fácil de

explicar pero estudios epidemiológicos han mostrado que existe una asociación entre artrosis de manos y obesidad, lo que sugiere que deben haber factores sistémicos involucrados. Las adipokinas (leptinas, una de las más conocidas) parecen ser el mayor enlace entre artrosis y obesidad. La leptina se ha encontrado en pacientes con artrosis y tiene actividad biológica en el condrocito en el cual tiene un rol proinflamatorio y catabólico, estimulando la producción de MMPs. La obesidad aumenta el riesgo de diabetes y en esta condición se produce glicosilación de productos de la matriz extracelular, alterando su funcionamiento.

Edad

Se sabe que la edad es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar artrosis. Por una parte, lo ya descrito acerca del sobreuso y carga de las articulaciones con la consecuente acumulación de radicales libres, es una de las hipótesis vigentes. Los cambios de la matriz y células que ocurren con la edad son también factores importantes en la etiopatogenia de la artrosis.

Los condrocitos envejecen, haciendo que su función en la mantención de la matriz extracelular se vea disminuida. El proceso de envejecimiento se produciría por daño al DNA progresivo por acumulación de radicales libres y daño oxidativo. Este estado de daño se asocia con una estimulación génica desordenada y a una alteración de moléculas cuyas funciones son la mantención de la integridad celular o remoción de células con daño importante. Este proceso es común a todos los individuos y el cartílago que envejece ya no se ve como el cartílago normal sin embargo, no todos los individuos tienen artrosis y no todos son sintomáticos. Los individuos con artrosis parecen tener una velocidad acelerada en la que estos cambios ocurren y comienzan más precozmente. Recordemos que los condrocitos adultos no se replican y que después de la pubertad la "masa" celular está definida. Si un condrocito se daña no es reemplazado ni el espacio llenado por un condrocito cercano.

Factores genéticos

Se ha observado que la artrosis es frecuente que ocurra en familias, sugiriendo un factor genético heredable en su aparición o factores ambientales comunes. Con seguridad esta enfermedad es poligénica y multifactorial en su desarrollo. Estudios en gemelos han estimado que los factores genéticos influyen en 39 a 65% en la aparición de artrosis de manos y rodilla; 60% en artrosis de caderas; y 70% en artrosis de columna. El estudio de Framingham por otro lado, encontró que los factores genéticos influyen en 28 a 34% en la artrosis de manos. No hay claridad de cuáles genes podrían estar involucrados en el desarrollo de la artrosis, sin embargo, es esperable que en los próximos años esta información pueda estar disponible.

En suma se ha podido ver que la artrosis es un proceso activo muy distante de la concepción de una enfermedad pasiva en la cual se van "gastando" los cartílagos. La adecuada comprensión de la fisiopatología podría dar frutos en cuanto al desarrollo de nuevos medicamentos para esta frecuente enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Aigner T, Schmitz N. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. Chapter 173, pages 1741-1759, in Rheumatology fifth edition, 2011. Mosby-Elsevier.
- López-Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco Garcia FJ. Fisiopatología de la artrosis ¿Cuál es la actualidad? Rev Esp Reumatología 2004; 31 (6): 379-93.
- Scanzello CR, Goldring SR. The rol of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone 2012;(51):249-257.
- Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2013;(25):108-113.
- Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. Osteoarthritis Cartilage 2013; (21):10-15.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.