



Patogénesis de la osteoartritis

- **Juan Carlos Londoño Buenaventura. Médico Internista. Residente I año de Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Santafé de Bogotá.**
- **José Félix Restrepo Suárez y Renato Guzmán Moreno: Médicos Internistas. Residentes II año de Reumatología. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Hospital San Juan de Dios. Santafé de Bogotá.**
- **Mario Peña. Profesor Asociado. Medicina Interna y Reumatología. Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá.**
- **Antonio Iglesias Gamarra. Profesor Asistente. Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá.**

INTRODUCCION

La osteoartritis (OA) se define como el deterioro progresivo de una articulación, con pérdida y abrasión del cartílago articular acompañada de cambios histológicos, bioquímicos, estructurales y fisiológicos. Este proceso usualmente está acompañado de alteraciones articulares consistentes en esclerosis subcondral, pseudoquistes, neoformación ósea, engrosamiento sinovial y capsular y episodios de inflamación leve a moderada (1). Aunque se han utilizado diversos términos como enfermedad articular degenerativa y osteoartrosis para designar la enfermedad, el consenso actual es que el de osteoartritis es el más adecuado.

CONCEPTOS BASICOS

El cartílago articular es avascular pero conserva la capacidad de mantenerse sin cambios morfológicos; no puede regenerarse por sí solo, lo cual le impone la necesidad de protegerse de la destrucción.

El volumen del cartílago ocupado por células es sólo 0.4 a 2.0% del total, y en el cartílago articular adulto no se observa mitosis. Las lesiones del cartílago sólo provocan una respuesta reparatoria cuando comprometen el hueso subcondral, estimulando la proliferación de fibroblastos, lo cual produce una cicatriz fibro-cartilaginosa y no un verdadero cartílago hialino. En otras palabras, no se desencadena una reparación completa sino más bien un intento de reparación. En el sistema biológico humano no está programada la

reparación del cartílago. De otro lado debemos recordar que los condrocitos son células altamente especializadas, capaces de sintetizar no sólo componentes de la matriz (colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas no colágenas, condronectina, polipéptidos), sino también enzimas capaces de degradar dichos componentes (colagenasas, proteasas) (2).

BIOQUIMICA DE LA MADURACION DEL CARTILAGO

En el cartílago fetal, los monómeros de proteoglicano contienen casi exclusivamente condroitin-sulfato y muy poco queratán-sulfato. Durante la maduración post-fetal disminuyen el número y tamaño de las cadenas de condroitin-sulfato; además los grupos éster en la cadena de condroitin-sulfato, cambian su posición del cuarto al sexto átomos de carbono (3). El cambio en la estructura de la matriz del cartílago articular envejecido, ocasiona alteración de sus propiedades mecánicas, por lo cual está menos capacitado para responder elásticamente a las fuerzas compresivas.

CAMBIOS BIOQUIMICOS DEL CARTILAGO EN OSTEOARTRITIS

El contenido de agua del cartílago articular en la osteoartritis se encuentra significativamente aumentado. Aunque éste es un evento temprano en el curso de la enfermedad, es sólo un reflejo de la alteración estructural y bioquímica a nivel de la matriz intercelular. Las fibras de colágeno son más pequeñas y están

más dispersas, causando una disminución en la capacidad elástica del cartílago y permitiendo que los proteoglicanos hidrofílicos se hidraten más de lo normal.

La concentración de proteoglicanos en el cartílago osteoarthrítico está disminuida. El número de macroagregados está disminuido al igual que el tamaño de los monómeros de proteoglicano. En los glicosaminoglicanos se evidencia disminución de la concentración de condroitin-sulfato y queratán-sulfato. Además es notable un incremento del condroitin-sulfato 4-éster sobre el 6-éster, ocasionando una relación ester 4/6 aumentada. La proporción de ácido hialurónico también se encuentra disminuida (3).

CAMBIOS METABOLICOS

En estadios tempranos de la enfermedad, se evidencia una síntesis incrementada de proteoglicanos,

proteínas y ácido hialurónico; ello es sólo fiel reflejo de una actividad catabólica aumentada. La síntesis y expresión de metaloproteasas está incrementada. Aunque la síntesis de proteoglicanos está aumentada, la calidad de éstos no es normal. La composición y distribución de los glicosaminoglicanos es diferente. Su tamaño es menor y la capacidad de la subunidad de proteoglicano para formar agregados con ácido hialurónico está disminuida.

ENVEJECIMIENTO Y OSTEOARTRITIS

Los estudios epidemiológicos evidencian una fuerte correlación entre edad y osteoartritis. La prevalencia de osteoartritis primaria aumenta de forma lineal con el incremento de la edad. Esto ha llevado al concepto de que la osteoartritis es consecuencia inevitable del envejecimiento, implicando a la edad como un factor etiológico (1).

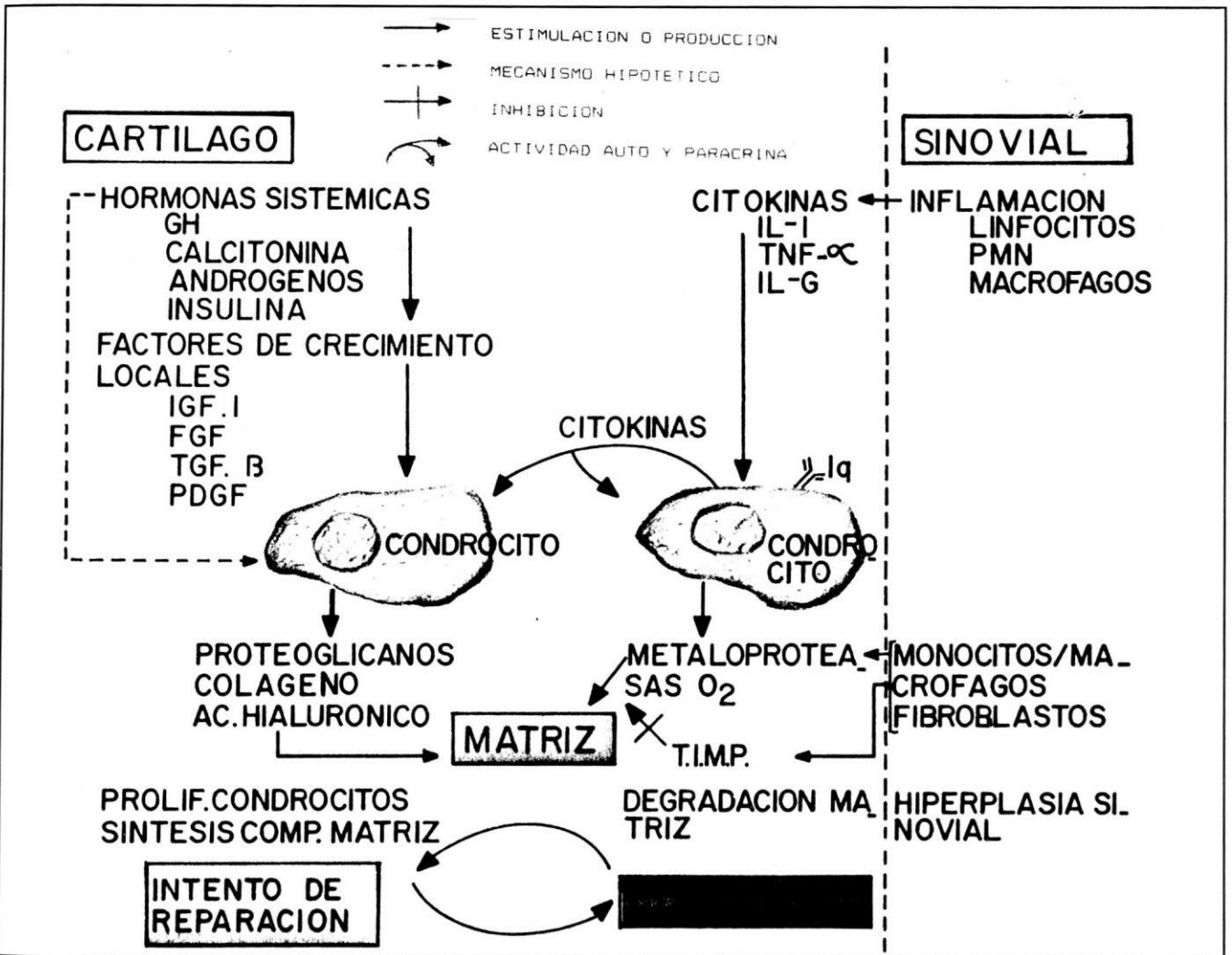


Figura 1. Patogénesis de la osteoartritis: interacción de los diferentes mecanismos que intervienen en los procesos de destrucción y reparación del cartílago en la osteoartritis.

De otro lado se han relacionado los cambios del cartílago que ocurren en el envejecimiento, con la presencia de osteoartritis. El término "enfermedad articular degenerativa" implica que el deterioro del cartílago articular es un proceso degenerativo relacionado con la edad. Sin embargo, los estudios bioquímicos y metabólicos del cartílago articular en osteoartritis, demuestran marcadas diferencias en relación con el cartílago envejecido. El envejecimiento normal del cartílago, en contraposición a la osteoartritis, se caracteriza por disminución del contenido de agua, la concentración de queratán-sulfato está aumentada, y la de condroitin-sulfato está normal o levemente disminuida y la relación condroitin-sulfato 4/6 también está disminuida. La formación de macroagregados de proteoglicano está conservada aunque el tamaño de los monómeros sea menor. Por último en el cartílago envejecido no hay aumento de la actividad enzimática de las metaloproteasas (3).

De todos los factores de riesgo para osteoartritis, la edad es el más importante (4); sin embargo, el envejecimiento por sí solo no es causa de osteoartritis, aunque los cambios que ocurren con el envejecimiento del cartílago pueden facilitar su desarrollo (5).

Se puede concluir, de acuerdo con los estudios bioquímicos y metabólicos del cartílago en osteoartritis, que realmente no existe un proceso degenerativo, como se evidenciaría por una alta actividad celular, dentro de un continuo proceso de destrucción-reparación. Por tanto, el término enfermedad articular degenerativa es inadecuado (1).

INFLAMACION EN OSTEOARTRITIS

Crain en 1961 describió 23 casos de OA interfalángica con signos clínicos de inflamación local (6). Posteriormente Peter, en 1966, caracterizó los cambios histopatológicos inflamatorios en OA, como cambios de inflamación crónica que comprendían infiltrado por linfocitos (difuso y en agregados) presencia de células plasmáticas y macrófagos, depósitos de fibrina y ocasionales PMN (7). Desde entonces se acepta que el componente inflamatorio está presente en la osteoartritis. La mayoría de los autores concuerda en la existencia de episodios recurrentes de inflamación, leve a moderada, durante meses o años. El estudio del líquido sinovial revela recuentos celulares menores de 2.000 por mm³. La membrana sinovial presenta infiltrado mononuclear e hiperplasia vascular y de células sinoviales, con engrosamiento y fibrosis capsular. Los leucocitos están activados y liberan citoquinas que influyen en el metabolismo de los condrocitos, amplificando la inflamación y la destrucción del cartílago (4).

Si bien el componente inflamatorio en la osteoartritis es obvio, el evento inicial para que se desencadene no está aún dilucidado.

DESTRUCCION Y REPARACION EN OSTEOARTRITIS

En la OA el cartílago articular y el hueso subcondral están sujetos a un continuo proceso de destrucción, resorción y reparación o intento de reparación. El resultado final son las erosiones en el cartílago y la respuesta proliferativa del mismo y del hueso subcondral con la formación de osteófitos (8). En la destrucción-resorción intervienen las enzimas proteolíticas, particularmente metaloproteasas, y los radicales libres de oxígeno. En la reparación o condroformación, intervienen factores locales de crecimiento y hormonas sistémicas, e implica la proliferación de condrocitos así como la síntesis de los constituyentes de la matriz extracelular.

PAPEL DE LAS METALOPROTEASAS

Las metaloproteasas neutras constituyen un grupo heterogéneo de enzimas proteolíticas capaces de degradar virtualmente todos los componentes de la matriz extracelular. Comprenden por lo menos diez compuestos que tienen como características comunes actuar a un pH neutro, contener Zinc como parte integral de su estructura, requerir calcio para su actividad y ser inhibidas por el inhibidor tisular de las metaloproteasas (TIM) (9-11). En el cartílago articular son particularmente importantes la colagenasa intersticial, la estromelisin y la colagenasa/gelatinasa tipo IV.

La colagenasa y la estromelisin actúan en conjunto para degradar los componentes de la matriz extracelular (12); por lo tanto, su relación con la sinovial artrítica y la destrucción del tejido conectivo es aceptada por numerosos autores.

La colagenasa intersticial es la enzima colagenolítica por excelencia. Degrada el colágeno tipo I, II, III y X. Es producida por los fibroblastos y monocitos-macrófagos de la membrana sinovial (10).

La estromelisin es una proteasa de amplio espectro de actividad, con gran poder destructivo. Degrada proteoglicanos, gelatina, fibronectina y laminina. Actúa como activador de la procólagenasa. Es producida por células sinoviales de la línea fibroblasto (10). La colagenasa gelatinasa tipo IV es capaz de degradar algunos componentes de la matriz extracelular pero su papel en la destrucción tisular en OA no está claro.

El inhibidor tisular de las metaloproteasas (TIM) es una glicoproteína de 28.500 daltons, capaz de inhibir colagenasa, estromelina y gelatinasa; desempeña, por tanto, un papel importante en la modulación de la degradación tisular.

Los estudios hechos en cultivos de tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea (AR) y OA, documentan la producción de colagenasa y estromelina. Se demuestran niveles más altos en los pacientes con AR que en los pacientes con OA, corroborando la observación clínica de la AR como una enfermedad más agresiva.

De otro lado, se ha demostrado que los niveles de TIM están más bajos en pacientes con AR comparados con los de OA, lo cual sugiere que el mecanismo regulador de la destrucción del tejido conectivo es menos efectivo en AR, lo cual explicaría en parte el mayor grado de deterioro articular en estos pacientes (10).

La expresión de RNA mensajero-colagenasa y TIM se correlaciona con el grado de inflamación sinovial. El tratamiento con glucocorticoides intraarticulares produce una marcada disminución de la expresión del RNA mensajero colagenasa con la consiguiente mejoría clínica (12). La sinovial juega diferentes papeles en el daño del cartílago articular. Produce metaloproteasas que provocan destrucción de la matriz e inhibidores que bloquean estas acciones (10). Sin embargo, como lo demostró Woessner (13), existe un imbalance entre la producción de metaloproteasa y sus inhibidores: mientras las metaloproteasas aumentan sus niveles considerablemente, el TIM sólo aumenta levemente. Por tanto, este imbalance de enzimas proteolíticas y sus inhibidores conlleva la destrucción del cartílago en OA.

La modulación de los niveles de enzimas proteolíticas ya sea terapéuticamente (con glucocorticoides) o fisiológicamente (TIM) influyen necesariamente el curso de la enfermedad (9).

PAPEL DE LAS HORMONAS Y FACTORES LOCALES DE CRECIMIENTO

La reparación del cartílago o condroformación está determinada por proliferación de condrocitos y síntesis de los constituyentes de la matriz extracelular. Depende de hormonas sistémicas como la hormona del crecimiento (GH), la calcitonina, los andrógenos, la insulina y de factores locales de crecimiento como el IGF-I (Insulin-like-growth factor-I), PDGF (platelet derived growth factor-I), FGF-b (fibroblast growth factor basic) y TGF-beta (transforming growth factor-beta) (8).

Efectos de la GH y la insulina. Varios estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la GH induce el crecimiento y la diferenciación de los condrocitos. Franchimont (8) demostró que la GH induce proliferación de condrocitos y síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II. Además de inducir la producción de IGF-I por parte de los condrocitos, no se excluye que la GH tenga un efecto directo a nivel de los condrocitos, no mediado por IGF-I. Moskowitz (14) demostró un aumento en los niveles séricos de insulina y GH en los pacientes con OA, comparándolos con controles sanos, lo cual sugiere un papel patogénico de dichas hormonas en la enfermedad.

Calcitonina. En estudio *in vitro* se ha demostrado que la calcitonina humana y de salmón aumentan de una manera dosis-dependiente, la síntesis de proteoglicanos y de colágeno tipo II. Por lo tanto podría jugar un papel en la prevención y tratamiento de lesiones del cartílago. Sin embargo, no se han estudiado sus efectos *in vivo* bajo condiciones patológicas.

Efectos de los andrógenos. Los testosterona y el nandrolone, estimulan la proliferación de los condrocitos e inducen la producción de proteoglicanos y colágenos tipo II. Aunque no se ha demostrado aún la presencia de receptores para andrógenos en el cartílago articular, se sabe que su acción sí está mediada por ellos, ya que si se utilizan bloqueadores específicos de los receptores para andrógenos, se inhiben las acciones mencionadas (8).

Efectos del IGF-I. El IGF-I conocido formalmente como la Somatomedina-C, estimula el crecimiento y la diferenciación de los condrocitos, estimulando la síntesis de DNA y la producción de componentes de la matriz extracelular (15). Su acción ha sido demostrada tanto en cartílago articular inmaduro como adulto. Se considera que es el factor con mayor efecto anabólico sobre el cartílago (8). Como ya se mencionó, la GH induce producción de IGF-I por los condrocitos.

Efectos del PDGF. Es un factor de crecimiento primordial para las células del tejido conectivo. Es un dímero de dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Se han identificado isoformas con diferente actividad. Aunque no se ha dilucidado su mecanismo de acción, varios estudios sugieren que tiene un efecto mitogénico sobre los condrocitos y por lo tanto un eventual papel en la OA (15).

Efectos del FGF-b. Anteriormente conocido como factor de crecimiento del cartílago, actúa sobre el tejido conectivo como potente mitógeno. Su principal acción sobre los condrocitos es estimular la síntesis de DNA mientras que su acción sobre la pro-

ducción de componentes de la matriz extracelular es pobre (8, 15).

Efectos del TGH-beta. Es una proteína de 25 KDa compuesta por dos cadenas polipeptídicas idénticas, unidas por puentes disulfuro. Existen por lo menos cinco isoformas. Se le han atribuido múltiples acciones en relación con el hueso y el cartílago. Es sintetizado localmente por los condrocitos. Estimula la síntesis de proteoglicanos y regula la síntesis de colágenos tipo II. Además potencia el efecto del FGF-b y el IGF-I sobre la síntesis de DNA (15).

PAPEL DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas, entre ellas la IL-1, el TNF-alfa y la IL-6, son factores celulares solubles, que actúan como mediadores inflamatorios en una variedad de enfermedades articulares. Recientemente se ha demostrado la producción de IL-1, IL-6 y TNF-alfa por parte de los condrocitos, actuando de una forma autocrina y paracrina para regular el metabolismo del condrocito (16, 17). La IL-1 y el TNF-alfa inducen la síntesis y la liberación de metaloproteasa que degradan la matriz extracelular, pero también modulan la función anabólica del condrocito reflejada en la síntesis de componentes de la matriz (18).

La IL-1 estimula la liberación de glicosaminoglicanos en cultivos de cartílago, induce la liberación de colagenasa y otras proteasas incluyendo la fosfolipasa A2 a partir de condrocitos y células sinoviales. Suprime los efectos de varios factores de crecimiento sobre los condrocitos diferenciados, inhibiendo la respuesta mitogénica y la síntesis de la glicosaminoglicanos (18).

Existe suficiente evidencia, derivada de estudios *in vivo* e *in vitro*, que apoya el papel patogénico de estas citoquinas catabólicas en AO. Shinmei y cols (19) corroboran la producción de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) por parte de los condrocitos articulares y

demuestra un aumento de la expresión fenotípica de estas citoquinas en cartílagos de pacientes con OA. Demostró además que la IL-1 y el TNF-alfa estimulan la degradación de proteoglicanos, acelerando la degradación del cartílago en OA. La IL-6 se opone a los efectos de la IL-1 sobre la degradación de proteoglicanos. A su vez el TNF-alfa aumenta la producción de IL-1 por los condrocitos. Se conforma así una compleja red de citoquinas, con acciones interrelacionadas que modulan el metabolismo del condrocito e intervienen en la generación del daño del cartílago articular en la OA (19).

En resumen, las citoquinas cumplen una función definida como mediadores del daño articular en OA.

PAPEL DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Cooke, en 1980, demostró en biopsias de cartílago de pacientes con OA, la presencia de IgA, IgG y C3 por inmunofluorescencia. Su presencia era más frecuente en cartílagos de OA primaria que en OA secundaria a factores mecánicos (1). Este hallazgo ha favorecido el concepto de que los complejos inmunes pueden estar implicados en la patogénesis de OA y contribuyen a la inflamación local crónica. Existe asociación entre la presencia de estos depósitos y los cambios morfológicos del condrocito con la alteración de la matriz extracelular.

Más recientemente, en un estudio experimental con cartílago bovino (20), se estudió la relación entre depósitos de complejos inmunes y cartílago articular, encontrándose que la IgG afecta el metabolismo de los condrocitos, induciendo producción de citoquinas, las cuales de forma auto y paracrina estimula la formación de metaloproteasas y la generación de aniones superóxido, llevando como resultado final a una supresión de la síntesis de proteoglicanos. Por lo tanto, se sugiere una conexión causal de la interacción complejos inmunes y condrocitos en la OA.

REFERENCIAS

1. Cooke T DW. Osteoarthritis, Clinics in rheumatic diseases 1985; 11: 203-238.
2. Sledge CB. Biology of the joint. In Kelley, Harris B, Ruddy C, Sledge eds. Textbook of rheumatology. 3Th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1989;1-21.
3. Hamerman D. The biology of osteoarthritis, N Engl J Med 1989; 320: 1322-1330.
4. Mankin HJ, Brandt KD. Pathogenesis of osteoarthritis. Kelley, Harris B, Ruddy C, Sledge CB eds. Textbook of rheumatology 3Th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1989; 1469-1479.
5. Hough AJ, Sokoloff L. Pathology of osteoarthritis. In McCarty DJ ed. Arthritis and allied conditions. 11Th Ed Philadelphia: Lea and Febiger. 1989 1571-1594.
6. Crain DC. Interphalangeal osteoarthritis. JAMA 1975; 1049-1053-
7. Peter JB, Pearson CM, Marmor L. Erosive osteoarthritis of the hands. Arthritis Rheum 1966; 9: 365-388.
8. Franchimont P, Bassler C. Effects of hormones and local growth factors on articular chondrocyte metabolism. J Rheumatol 1991; 18(Suppl): 68-70.
9. Brinckerhoff CE. Joint destruction in arthritis: Metalloproteinase in the spotlight. Arthritis Rheum 1991; 34: 1073-1074.
10. McCachren SS. Expression of metalloproteinases and metalloproteinase inhibitor in human arthritic synovium. Arthritis Rheum 1991; 34: 1085-1093.

11. Firestein GS, Paine NM, Uttman B H. Gene expression (Collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis sinovium: quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1094-1105
12. Gravallese E M, Darling JM, Ladd A L, Katz J N, Glimcher L H. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076-1084.
13. Woessner JF. Role of metalloproteinases in human osteoarthritis. *J. Rheumatol* 1991; 18: 99-901 (Suppl).
14. Moskowitz RW, Boja B, Denko CW. The role of growth factors in degenerative joint disorders *J. Rheumatol* 1991; 18 (Suppl 27): 147-148.
15. Mankin HJ, Trippel SB. Growth factors and articular cartilage. *J. Rheumatol* 1991; 18: (Suppl 27): 66-67.
16. Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, Shimomura Y. Interleukin 1, tumor necrosis factor, and interleukin 6 as mediators of cartilage destruction. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: (Suppl 1) 27-32.
17. Shimei M, Masuda K, Kikuchi T, Shimomura Y. The role of cytokines in chondrocyte mediated cartilage degradation. *J. Rheumatol* 1989; 16: (Suppl 18) 32-34.
18. Hess E. Cytokine inhibitors and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1123-1124.
19. Shinmei M, Masuda K, Kikuchi T, Shimomura Y. Production of cytokines by chondrocytes and its role in proteoglycan degradation. *J Rheumatol* 1991; 18: (Suppl 27) 89-91.
20. Cooke D, Saura R, uno K, Scudamore A. Interaction of immunoglobulins and chondrocytes *J. Rheumatol*; 1991 18: (Suppl 27) 114-116.