

Article

Osteoarthritis/Artrosis: Una Enfermedad de Etiología Multifactorial

Lucia Guerrero Romero, Juan Ramón Heredia Elvar y Guillermo Peña García-Orea

Instituto Internacional de Ciencias del Ejercicio Físico y Salud (IICEFS)

INTRODUCCIÓN

Es probable que las afecciones músculo esqueléticas como la Osteoarthritis/Artrosis (OA) supongan una carga económica cada vez mayor con el envejecimiento de la población, el aumento de la prevalencia de un estilo de vida sedentario y el aumento de la esperanza de vida. En consideración, la prevención y gestión de la OA es de una alta prioridad en todo el mundo (1).

La OA es la forma más común de artritis afectando aproximadamente al 15% de la población (2). Debido a su predilección por las articulaciones de los miembros inferiores como la rodilla y la cadera, es la principal causa de discapacidad entre los adultos mayores, con un riesgo estimado de artrosis de rodilla de aproximadamente 40% en hombres y 47% en mujeres. Los riesgos son aún mayores entre los individuos que se clasifican como obesos y obesos sarcopénicos (3). En la actualidad, la OA es una de las enfermedades más comúnmente diagnosticadas en la práctica general, con proyección de duplicar la prevalencia en el año 2020 debido en gran parte al envejecimiento de la población y una prevalencia cada vez mayor de la obesidad (4).

Es una enfermedad que posee un origen multifactorial, caracterizada por la pérdida progresiva de cartílago articular, remodelado óseo subcondral, formación de osteofitos e inflamación sinovial, con dolor articular resultante y discapacidad creciente. La enfermedad ocurre cuando el equilibrio dinámico entre la descomposición y la reparación de los tejidos de las articulaciones se altera, a menudo en una situación donde las cargas mecánicas aplicadas exceden a las que pueden ser toleradas por los tejidos de la articulación (5).

Se ha sugerido que la atrofia y disminución de la fuerza aplicada de los músculos que rodean la articulación afectada está implicada en el desarrollo, la progresión y la gravedad de la OA, pudiendo resultar en reflejos protectores deteriorados, exceso de movimiento e inestabilidad articular así como aumento de las fuerzas recibidas sobre el sistema osteoarticular. En consecuencia, los microtraumatismos sobre el cartílago articular aumentan y la cascada degenerativa de la OA evoluciona, conduciendo a cambios en el patrón motor de la marcha y disminución del rendimiento en las actividades de la vida diaria (1).

La OA puede localizarse en un solo núcleo articular, o ser generalizada. Es la artropatía más común y presenta dolor articular, restricción locomotora y diversos grados de deterioro funcional (6). Si bien el deterioro progresivo de las articulaciones puede causar dolor e incapacidad, no todos los individuos con OA radiográfica tienen síntomas concomitantes. Además, los factores de riesgo de enfermedad estructural y enfermedad sintomática pueden no ser los mismos (4). En ese sentido, la edad de inicio, el patrón de compromiso articular, y la tasa de progresión, varían entre individuos y de un núcleo articular a otro. Por ejemplo, la OA puede ser un hallazgo incidental asintomático en el examen clínico o radiográfico, o ser un trastorno progresivo, doloroso e incapacitante en diferentes articulaciones para la misma persona. Por tanto, existe una superposición imperfecta entre la enfermedad OA (cambios estructurales visualizados en la

imagen), y la enfermedad OA (síntomas reportados por los individuos) (6).

Ante una OA sintomática, se presenta como principal causa en consulta primaria el dolor, la limitación funcional y factores psicosociales que comprometen la calidad de vida (4).

Tabla 1. Problemas comunes experimentados por los adultos con osteoartritis de rodilla. (Marks, R., 2012).

| |
|--|
| PROBLEMAS REPORTADOS POR PACIENTES ADULTOS CON ARTROSIS |
| FÍSICOS |
| Comorbilidad Cardiovascular y otras |
| Disminución del rango de movilidad articular |
| Dificultad en actividades de la vida diaria |
| Alteración del balance en bipedestación |
| Pérdida Propiocepción |
| Inhibición de reflejos extensores a nivel de rodilla |
| Mal alineamiento e inestabilidad articular |
| Atrofia Muscular y disminución de la Fuerza y Resistencia |
| Obesidad o Sobrepeso |
| Dolor, aumento de volumen y rigidez articular |
| MENTALES Y EMOCIONALES |
| Depresión y/o ansiedad |
| Disminución de la vitalidad |
| Alteraciones del sueño |
| FUNCIONALES |
| Limitaciones ocupacionales, sociales y recreativas |
| Disminución de la capacidad de trabajo |

Desde un punto de vista epidemiológico, la OA se puede clasificar como localizada o generalizada según las articulaciones afectadas y a su vez en primaria o secundaria atendiendo a la presencia o no de otras afecciones y/o condiciones que puedan propiciar o acelerar la aparición de la misma. Múltiples son los estudios que se refieren a la artrosis de rodilla, cadera y localización generalizada, sin embargo, apenas disponemos de literatura que describa las características sociodemográficas de la artrosis de la columna vertebral, qué si bien se describe que no es tan invalidante ni incapacitante como las otras localizaciones, también afectan a la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud de las personas que la padecen (7).

La OA de la columna vertebral aparece hasta en el 80 % de las personas mayores de 55 años y cursa con una amplia gama de síntomas destacando como predominantes el dolor de tipo mecánico y la rigidez que dificulta la movilidad articular. Varias son las causas que se enumeran y dan origen, destacando los cambios estructurales y bioquímicos en las curvaturas del raquis a consecuencia del envejecimiento fisiológico y/o fisiopatológico, los cuales en su conjunto son los responsables de la sintomatología asociada (7).

En la investigación epidemiológica, la OA tiende a diagnosticarse a través de radiografías convencionales y, con menor frecuencia, autoinformes. En la actualidad, no existe una definición estándar de resonancia magnética de la OA, aunque se ha descrito una definición preliminar, incluyendo lesiones de cartílago, osteofitos, lesiones de médula ósea, sinovitis y derrame (4).

La prevalencia reportada varía según el método utilizado para definir la enfermedad. Las características para definir y cuantificar la gravedad de la OA son la presencia de osteofitos (crecimientos osteocartilaginosos), esclerosis subcondral y estrechamiento del espacio articular. La OA sintomática, en contraste, requiere la presencia concomitante de dolor, siendo ésta clínicamente importante, no simplemente la identificación radiológica de una OA osteofítica o autorreferida, pues no está del todo clara la correlación existente entre los hallazgos estructurales de imagen y los síntomas.

Determinantes del dolor

Los determinantes del dolor en la OA no se comprenden bien, pero se cree que implican múltiples vías que interactúan en un marco biopsicosocial (factores biológicos, psicológicos y sociales desempeñan un papel significativo en el dolor) (5).

Desde una perspectiva biológica, la actividad neuronal en las vías nociceptivas es responsable de la generación de señales que en última instancia se interpretan como dolor en las articulaciones. Durante la inflamación o la lesión del tejido articular, los mediadores son liberados en la articulación por un aumento de la actividad de las numerosas fibras nerviosas aferentes primarias, de modo que tareas de las actividades de la vida diaria que teóricamente no suponen "riesgo" para el individuo, pueden provocar una respuesta dolorosa (5).

Con el tiempo, este aumento de la actividad neuronal de la periferia (sensibilización periférica), puede contribuir a cambios de plasticidad en el sistema nervioso central (sensibilización central).

La sensibilización central puede intensificar la percepción del dolor e incluso conducir a respuestas de dolor desde regiones del cuerpo alejadas de la articulación inflamada, es decir, dolor referido. Otro componente importante de la contribución biológica al dolor proviene de la multitud de tejidos dentro de la articulación que contienen fibras nociceptivas y éstas son las fuentes probables de dolor en la OA. El hueso subcondral, el periostio, los ligamentos periarticulares, el músculo periarticular y la cápsula articular, incluyendo su revestimiento sinovial interno, se encuentran inervados y son la fuente probable de nocicepción en la OA. Sin embargo, los sujetos con el mismo grado de daño estructural experimentan niveles muy diferentes de dolor, un fenómeno poco conocido (5).

El conocimiento de los factores específicos que conducen a la sensibilización periférica y central en la OA, proporcionaría oportunidades para la selección de estrategias terapéuticas que reduzcan potencialmente el dolor, y la transición de dolor agudo a crónico. Por ejemplo, la relación de las alteraciones estructurales de las articulaciones con la sensibilización periférica sigue sin evaluarse. La transición del dolor agudo relacionado con la actividad al dolor crónico y persistente no se conoce bien, y es la fuente de la mayor parte de la morbilidad relacionada con la OA (5).

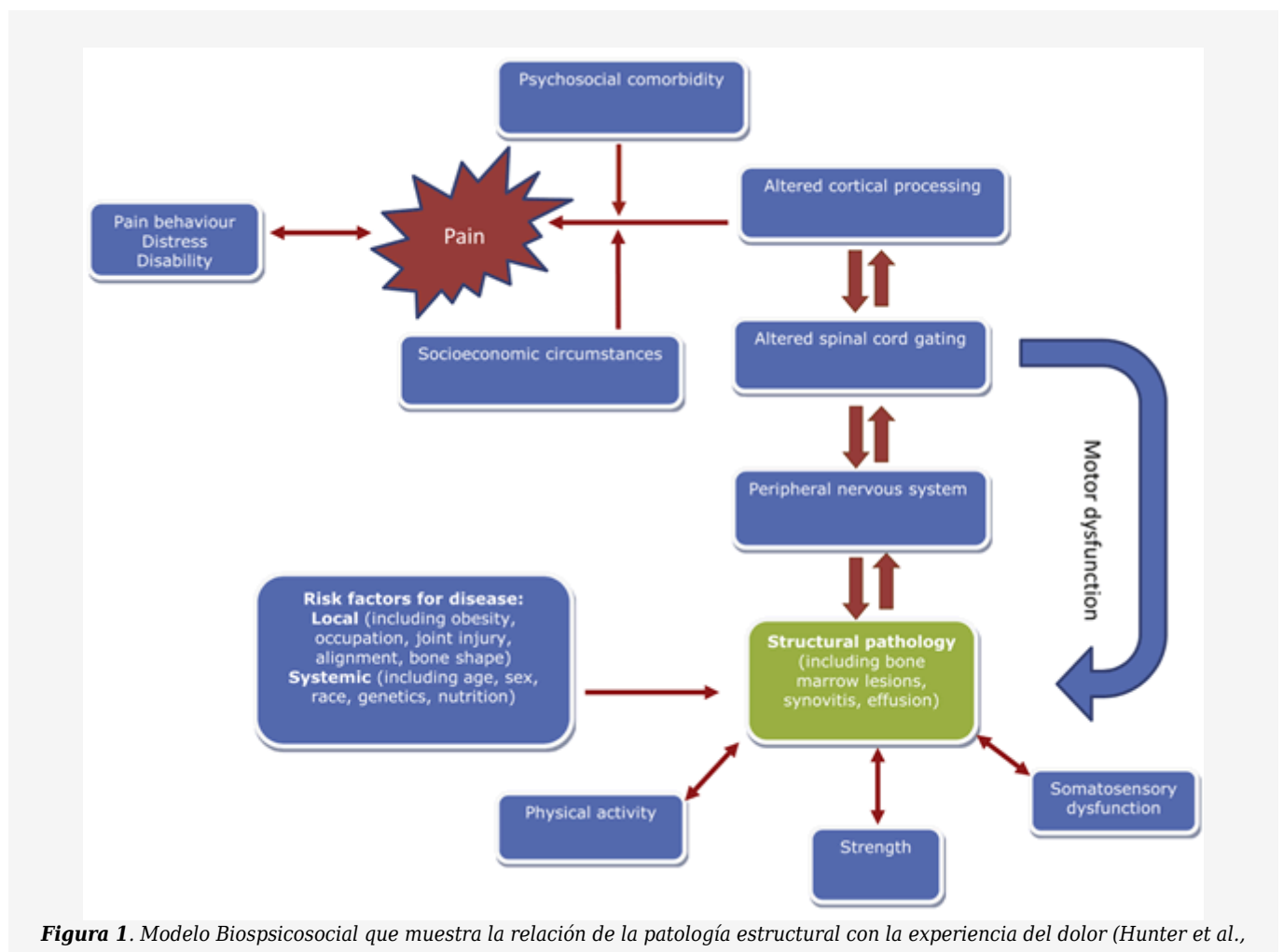


Figura 1. Modelo Biopsicosocial que muestra la relación de la patología estructural con la experiencia del dolor (Hunter et al.,

Factores mecánicos, celulares, bioquímicos

La OA parece ser el resultado de una interacción compleja entre factores mecánicos, celulares y bioquímicos. La edad es uno de los predictores más fuertes de OA. Sin embargo, el mecanismo exacto detrás del aumento de la prevalencia y la incidencia con la edad es poco conocido. Una combinación de cambios, incluyendo la capacidad de los tejidos articulares para adaptarse a los desafíos biomecánicos como consecuencia de la sarcopenia relacionada con el envejecimiento, cambios biológicos a nivel celular, así como el recambio óseo (turnover), son factores contribuyentes. El aumento de la incidencia de OA en el momento de la menopausia ha llevado a hipótesis sobre el papel del estrógeno en su desarrollo. El estrógeno puede desenmascarar los síntomas de la OA mejorando la sensibilidad al dolor; sin embargo, los resultados de los estudios observacionales y ensayos clínicos han sido conflictivos (4).

Por otra parte, especies reactivas de oxígeno (ROS) puede acumularse con la edad y dañar los tejidos articulares. Así, los estudios en animales han puesto de relieve la importancia de la nutrición desde edades tempranas, como un contribuyente a la susceptibilidad en la OA, pero estos efectos aún no se han establecido con claridad en los seres humanos (4).

La OA parece estar fuertemente determinada con factores genéticos que representan al menos el 60% en la cadera y la muñeca hasta el 40% en la rodilla. Aunque muchos estudios se centran en la prevalencia de la OA, muchos genes han sido identificados en desempeñar un papel en las vías fisiopatológicas y, por tanto, pueden contribuir al riesgo de desarrollo. Los genes para los receptores de la vitamina D, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), colágeno tipo II y el factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF5), puede ser objetos de estudio para futuros enfoques farmacológicos (4).

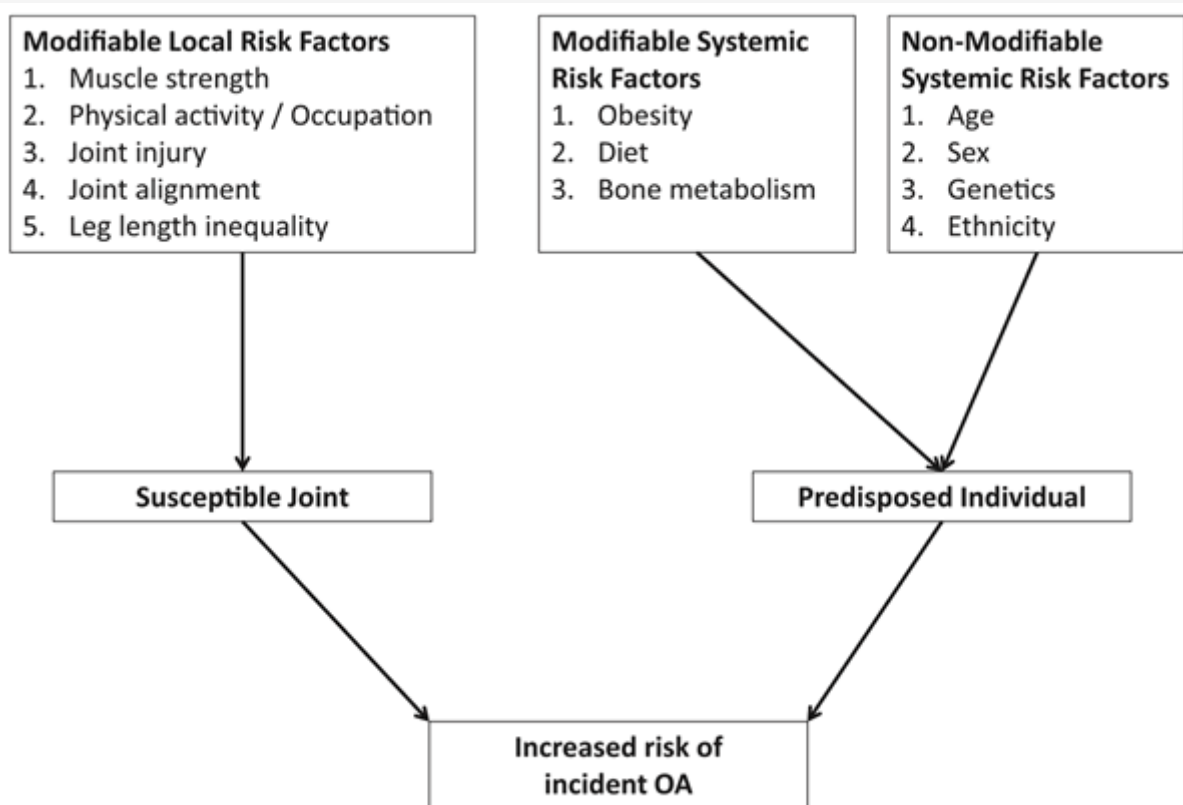


Figura 2. Factores de riesgo potenciales para la susceptibilidad a la incidencia de OA, cada uno con diferentes grados que respaldan su asociación. (Johnson y Hunter, 2014).

Obesidad, “el factor de riesgo más modificable”

La obesidad se ha convertido en un problema mundial que lleva al exceso de morbilidad y mortalidad. Hay evidencia considerable que indica que la obesidad representa uno de los factores de riesgo más importantes para la OA en las articulaciones correspondientes al esqueleto apendicular, como la rodilla y la coxofemoral. Las personas obesas o con sobrepeso tienen casi tres veces más de riesgo de incidencia de OA de rodilla en comparación con aquellos que presentan una adecuada composición corporal. Se ha señalado como el factor de riesgo modificable con mayor impacto potencial en la población (4).

Actualmente, no se conocen las vías metabólicas precisas a través de las cuales la obesidad contribuye al daño estructural de la articulación, aunque se cree que implica una expresión aberrante de las adipocinas con efectos directos sobre el tejido articular, incluyendo cartílago, membrana sinovial y hueso, que conducen a la destrucción y remodelación del tejido articular (8).

En ese sentido, la fisiopatología de la OA relacionada con la obesidad es probable que sea multifactorial, donde algunos autores han sugerido que la OA no es simplemente una enfermedad del envejecimiento o estrés metabólico de las articulaciones, sino más bien un trastorno metabólico en el que diversos mediadores lipídicos, metabólicos y humorales interrelacionados contribuyen a la iniciación y progresión del proceso de la enfermedad (8).

Las adipocinas ejercen efectos sobre el tejido articular, incluyendo cartílago, membrana sinovial y hueso. La leptina y la adiponectina son las adipocinas más abundantes y sus receptores se expresan en la superficie de los condrocitos (células muy especializadas en la producción y mantenimiento de la matriz extracelular que le confiere sus peculiares propiedades mecánicas), sinoviocitos (células predominantes en el tejido sinovial sano), y osteoblastos (células óseas especializadas en sintetizar la matriz ósea) subcondrales. Se ha descubierto que la leptina aumenta los niveles de enzimas degradativas, como las metaloproteinasas de la matriz y el óxido nítrico, y la producción de citoquinas proinflamatorias. Los niveles de adipocinas en personas con obesidad pueden ser particularmente importantes, ya que la obesidad puede producir un entorno bioquímico en el que los condrocitos no pueden responder a tales desafíos. Por ejemplo, se ha demostrado que los condrocitos de personas obesas con OA presentan un patrón de respuesta a la leptina diferente a individuos sanos. Se conoce menos sobre el papel de la adiponectina en la enfermedad articular, con propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, en comparación con sus efectos antiinflamatorios sistémicos (8).

A pesar de ello, a día de hoy no se conoce con exactitud la contribución relativa de los componentes mecánicos y metabólicos a los cambios estructurales de las articulaciones, y la importancia de los factores metabólicos y mecánicos de "iniciación". La patogénesis de la OA primaria en personas obesas puede comenzar con la expansión del tejido adiposo. Esto puede conducir a una mayor síntesis de factores endocrinos como la leptina que actúan sobre otros tejidos, y el crecimiento y los cambios en estos tejidos darán lugar a las alteraciones observadas en la OA. Además, el efecto inflamatorio sistémico del tejido adiposo excesivo en personas obesas puede desempeñar un papel en la alteración de las características del cartílago. Una vez iniciado este proceso, los factores mecánicos y posiblemente otros constituirán un bucle de retroalimentación positiva que será difícil romper (8).

Otro estudio identificó una asociación entre los factores metabólicos (hipertensión, hipercolesterolemia y glucemia) y la OA de rodilla en las mujeres que era independiente de la obesidad, lo que apoya la noción de que la OA tiene importantes componentes sistémicos y metabólicos en su etiología (8).

En una población adulta sin OA de rodilla, la masa grasa se asoció con un aumento de los defectos del cartílago y lesiones de la médula ósea, las cuales son características tempranas de OA de rodilla. Por el contrario, la masa muscular se asoció positivamente con el volumen del cartílago, lo que los autores suponen que puede ser debido a los efectos protectores del tejido muscular como órgano endocrino (8).

Sarcopenia y OA, "factor de riesgo o consecuencia directa"

La sarcopenia se ha definido como una pérdida de masa muscular y consecuentemente de la función muscular que por lo general se asocia con el proceso de envejecimiento fisiológico. Otras afecciones como la caquexia y el desgaste muscular están asociadas con una pérdida en la cantidad de fibras musculares, aunque este proceso derive de un catabolismo alterado de las proteínas, pero la sarcopenia representa una condición específica del equilibrio energético normal, con un aumento del porcentaje de grasa corporal. Las enfermedades endocrinas (como la diabetes mellitus insulino-resistente) y la ingesta desequilibrada de nutrientes son los principales factores que conducen al desarrollo de la sarcopenia (9).

En personas afectadas por OA y artritis reumatoide (AR), se ha informado de un desarrollo más probable y acelerado de la sarcopenia y eventualmente vinculado al aumento de citoquinas inflamatorias típicas de estas dos condiciones. De hecho, se demuestra que las citoquinas como la interleucina-1b (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), juegan un papel en el aumento del catabolismo proteico, lo que podría explicar la reducción de la masa muscular en estos sujetos, además de la disminución de la actividad física debido a los dolores articulares (10). Esta asociación también se ha observado que es más común en OA que implica articulaciones de los miembros inferiores más que en otra localización (9).

Básicamente, la evidencia bibliográfica actual es que la edad, la baja tasa de ejercicio, y la condición inflamatoria, explican la progresión no saludable de la OA en asociación con la sarcopenia. En términos generales, la condición inflamatoria no sólo tiene algunos efectos locales, sino que también conduce a un estado proinflamatorio que puede evolucionar fácilmente a una inflamación sistémica. En los adultos mayores, este patrón es bastante común y es la causa del desarrollo de enfermedades crónicas como la hipertensión y la artritis reumatoide. Tal vez, la etiología multifactorial de la sarcopenia tiene en cuenta la posibilidad de un papel inflamatorio en su patogénesis, que todavía no se puede demostrar claramente (9).

Según Toda et al (2000), una disminución de la masa magra del miembro inferior es frecuente en los pacientes con OA y también la obesidad sarcopénica se ha demostrado en relación con la OA. Desafortunadamente, no hay evidencia que sugiera un método claro para correlacionar el desarrollo de la OA junto con la sarcopenia. La única manera de medir esta relación es evaluar por separado el grado OA y la masa muscular que rodea cada articulación. La pregunta más importante que nos hacemos es "¿Qué fue primero?" La baja calidad muscular y una menor área de sección transversal pueden considerarse un importante factor de riesgo, así como una contribución mecánica a la patogénesis de la OA (9).

Por otro lado, en una muestra nacionalmente representativa de la población coreana, en individuos de edad mayor o igual a 50 años, se encontró que los riesgos de síndrome metabólico o resistencia a la insulina aumentaron en sujetos con OA sarcopénica en comparación con aquellos con OA o sarcopenia sola. En este estudio se identificaron diversas etiologías para la sarcopenia, incluyendo el envejecimiento, la pérdida de neuronas α -motoras en el sistema nervioso central, la reducción de las tasas de síntesis de proteínas en los miocitos, la baja actividad física y la ingesta inadecuada de proteínas en la dieta. Las alteraciones en la composición corporal que disminuyen el área de sección transversal y aumentan relativamente el porcentaje de grasa están estrechamente asociadas con niveles más altos de proteína C reactiva tanto en personas obesas y no obesas de mediana edad (10).

Estos datos indican que OA sin sarcopenia no se asocia significativamente con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Sin embargo, cuando se produce sarcopenia y OA al mismo tiempo, el riesgo de síndrome metabólico y el grado de resistencia a la insulina aumenta más de lo esperado (10).

Las personas con OA sarcopénica podrían tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociada a albergar múltiples factores de riesgo incluyendo inflamación sistémica, dislipidemia e hipertensión. Por lo tanto, la presencia simultánea de sarcopenia y OA debe considerarse como un indicador de alto riesgo en el área clínica cardiovascular independientemente de la presencia de obesidad (10).

Diabetes tipo 2, hiperglucemia, rigidez y fragilidad en el cartílago

Entre las personas con diabetes tipo 2, la prevalencia de OA es significativamente mayor que en aquellos que no la presentan (Cheng et al., 2012; Puenpatom & Victor, 2009). Estudios recientes han encontrado que la asociación entre ambas patologías existe incluso cuando se controlan los factores de riesgo identificados como la edad y el sexo (Nieves-Plaza,

Castro-Santana, Font, Mayor, & Vilá, 2013; Yoshimura, Muraki, Oka, et al., 2012). Al controlar otros factores de riesgo comunes como el peso o el índice de masa corporal, los resultados han sido heterogéneos en cuanto a si existe una asociación estadísticamente significativa entre la OA y la diabetes tipo 2, quizás por la baja calidad en los estudios al no distinguir grasa corporal y tejido muscular (Bagge, Bjelle, Edén y Svanborg, 1991; 2013, Schett, Kleyer, Perricone, et al., 2013, Yoshimura et al., 2012) (11).

Los condrocitos son los responsables de la síntesis y mantenimiento de la matriz extracelular, y son, por tanto, responsables últimos de las características del cartílago: flexibilidad, elasticidad y capacidad de amortiguación. Gran parte de sus características mecánicas son debidas a la relación de las macromoléculas de la matriz y el agua, dependiendo de esta interacción el volumen, la concentración de agua tisular y la capacidad de respuesta a los estímulos. Así, la degeneración del cartílago articular se asocia con cambios en las propiedades mecánicas del material, especialmente en su rigidez y elasticidad, pues las características del material cambian, ya que el contenido de agua es más bajo y, también la permeabilidad del tejido.

Los datos sugieren que los factores metabólicos como la hiperglucemia pueden contribuir a la vulnerabilidad conjunta a través de la formación de productos finales de glicación (AGEs) en el cartílago (Saudek & Kay, 2003). La acumulación de AGEs conduce a un aumento de la rigidez y la fragilidad del colágeno, lo que hace que la articulación sea más vulnerable al estrés mecánico (DeGroot, Verzijl, Wenting-van Wijk y otros, 2004, Verzijl, DeGroot, Ben y col. 2002).

Es por ello, que los AGEs también están implicados en la alteración de la síntesis y degradación del colágeno y probablemente comprometen la integridad del cartílago (DeGroot, Verzijl, Jacobs et al., 2001, Steenvoorden, Huizinga, Verzijl et al). Con el aumento de la prevalencia de la diabetes a nivel internacional, los resultados de un mayor riesgo de padecer OA en personas con diabetes tipo 2, es particularmente relevante. La principal limitación de este análisis es que se

trata de estudios observacionales individuales (11).

REFERENCIAS

1. Zacharias A, Green RA, Semciw AI, Kingsley M, Pizzari T (2014). Efficacy of rehabilitation programs for improving muscle strength in people with hip or knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 22 ; 1752-1773.
2. Guccione A, et al. (1994). The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*; 84:351-8.
3. Lawrence R et al. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part 2. *Arthritis Rheum*; 58:26-35. 4. V.L. Johnson, D.J. Hunter (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 28; 5-15.
5. D.J. Hunter, A. Guermazi, F. Roeme, Y. Zhang, T. Neogi (2013). Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 21; 1170-1178
6. Abhishek y Doherty (2013). Diagnosis and Clinical Presentation of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 39; 45-66.
7. Cartas S, Hernandez A, Carbonell C. (2014). Osteoarthritis. *Características sociodemográficas. Revista Cubana de Reumatología. Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología. Volumen XV I; (2) 1817-5996.*
8. King, L, March L, Anandacoomarasamy, A. (2013). Obesity & osteoarthritis. *138(2): 185-193.*
9. Papalia, R, Zampogna B, et al. (2014). Sarcopenia and its relationship with osteoarthritis: risk factor or direct consequence? *Musculoskelet Surg.*
10. Chung S & Hyun M & Lee E & Seo H. (2016). Novel effects of sarcopenic osteoarthritis on metabolic syndrome, insulin resistance, osteoporosis, and bone fracture: the national survey. *Osteoporos Int*
11. Williams, M.F., et al., (2016). Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Diabetes and Its Complications.*
12. Forriol, F (2002). El cartílago articular: aspectos mecánicos y su repercusión en la reparación tisular. *Rev Ortop Traumatol* 5:380-390.

Versión Digital