

Inflamación en Osteoartritis

Carla Bastías O.

Becada de Inmunología Clínica,
Universidad de Chile

Resumen

La osteoartritis es una enfermedad de alto impacto que produce importante morbilidad y discapacidad en adultos sobre 60 años.

Su proceso patológico se caracteriza por degeneración del cartilago articular; asociado a inflamación secundaria, lo que produce cambios proliferativos con la formación de osteofitos y esclerosis del hueso subcondral.

Actualmente existe evidencia de la importancia del proceso inflamatorio subyacente, destacando la participación de polimorfismos genéticos que fomentan el proceso inflamatorio. Asociado a esto, se ha evidenciado un cambio en el fenotipo del condrocito, el cual produce mayor cantidad de IL-1-beta y TNF-alfa, las que activan el catabolismo del cartilago. Además, se postula que la sinovial actuaría como un potenciador de la inflamación, pues los fibroblastos ahí presentes son capaces de producir diversas sustancias proinflamatorias, tales como citoquinas, prostaglandinas y óxido nítrico.

Por otra parte, alteraciones mecánicas y la obesidad pueden activar al condrocito, fomentado su cambio de fenotipo, lo que aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias que aumentan el daño cartilaginoso.

Sin embargo, aún no existe claridad sobre los "gatillantes" exactos del proceso inflamatorio en OA.

Palabras clave: Osteoartritis, inflamación, citoquinas.

Osteoarthritis Inflammation

Summary

Osteoarthritis (OA) is a disease of high impact that produces significant morbidity and disability in adults over 60 years.

His disease process is characterized by degeneration of articular cartilage, associated with secondary inflammation that produces proliferative changes with osteophyte formation and subchondral bone sclerosis.

There is evidence of the importance of the underlying inflammatory process, highlighting the involvement of genetic polymorphisms that promote the inflammatory

process. Associated with this has shown a change in chondrocyte phenotype which produces more IL-1-beta and TNF-alpha, which activate the catabolism of cartilage.

Furthermore, it is postulated that synovial act as an enhancer of inflammation present there as fibroblasts are capable of producing various proinflammatory substances such as cytokines, prostaglandins and nitric oxide.

Moreover, mechanical alterations and obesity can activate the chondrocyte phenotype promoted the change of increasing the production of proinflammatory cytokines that promote cartilage damage.

However, even there is no clarity on the exact "gatillantes" the inflammatory process in OA.

Key words: Osteoarthritis, inflammation, cytokines.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad de gran impacto para la sociedad moderna, pues se presenta en más de un 37% de los adultos sobre 60 años y representa una importante causa de morbilidad y discapacidad de la población afectada.^(1,2)

Su proceso patológico se define inicialmente de naturaleza degenerativa, en donde el cartilago articular se desgasta en su superficie y se altera su estructura en red de colágeno. Además, existe una respuesta proliferativa del hueso con la formación de osteofitos en los márgenes articulares, esclerosis del hueso subcondral, alteraciones de la cápsula articular e inflamación de la sinovial.^(1,3)

Es en este contexto cuando surge la interrogante respecto a la participación del proceso inflamatorio en el desarrollo de OA, pues existen múltiples evidencias que muestran que en las articulaciones de estos pacientes existe un proceso inflamatorio subyacente, caracterizado por la presencia de diversas células y mediadores proinflamatorios.

En esta revisión se hará énfasis en describir el componente inflamatorio participante en la patogenia de la osteoartritis.

LO CLÁSICO SOBRE LA PATOGENIA DE OSTEOARTRITIS

La patogenia de esta enfermedad no es del todo conocida; existen múltiples factores asociados a su desarrollo, siendo los más relevantes la sobrecarga mecánica, la senescencia del cartílago y la inflamación crónica.^(1, 4)

Además, en su aparición influyen factores de riesgo tales como: predisposición genética, obesidad, mal alineamiento articular, trauma y alteraciones metabólicas, entre otros. Por consiguiente, es necesario comprender a la OA como un proceso patológico multifactorial.

Los diversos factores antes mencionados conducen a la destrucción del cartílago articular por proteólisis no controlada de la matriz extracelular; consecuentemente, se produce un estado inflamatorio crónico que perpetúa la enfermedad y que conlleva remodelación en las articulaciones afectadas.⁽⁵⁾ Clínicamente esto se traduce en dolor articular asociado a derrame con leve aumento de la temperatura local y limitación del movimiento.^(1, 5)

EVIDENCIA DEL COMPONENTE INFLAMATORIO EN OA

1. FACTORES GENÉTICOS QUE FOMENTAN LA INFLAMACIÓN EN OA

Ya en 1940 surge la primera evidencia sobre la predisposición genética en osteoartritis, observándose que existía agregación familiar en esta enfermedad, pues el riesgo relativo aumenta a más del doble en personas que tienen familiares con OA respecto a la población general.⁽⁶⁾

Por otra parte, estudios clásicos en gemelos idénticos muestran que la heredabilidad de la enfermedad es de 60% para artrosis de cadera y 39% para la de rodilla.⁽⁶⁾

En ensayos más recientes, que han sido posibles gracias al conocimiento completo del genoma humano, se ha podido relacionar genes específicos involucrados en el proceso de destrucción del cartílago y que se correlacionan con osteoartritis más agresiva y con mayor inflamación.

Entre estos genes destacan:

- Genes de metaloproteinasas (MMP): En OA se ha observado una elevada actividad proteolítica con degradación de proteoglicanos y colágeno tipo II; en este sentido, se ha relacionado que la mayor actividad de un polimorfismo de MMP-3 empeora el curso de OA; sin embargo, aún no existen evidencias claras al respecto.⁽⁶⁾
- Genes relacionados con la apoptosis: La apoptosis mediada por receptores de muerte tipo Fas (pertenece a la familia de receptores de TNF-alfa) se ha relacionado con la muerte de los condrocitos en OA. Se cree que

polimorfismos en estos genes pueden tener un rol en el desarrollo de la enfermedad.⁽⁶⁾

Recientemente un polimorfismo de ANP32A (codifica una proteína supresora de tumor) ha sido relacionado con aumento de la apoptosis y desarrollo de OA de cadera en mujeres.

Además, varios metaanálisis evidencian que variantes genéticas relacionadas con las moléculas de señalización de la apoptosis tienen un rol en OA.

- ADN mitocondrial: Variación de este ADN ha sido relacionada con el desarrollo de osteoartritis de cadera y rodilla, y también en relación al aumento de la apoptosis celular.⁽⁶⁾

Por otra parte, recientemente se han estudiado fenómenos epigenéticos relacionados con el desarrollo de OA, en donde se ha observado que mecanismos de carga regularían la metilación del DNA, favoreciendo la degradación o protección del cartílago. Un ejemplo es la hipometilación del DNA, que aumenta la actividad de MMP-3-9-13 y ADAMPS-4, siendo esta última una enzima relevante en la degradación de las redes de colágeno.^(6, 7)

2. ROL DEL CONDROCITO Y LA INFLAMACIÓN EN OA

En el líquido sinovial de los pacientes con OA se ha evidenciado un cambio en el fenotipo del condrocito, el cual produce mayor cantidad de IL-1-beta y TNF-alfa, las que activan el catabolismo del cartílago, inducen la activación de MMP, aumentan la actividad de la ciclooxigenasa tipo 2 e inducen la producción de la enzima óxido nítrico sintetasa (iNOS). Además, condrocitos y fibroblastos articulares producen en mayor cuantía IL-6, IL-8, óxido nítrico y PGE2.⁽⁵⁾

Todo lo anterior produce mayor mineralización del cartílago de conduciendo a un cambio en su estructura, lo que fomenta la degradación del cartílago y, consecuentemente, el daño característico de esta patología.^(5, 9)

Por otra parte, TGF- β , FGF (factor de crecimiento de fibroblasto) y BMP (proteínas morfogenéticas de hueso) también tienen un rol establecido en la patogenia de la OA. Estos mediadores regulan la homeostasis ósea, produciendo matriz extracelular, y en parte tratan de reparar el daño cartilaginoso potenciando la proliferación de los condrocitos. Sin embargo, dado el ambiente inflamatorio de la articulación, este intento de reparación conduce a producción de matriz extracelular de mala calidad y además fomenta la formación de osteofitos.^(5, 9)

En la Figura 1 se aprecia claramente la interacción de las diversas citoquinas en la patogenia de la OA.

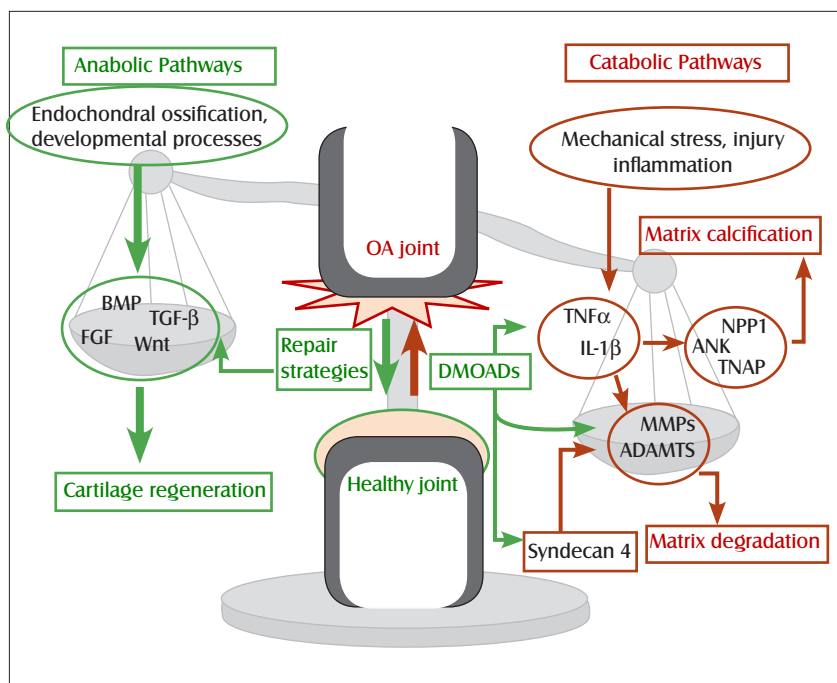


Figura 1. Esquema que muestra la interacción entre citoquinas que fomentan la degradación del cartílago y las que intentan su reparación. Cell Mol Life Sci (2010); 67:4197-4211.

3. ROL DE LA SINOVIAL Y LA INFLAMACIÓN EN OA

En diversos estudios que correlacionan la histopatología con imágenes ecográficas y de resonancia nuclear magnética de articulaciones con OA, se ha comprobado que existe inflamación sinovial en etapas tempranas y tardías de la enfermedad. Sin embargo, esta inflamación no es difusa y sólo se manifiesta en las áreas de la condropatía.^(3, 10)

A pesar de lo anterior, los estudios aún son controversiales respecto a la presencia clara de sinovitis y degradación del cartílago.

Se postula que la sinovial actuaría como un potenciador de la inflamación en osteoartritis, pues los fibroblastos ahí presentes son capaces de producir diversas sustancias proinflamatorias, tales como citoquinas, prostaglandinas y óxido nítrico.⁽³⁾

Es así como en la sinovial de pacientes con OA se encuentra un infiltrado linfocitario donde predominan principalmente LTCD4+ de memoria con expansión oligoclonal, lo que sugiere la presencia de antígenos específicos en la articulación. Debido a lo anterior, surge la hipótesis de que productos de la degradación del cartílago actuarían como neoantígenos que estimularían una respuesta inmune específica, perpetuando de este modo la inflamación crónica.^(3, 11)

4. CARGA MECÁNICA Y SU ROL EN LA INFLAMACIÓN DE OA

Los tejidos articulares son muy sensibles a los estímulos mecánicos; así, un estímulo mecánico adecuado actúa como protector de la articulación, estimulando un equilibrio entre la degradación y reparación de la matriz extracelular cartilaginosa y ósea.^(4, 5)

Sin embargo, una alteración en este estímulo mecánico, por ejemplo, la sobrecarga o el sobreuso, pueden activar al condrocito, fomentando su cambio de fenotipo, lo que aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias que fomentan el daño cartilaginoso.^(8, 12)

Por otra parte, los condrocitos pueden actuar como células presentadoras de antígenos y el trauma puede producir neoantígenos a nivel del cartílago y la sinovial, provocando una estimulación constante del sistema inmune.⁽⁸⁾

En la Figura 2 se aprecia el efecto de las alteraciones mecánicas y su rol en la patogenia de la osteoartritis.

5. OBESIDAD Y SU ROL EN INFLAMACIÓN DE OA

Existe una clara correlación entre el índice de masa corporal y la prevalencia de OA; por este motivo se plantea una relación causa-efecto entre ambas enfermedades.

El tejido adiposo es gran fuente productora de adipo-

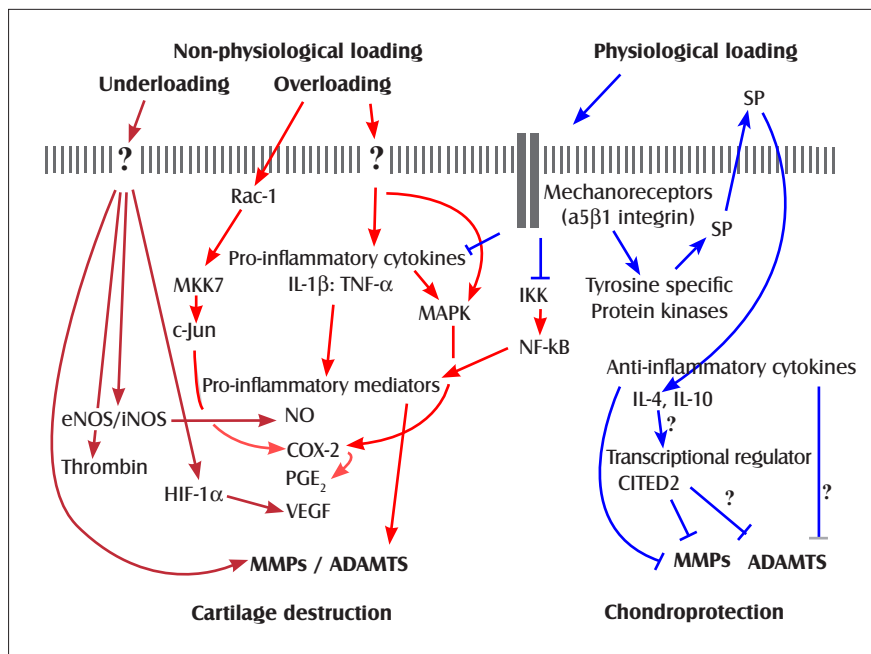


Figura 2. Influencia de la carga mecánica en la inflamación presente en la osteoartritis. Ann N Y Acad Sci 1211 (2010); 37-50.

citoquinas como leptina, adiponectina y resistina. Estas adipocitoquinas están más elevadas en pacientes con OA erosiva y tienen directa relación con el proceso inflamatorio local, pues existen receptores para ellas en condrocitos y fibroblastos articulares.^(2, 13)

Estas adipocitoquinas, en especial la leptina, fomentan la producción de citoquinas inflamatorias y MMP por los condrocitos.^(2, 13)

CONCLUSIONES

En esta revisión se presentan evidencias importantes y significativas sobre el rol de la inflamación en la patogenia de la OA. Sin embargo, no existe claridad sobre los “gatillantes” de la inflamación y si ésta corresponde a un evento primario o secundario a diversos factores, tales como la sobrecarga mecánica y la obesidad.

Claramente la osteoartritis es una patología de etiología multifactorial, en donde el sistema inmunológico juega un rol primordial tanto en el daño del cartílago como en su intento de reparación.

Sin duda alguna es necesario profundizar el conocimiento de esta patología con el fin de poder aportar mayores herramientas terapéuticas, tanto para el control de los síntomas como para evitar la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aris H. Reumatología, 1ª edición, 1995; pp. 319-330.
2. Sowers M. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:533-537.
3. Sellam J. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:625-635.
4. Samuels J. Osteoarthritis, a Tale of Three Tissues. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008; 66:244-50.
5. Umlauf D. Cartilage biology, pathology, and repair. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67:4197-4211.
6. Valdes A. The genetic epidemiology of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:139-143.
7. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: the developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arth Res Ther* 2010; 12: 216.
8. Sun H. Mechanical loading, cartilage degradation and arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1211: 37-50.
9. Schulze-Tanzil G. Activation and differentiation of chondrocytes: Implications in cartilage injury and repair. *Ann Anat* 2009; 191:325-338.
10. Hill CL. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1599-1603.
11. Furuzawa-Carballeda J. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis pannus have similar qualitative metabolic characteristics and pro-inflammatory cytokine response. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 554-560.
12. Torzilli P. Effect of impact load on articular cartilage: cell metabolism and viability, and matrix water content. *J Biomech Eng* 1999; 121:433-441.
13. Heim H. Obesity in older adults is associated with an increased prevalence and incidence of pain. *Obesity* 2008; 16:2510-2517.