



Mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de la gonartrosis

Autora: Dra. Aliena Núñez González (ANG)¹

¹Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Manzanillo, Cuba. Número de teléfono móvil: 55966573, e-mail: alienangzalez937@gmail.com

Resumen

Introducción: La artrosis es la enfermedad articular más frecuente, que generalmente se desarrolla en personas mayores de 50 años, de etiología multifactorial muy compleja. Existe una serie de factores biomecánicos, bioquímicos y genéticos que actúan de manera coincidente hasta el deterioro articular.

Objetivos: Describir los mecanismos que desde el punto de vista molecular operan en la producción de la gonartrosis.

Material y Métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según el propósito trazado en esta investigación.

Resultados: La etiología de la artrosis de la rodilla continúa siendo difusa, debido al carácter multifactorial de la misma. Puesto que se ha descrito cierta predisposición a padecer de gonartrosis según diversos factores de riesgo identificados en su patogenia. Actualmente, el foco se centra sobre los primeros estadios de la lesión a nivel molecular, destacando mecanismos como una apoptosis infructuosa y defectos en la señalización celular.

Discusión/ Conclusión: Al ser una entidad clínica muy frecuente en nuestro medio, el conocimiento de los factores predisponentes y mecanismos fisiopatológicos de la artrosis de la rodilla, pueden considerarse como una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz y el manejo de los pacientes que viven con la enfermedad.

Palabras clave: artrosis, cartílago, gonartrosis, apoptosis.

Área temática: Perspectiva desde las ciencias básicas sobre la gonartrosis.

Introducción

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente, que generalmente se desarrolla en personas mayores de 50 años. Es causa frecuente de dolor, rigidez articular, crepitación o ruidos articulares, limitación de la movilidad, en ocasiones de derrame articular con mayor o menor grado de inflamación y de un deterioro progresivo de la calidad de vida. La enfermedad se caracteriza por una progresiva degeneración y pérdida del cartílago articular, una proliferación osteocartilaginosa subcondral y de los márgenes articulares, condicionando un estrechamiento del espacio articular, dando lugar a la formación de osteofitos.¹

En articulaciones artrósicas podemos encontrar afectación del cartílago articular, consistente en adelgazamiento, fisuración con aparición de grietas verticales y fragmentación de la superficie cartilaginosa.¹ Se produce además un aumento del remodelado óseo, así como la invasión de yemas vasculares responsables de perpetuar un proceso inflamatorio crónico que provocaría una hiperplasia sinovial. Este hecho favorecería el crecimiento óseo no solo subcondral, sino que también en los márgenes articulares con la aparición de osteofitos.²

Además de la afectación del cartílago y la membrana sinovial, otras estructuras articulares se ven afectadas, como es el hueso subcondral, que sufrirá un fenómeno de esclerosis, los ligamentos y la musculatura articular. La inflamación sinovial da lugar a un aumento de la cantidad de líquido sinovial, provocando la hinchazón articular con distensión de la cápsula.²

El cartílago normal está formado por solo un 5 % de condrocitos, que se encargan de mantener el equilibrio entre la producción y degradación enzimática de la matriz extracelular. Su alteración a favor de un catabolismo daría lugar a un descenso en la celularidad por apoptosis con una consecuente pérdida del cartílago. Se sospecha que esta apoptosis juega un importante papel en la génesis del proceso.²

La matriz del cartílago se caracteriza por no poseer vasos sanguíneos. Sin embargo, a través del gel de agreganos (proteoglicanos), permite la difusión de los nutrientes necesarios para los condrocitos supervivientes, que deben proliferar para reemplazar materiales y mantener el tejido vivo. El cartílago, a la vez, debe ser duro, deformable y flexible para poder soportar presiones mecánicas sin causar dolor.³

Objetivo

Describir los mecanismos que desde el punto de vista molecular operan en la producción de la gonartrosis.

Material y Métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según el propósito trazado en esta investigación.

Resultados

La artrosis de la rodilla también conocida por gonartrosis es una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y alteración de las partes blandas como: membrana sinovial, cápsula articular, ligamentos y músculos.^{3, 4}

Existen una serie de factores biomecánicos, bioquímicos y genéticos que actúan de manera coincidente hasta el deterioro articular. Los factores de riesgo son muy variables entre individuos, articulaciones y estadio de la enfermedad. Generalmente se dividen en dos grupos: aquellos que actúan a nivel sistémico y los que operan a nivel articular.⁴

Factores de riesgo que actúan a nivel sistémico

- Factores genéticos: Podría existir un condicionamiento genético que explicaría una mayor frecuencia de artrosis en gemelos, aunque estos son mayoritariamente desconocidos, con algunas excepciones; como ocurre con el factor genético FRZB (Frizzled Related Protein), que se asocia a un mayor riesgo de artrosis de la cadera en mujeres. La transmisión habitualmente sigue las leyes de Mendel, por lo que es posible encontrar casos familiares.⁵

La expresión de los genes relacionados con el cartílago (SOX9, ACAN, COL2A1, DKK1, FRZB) disminuyen durante la progresión de la enfermedad, mientras que aquellos relacionados con la hipertrofia o con la artrosis (RUNX2, COL10A1, COL1A1, IHH, AXIN2) aumentan. Estas diferencias en la expresión génica nos proporcionan un perfil de expresión génica específico de cada etapa de la artrosis, que se podría utilizar para estratificar la enfermedad a nivel molecular y en última instancia, para una orientación terapéutica.⁵

- **Edad:** Es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la artrosis. Al hacer a las articulaciones más vulnerables, consecuencia de una menor capacidad de reparación y mantenimiento de los condrocitos, menor número de mitosis y síntesis, dando lugar a proteoglicanos de menor calidad. Esta baja capacidad de respuesta es especialmente crítica ante otros procesos asociados a la edad, como son los cambios hormonales y determinadas exposiciones medioambientales.⁶
- **Género:** Las mujeres presentan mayor riesgo de artrosis que los hombres, aunque estas diferencias son menores según aumenta la edad. Estos datos se han confirmado en la artrosis de las manos, donde el riesgo es 4 veces mayor para las mujeres de edad comprendida entre los 50 y 55 años. Una posible explicación no confirmada sería la presencia de receptores estrogénicos en los condrocitos cuya acción regularía positivamente la síntesis de proteoglicanos, disminuyendo a partir de la menopausia.⁶
- **Sobrepeso y obesidad:** Existe una clara relación con la artrosis, especialmente cuando afecta a las rodillas y caderas, consecuencia del exceso de carga que tienen que soportar, aunque también ocurre en las manos, por lo que se plantea que otros factores influyen de manera considerable en su génesis.^{5, 6}

La grasa corporal tiene un efecto proinflamatorio, dando lugar a una inflamación de bajo grado que actualmente se relaciona con la artrosis, actuando de manera local y también sistémica. Existen datos en nuestros días del papel de los adipocitos en la regulación celular de diferentes tejidos como el hueso y cartílago, y podría estar implicado en la fisiopatología de la artrosis.⁶

- **Factores nutricionales:** Los condrocitos producen diferentes tipos de oxígeno reactivo que puede dañar el colágeno, el hialuronato del cartílago y el líquido articular respectivamente. El consumo de dietas ricas en agentes antioxidantes podría tener un efecto protector en la artrosis.⁷

Algunos datos apuntan a que mantener bajos niveles de vitamina D se relaciona con la presencia de artrosis de la cadera. Las vitaminas C y E que poseen un efecto antioxidante y la vitamina K, podrían asociarse a un efecto reductor de la progresión de la artrosis de rodilla. Unos niveles bajos de selenio medidos en las uñas se asocian a una mayor incidencia de artrosis en la rodilla radiológica, sintomática y bilateral.⁷

- **Densidad mineral ósea (DMO):** Algunos estudios apuntan a que una elevada DMO se asociaría con un aumento de la artrosis y a una disminución del espacio articular, pero no a una mayor progresión de la enfermedad, que podría estar en relación con

el aumento del IMC resultante de esta situación. Aunque la DMO elevada podría favorecer la artrosis, en general los pacientes artrósicos tienen una menor DMO consecuencia del descenso de la actividad física que produce.⁸

- Comorbilidades: La mayoría de los pacientes con artrosis tienen comorbilidades generalmente asociadas a la edad. La Diabetes Mellitus tipo 2 incide significativamente en el riesgo de desarrollar artrosis, a través del incremento de los factores proinflamatorios (TNF α , IL-6, etc.).⁹

Factores de riesgo que actúan a nivel articular

- Factores ocupacionales, actividad física y traumatismos: Cualquier actividad laboral que requiera la utilización repetitiva de una articulación supone un incremento del riesgo para desarrollar artrosis, tener una peor morfología del cartílago articular, especialmente si hablamos de articulaciones de los miembros inferiores (MMII) en pacientes con sobrepeso u obesidad o que desempeñan trabajos que requieran levantar pesos.⁷

Un reciente metaanálisis establece un riesgo 1,6 veces superior de desarrollar artrosis de rodilla al realizar determinadas actividades laborales que requieran sobreesfuerzos como trabajadores manuales, deportistas de élite, trabajos que requieran estar de rodillas o en cuclillas y levantar o llevar pesos, frente a aquellos que precisan permanecer en bipedestación o que sean trabajos sedentarios.⁹

Aquellas actividades que precisan levantarse de forma continuada o mantener una bipedestación prolongada, aumentan el riesgo de desarrollar una artrosis de cadera. Por otro lado, aquellos trabajos que requieran realizar actividades manuales de repetición, como hacer la pinza, aumentan el riesgo de artrosis de las manos.⁹

Si bien la actividad física puede producir beneficios en las articulaciones al aumentar la masa muscular, y por tanto fortalecerla sin aumentar el riesgo de artrosis, también puede ser potencialmente perjudicial si existiera una zona dañada previamente. La actividad deportiva de élite puede asociarse a un aumento del riesgo de artrosis, aunque es necesario que coexistan otros factores de riesgo. Como ocurre en la artrosis de rodilla en deportistas con traumatismos repetitivos, con elevado IMC o las sentadillas entre los levantadores de pesas.¹⁰

Los traumatismos en la rodilla que provoquen una rotura meniscal o del ligamento cruzado anterior y requiera reparación quirúrgica son factores de riesgo para desarrollar artrosis. Existen dos metaanálisis que sugieren que los traumatismos

articulares incrementan cuatro veces el riesgo de artrosis. Además, hay que tener en cuenta que una intervención quirúrgica para la reparación de una rotura meniscal o ligamentaria no hace disminuir el riesgo de desarrollar artrosis de la rodilla.^{9, 10}

- Fuerza muscular. Las lesiones en la rodilla se relacionan con la aparición de artrosis, consecuencia de la falta de movilidad y atrofia del cuádriceps.¹⁰

Los signos característicos de esta entidad nosológica (dolor y limitación funcional) son producto de alteraciones fisiopatológicas diversas: degradación del cartílago, degeneración de ligamentos y meniscos, hipertrofia de la cápsula articular, remodelación ósea subcondral y sinovitis. Inicia por el desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular debido a señales inflamatorias y catabólicas excesivas.¹¹

Los condrocitos, único tipo celular presente en el cartílago articular, tienen poca capacidad de regeneración y baja actividad metabólica, pero en un intento de compensar el deterioro, exhiben una respuesta proliferativa transitoria. Esta respuesta se caracteriza por la formación de grupos de condrocitos con un fenotipo hipertrófico caracterizados por la producción de colágeno tipo X, fosfatasa alcalina, metaloproteinasas de matriz (MMP), en especial la MMP-13, principal enzima degradante del colágeno tipo II y de especies reactivas de oxígeno (ROS), en especial óxido nítrico (ON).¹¹

La producción de ON es estimulada por los cambios en la concentración de oxígeno del líquido sinovial, así como por la liberación de citocinas proinflamatorias, como interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) y es inhibida por factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). La inhibición de la vía de señalización de TGF- β se asocia con daño al cartílago, lo que sugiere la pérdida de su efecto protector inhibitorio de la hipertrofia de condrocitos y su maduración.⁸

En el cartílago sano, los condrocitos tienen un mecanismo de defensa contra el ataque de ON, radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS), pero en esta condición su capacidad antioxidante es insuficiente y ocurre degradación, no solo de las membranas celulares, sino de los ácidos nucleicos y de los componentes extracelulares como los proteoglicanos (degradados por las agreganasas) y colágenos (degradados por las colagenasas), llevando a la pérdida de matriz del cartílago articular.¹²

Las agregasas pertenecen a una familia de proteasas extracelulares conocidas como ADA-MTS (a desintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs), las enzimas más importantes en la destrucción articular son ADAMTS-4 y ADAMTS-5. Una vez que la red de colágeno se degrada, se alcanza un estado que no se puede revertir.¹²

El cartílago articular, gracias a sus características, está diseñado para soportar los cambios articulares debidos al movimiento y a la carga mecánica. Sin embargo, la aplicación de fuerzas estáticas prolongadas a las articulaciones, o de fuerzas cíclicas constantes, genera alteraciones en la producción de matriz y aumento del catabolismo.¹¹

La respuesta normal del cartílago es hipertrofiarse en las zonas de mayor presión y tornarse hipotrófico en las de menor presión, todo ello gracias a la reorganización de las fibras constituyentes del citoesqueleto, desencadenada por la mecano-transducción iniciada por los cambios de osmolaridad, que son detectados por integrinas y canales activables por distensión. Es por la falta de este estímulo por lo que las personas sedentarias presentan articulaciones débiles y susceptibles al daño causado por enfermedades metabólicas, mientras que los ejercicios mal diseñados y repetitivos causan deformaciones en la articulación.¹³

En las primeras fases de la enfermedad se suele observar el depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos en cúmulos desordenados, lo que refleja una mayor producción de estas sustancias como respuesta a la destrucción aumentada. Cuando se ha iniciado el proceso de alteración de la matriz extracelular y de mal funcionamiento de los condrocitos, tienen lugar, como respuestas compensadoras, una mayor síntesis de matriz, un aumento del número de células sobre todo en las capas profundas del tejido y una mayor liberación local de factores de crecimiento.¹³

No obstante, esa respuesta es ineficaz, porque se producen condrocitos característicos de cartílagos inmaduros, que son inapropiados para soportar las funciones de una articulación adulta.^{12, 13} Esa respuesta compensadora por sí misma, además de ser insuficiente para contrarrestar los daños articulares, es la causa de la generación de osteofitos y la invasión de zonas de cartílago calcificado dentro del cartílago normal. Además, estos mecanismos alcanzan un límite, después del cual dejan de funcionar y finalmente predomina el catabolismo articular.¹²

En esta condición existe una resistencia al IGF-I, aparentemente por la expresión de inhibidores de la cascada de señalización proteína-quinasa B/Akt (PKB/Akt, proteinkinase B/Akt) como el homólogo 3 de Tribbles (TRB3, tribbles homologue 3), expresada por el condrocito en situaciones de estrés.¹⁴

A la vez, la mayor producción de proteínas fijadoras de IGF-1 (IGFBP, insulin-like growth factor binding protein) en la matriz pericelular del cartílago evita la unión de IGF-1 a sus receptores. Otros factores de crecimiento como TGF- β , HGF (hepatocyte growth factor), CTGF (connective tissue growth factor) y FGF (fibroblast growth factor) aumentan su producción, pero sus efectos son menos claros o, como en el caso del TGF- β , al aumentar su concentración empiezan a presentarse efectos catabólicos, debido a la activación de MMP.¹⁴ La actividad y las agregasas, por diferentes sustancias inflamatorias induce destrucción de las fibras colágenas y de los proteoglicanos.

Los fragmentos de fibronectina resultantes de su digestión enzimática tienen efectos potenciadores del catabolismo de la matriz. La destrucción de los proteoglicanos implica que desaparezcan sus cargas negativas, por lo que se altera la distribución iónica propia del cartílago, así como el potencial de membrana del condrocito, lo que afecta aún más sus funciones y empeora la situación del tejido.¹⁴

Las respuestas electrofisiológicas y de regulación del volumen intracelular a los cambios de osmolaridad también están alteradas, al parecer por causa de la IL-1 β . Este hecho es inductor de cascadas apoptóticas en el condrocito y además entorpece la respuesta celular a los cambios dinámicos de la articulación, lo que provoca un círculo vicioso que empeora el proceso fisiopatológico.¹⁴

Discusión/ Conclusión

Al ser una entidad clínica muy frecuente en nuestro medio, el conocimiento de los factores predisponentes y mecanismos fisiopatológicos de la artrosis de la rodilla, pueden considerarse como una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz y el manejo de los pacientes que viven con la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Zhong L, Huang X, Karperien M, Post JN. Correlation between gene expression and osteoarthritis progression in human. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7):1126. DOI: 10.3390/ijms17071126.

2. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(3):227. DOI: 10.1186/ar2655.
3. Klets O, Mononen ME, Liukkonen MK, Nevalainen MT, Nieminen MT, Saarakkala S, et al. Estimation of the effect of body weight on the development of osteoarthritis based on cumulative stresses in cartilage: data from the osteoarthritis initiative. *Ann Biomed Eng.* 2018 Feb; 46(2): 334-44.
4. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Mar; 26 (3):319-25.
5. Abe S, Nochi H, Ito H. Human articular chondrocytes induce interleukin-2 nonresponsiveness to allogeneic lymphocytes. *Cartilage.* 2017 Jul; 8(3):300-6.
6. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun; 25(6):809-16.
7. McCulloch RS, Mente PL, O'Nan AT, Ashwell MS. Articular cartilage gene expression patterns in the tissue surrounding the impact site following applications of shear and axial loads. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Dec; 19(1):449.
8. Liu C, Liu C, Ren X, Si L, Shen H, Wang Q, et al. Quantitative evaluation of subchondral bone microarchitecture in knee osteoarthritis using 3T MRI. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Nov; 18(1):496.
9. Wang D, Jayakar RG, Leong NL, Leathers MP, Williams RJ, Jones KJ. Evaluation of the quality, accuracy, and readability of online patient resources for the management of articular cartilage defects. *Cartilage.* 2017 April; 8(2):112-8.
10. Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, Velikova T, Miloshov A, Kurteva E, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2018 May; 38(5):821-30.
11. Bowes MA, Maciewicz RA, Waterton JC, Hunter DJ, Conaghan PG. Bone area provides a responsive outcome measure for bone changes in short-term knee osteoarthritis studies. *J Rheumatol.* 2016 Dec; 43(12):2179-82.
12. Slattery CA, Kweon CY, Hagen MS, Gee AO, Williamson RV. Comparison of medial and lateral posterior femoral condyle articular cartilage wear patterns. *Knee.* 2018 Dec; 25(6):1165-70.
13. Brittberg M, Gomoll AH, Canseco JA, Far J, Lind M, Hui J. Cartilage repair in the degenerative ageing knee. *Acta Orthop.* 2016 Dec; 87(sup363):26-38.
14. Gatenholm B, Lindahl C, Brittberg M, Stadelmann VA. Spatially matching morphometric assessment of cartilage and subchondral bone in osteoarthritic

human knee joint with micro-computed tomography. Bone. 2018 Dec; 120:393-402.