



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

La artrosis y la aterosclerosis de la articulación

Osteoarthritis and atherosclerosis in joint disease”

Francisco J Blanco

Servicio Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña. A Coruña, España

La Artrosis u Osteoartritis (OA) es la enfermedad reumática mas frecuente; en España afecta al 10% de la población mayor de 20 años (según el estudio EPISER 2000) y 19.6% en la población mayor de 40 años (según el estudio EPISER 2016)^{1,2}. El estudio ArtRoCad de la Sociedad Española de Reumatología, estimó que el coste económico de la OA, en el año 2007, fue de 4.738 millones de euros^{3,4}. Además, la OA provoca mas discapacidad en los mayores que cualquier otra enfermedad, disminuyendo significativamente su calidad de vida.

Aunque la impresión general pueda ser que la investigación en la OA no esta dando buenos resultados, esta visión no es totalmente cierta, si bien es verdad que la translación de los resultados de la investigación en el área terapéutica todavía no ha originado grandes cambios. No es totalmente cierta porque en estos años han surgido nuevos conceptos que pronto darán sus frutos. Uno de ellos ha sido considerar la articulación como un “órgano” del cuerpo humano y la artrosis como una disfunción de este órgano⁵. Y esto tiene mucho sentido porque, aunque parezca obvio, la articulación no esta incluida en la lista de los órganos del cuerpo humano.

Un órgano se define como un conjunto de tejidos especializados que tiene una estructura y organización determinada para cumplir una función específica. El corazón se muestra como órgano constituido por un musculo específico (el musculo cardiaco) asociado a otros tipos de tejidos como el endocardio, el pericardio y un tejido de conducción estructurados de forma que cumplen la función de bombear de la sangre. La articulación de la rodilla esta constituida por varios tipos de tejidos como son el hueso subcondral, el cartílago articular, la membrana sinovial, los ligamentos cruzados, los meniscos, la capsula articular, ligamentos peri-articulares, bursas y el musculo esquelético que la rodea. Todos estos tejidos están organizados también de forma que posibilitan la movilidad articular. No cabe duda que estamos también ante otro órgano (fig. 1).

La disfunción de un órgano generalmente es la consecuencia de una patología que sufre ese órgano. En el caso del corazón el daño del endocardio, la mala función de las válvulas cardiacas, alteraciones en el sistema de conducción, problemas en la vascularización coronaria o afecciones propias de musculo cardiaco, si se mantienen

de forma crónica causan insuficiencia cardiaca y si no se corrigen a tiempo dará lugar al trasplante cardiaco o a la muerte del paciente.

En la articulación de la rodilla el daño de los ligamentos cruzados, las meniscopatías, la inflamación de la membrana sinovial, el daño del hueso subcondral, la patología de la musculatura peri-articular si se mantienen de forma crónica da lugar a la aparición de la artrosis y a la pérdida de su función, y si no se trata adecuadamente será necesario realizar un implante de una prótesis articular (fig. 1). Esto confirma que el concepto de órgano se puede aplicar plenamente a la articulación de la rodilla y la OA (al igual que la insuficiencia cardiaca) se puede considerar consecuencia de las alteraciones de la articulación que da origen al fallo del órgano. Este planteamiento puede llevar a pensar que estamos hablando de las que hasta ahora se han denominado “OA secundarias”. Este es otro término en desuso, la OA ya no se deben clasificar en primarias o secundarias. Todas las OA tienen una causa y si no se encuentra serán idiopáticas como sucede en el resto de patologías. El planteamiento actual es clasificar las OA en fenotipos, de esta forma existe el fenotipo de envejecimiento, el fenotipo inflamatorio, el metabólico (alteración del metabolismo lipídico o glucídico), el biomecánico, el hormonal o también llamado osteoporótico^{6,7}. Los avances en la investigación permitirán que estos fenotipos se vayan definiendo mejor y también ampliando en su número.

La OARSI (Sociedad Internacional para la Investigación de la OA) ha lanzado una nueva definición de la OA intentando recoger todos estos y otros nuevos conceptos que están ayudando a avanzar en el manejo del paciente artrósico⁸. La OARSI define la artrosis como “*un trastorno que involucra a las articulaciones móviles caracterizado por el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular iniciada por micro y macro lesiones que activan respuestas de mala adaptación de reparación que incluyen las vías pro-inflamatorias de la inmunidad innata. La enfermedad se manifiesta por primera vez como una alteración molecular (alteración del metabolismo del tejido articular), seguido por alteraciones anatómicas y/o fisiológicas (caracterizadas por la degradación del cartílago, la remodelación ósea, la formación de osteofitos, inflamación de las articulaciones y pérdida de la función normal de las articulaciones), que puede culminar en la enfermedad*”.

De todas las afirmaciones que se incluyen en esta definición, la que a mi juicio tiene mas relevancia es la de proponer los cambios moleculares en el centro del proceso patológico. Los considera como los cambios iniciales de la destrucción articular y como tal son sobre

Correo electrónico: fblagar@sergas.es

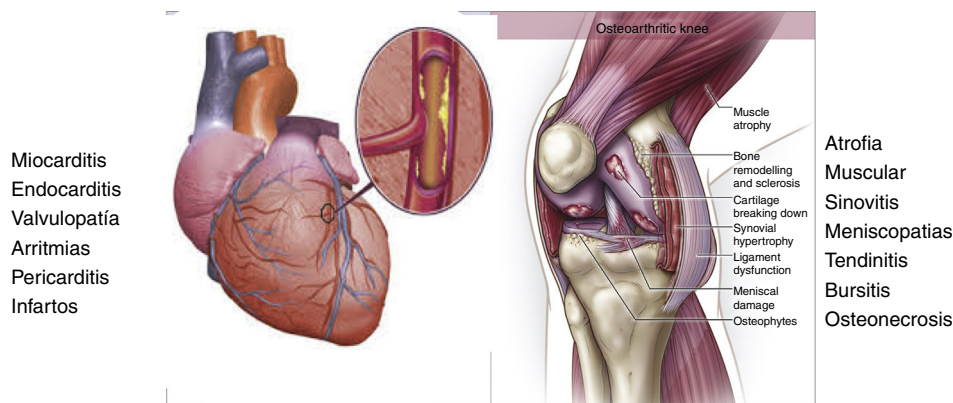


Figura 1. La articulación como un órgano. La articulación de la rodilla esta constituida por hueso subcondral, el cartílago articular, la membrana sinovial, los ligamentos cruzados, los meniscos, la capsula articular, ligamentos peri-articulares, bursas y musculo esquelético de que la rodea. Todos estos tejidos especializados están organizados de tal forma que en su conjunto realizan una función, la movilidad articular. El daño de estos tejidos puede dar lugar a la aparición de la Artrosis y a la disfunción del órgano. (Modificada de Hunter D, New England Journal Medicine 2015;372:1040-47).

los que hay que centrar los trabajos de investigación para entender mejor su patogénesis, realizar diagnósticos mas tempranos y para mejorar los tratamientos descubriendo nuevas dianas terapéuticas.

Para entender la importancia de los cambios moleculares en la OA volvamos a comparar los dos órganos, articulación y corazón. La obesidad y la dislipemia claramente son factores de riesgo para sufrir patología cardiaca. La asociación entre obesidad y OA no tiene discusión. Pacientes con obesidad o sobrepeso tienen casi 3 veces mas riesgo de desarrollar OA de rodilla que la población con peso normal, y la disminución del BMI en 2 unidades o mas en 10 años (aproximadamente 5 kg) reduce en un 50% de riesgo de presentar dolor en una articulación artrósica. Esta asociación entre obesidad y OA clásicamente se explica por un efecto puramente mecánico, de sobrecarga sobre la rodilla. Pero hoy en día también sabemos que existen otros factores diferentes al mecánico, factores moleculares como las adipoquinas y mas en concreto la leptina, resistina y adiponectina, que participan en la patogénesis de la artrosis^{6,9,10}.

Más recientemente se ha comenzado a analizar el papel de la dislipemia y síndrome metabólico en la OA. Los resultados muestran que la dislipemia daña los tejidos de la articulación de forma parecida a los tejidos cardiovasculares, lo que podríamos definir como la aterosclerosis de la articulación. El líquido sinovial (LS) es un ultra-filtrado del suero, por este motivo el perfil y los niveles de los lípidos en ambos fluidos es similar. Los tejidos de la articulación de la rodilla sobre todo el cartílago articular se nutre de las moléculas trasportadas por el LS. Las alteraciones en la composición del LS repercuten en el estado nutritivo del cartílago y en la calidad de este tejido. El LS contiene ácidos grasos que son necesarios como fuente energética para los tejidos de la articulación, pero también son importantes para lubricar la articulación y reducir la fricción mecánica de la misma, facilitando el deslizamiento de las dos superficies articulares. El LS de pacientes artrósicos contiene una cantidad y calidad de ácidos grasos diferente al LS de pacientes sin artrosis, predomina los ácidos grasos lipo-tóxicos (como el ácido palmítico) que inducen la muerte de los condrocitos por apoptosis y la síntesis de mediadores pro-inflamatorios y catabólicos^{11,12}. El cartílago articular es un tejido cuya fuente principal de energía es la glucosa, sin embargo, el condrocito artrósico tiene alterado la capacidad de metabolizar glucosa y utiliza como fuente alternativa ácidos grasos. Este cambio de fuente energética es lo que se denomina "switch metabólico" y ocasiona un incremento en el depósito de ácidos grasos en su citoplasma¹³. Todo esto origina una pérdida de calidad del cartílago articular y facilita su degradación y el proceso artrósico.

Finalmente, en el área terapéutica, el análisis comparativo de los dos órganos, articulación y corazón, aporta datos que nos puede

ayudar a mejorar el tratamiento de la OA. En la cohorte de Rotterdam la incidencia y progresión de OA de rodilla es menor en los pacientes que tomaban estatinas para el control de su dislipemia que los que no las tomaban. Este efecto es mayor en los pacientes que tomaron estatinas durante mas de 1 año¹⁴. Estos datos abren la puerta a nuevos tratamientos dirigidos al control de la dislipemia (sistémica, pero también a nivel articular) para reducir la progresión de la OA de rodilla y también su incidencia. Lógicamente son necesarios ensayos clínicos dirigidos a demostrar y validar este enfoque terapéutico.

En la OA además de controlar el daño estructural de la articulación, la otra diana terapéutica es el dolor¹⁵. Siguiendo con el análisis comparativo con el corazón, este dolor representaría a la "angina de la articulación". La angina cardiaca es un síntoma de alarma importante que obliga a tratarla, pero el enfoque terapéutico es muy diferente al de la "angina articular". El dolor articular artrósico generalmente no es un dato de alarma, yo diría que incluso todo lo contrario, nos tranquiliza, lo que es un error. Tratamos el dolor articular con analgésicos y vemos como poco a poco la articulación se destruye, pierde su función y se coloca una prótesis articular. Este planteamiento es impensable en la angina cardiaca, ¿se imaginan dar solo tratamiento para el dolor coronario y ver como se va destruyendo el corazón? El tratamiento del dolor en la OA es lo que ha focalizado la gran parte de los esfuerzos y actividad investigadora, dejando incluso a un lado el control de la estructura articular y esto también ha sido un error. Actualmente el planteamiento es diferente y se considere que frenar la destrucción articular es prioritario, porque de esta forma también se ayudará a controlar el dolor y la enfermedad artrósica.

Para conseguir los objetivos terapéuticos en la OA, al igual que en la patología cardiaca, es indispensable la medicina preventiva y conocer los factores de riesgo. Otro tema en el que ambas áreas, la articular y cardiaca vuelven a tener cosas en común. Pero esto es otra historia para otro momento.

En conclusión, debemos considerar a la articulación como un órgano y la OA como una causa de la pérdida de su función, la cual tiene diferentes fenotipos. El conocimiento de estos nuevos fenotipos nos ayudara a mejorar el tratamiento de esta patología. El fenotipo metabólico dislipémico (ateroesclerótico) es ya una realidad en la OA y un ejemplo valido para seguir progresando.

Bibliografía

1. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheuma Dis.* 2001;60:1040–5.

2. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. *Reumatol Clin.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.009> [Epub ahead of print].
3. Batlle-Gualda E, Carmona L, Gavrilá D, García Criado EI, Ruiz Miravalles R, Carbonell Abelló J. Grupo Artrocad. Artrocad: health resources utilization and socioeconomic impact of knee and hip osteoarthritis. *Reumatol Clin.* 2006;2:224–34.
4. Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, Maese J, Carmona L, Batlle-Gualda E, Artrocad Study Group. Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spain. *Arthritis Rheum.* 2009;61:158–65, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24214>.
5. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1697–707.
6. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:302–11.
7. Blanco FJ, Rego-Pérez I. Is it time for epigenetics in osteoarthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2324–7.
8. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:1233–41.
9. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:729–37.
10. Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:130–2.
11. Kosinska MK, Liebisch G, Lochnit G, Wilhelm J, Klein H, Kaesser U, et al. A lipidomic study of phospholipid classes and species in human synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2323–33.
12. Alvarez-Garcia O, Rogers NH, Smith RG, Lotz MK. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1779–88.
13. Cillero-Pastor B, Eijkel G, Kiss A, Blanco FJ, Heeren RM. Time of flight secondary ion mass spectrometry-based distribution distinguishing healthy and osteoarthritic human cartilage. *Anal Chem.* 2012;84:8909–16.
14. Clockaerts S, Osch G, Bastiaansen-Jenniskens Y, Verhaar J, Glabbeek F, Meurs J, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:642–7.
15. Blanco FJ. Osteoarthritis: something is moving. *Reumatol Clin.* 2014;10:4–5.