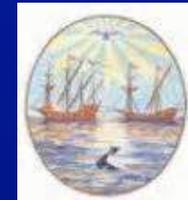


# OSTEOARTRITIS

Lo que debemos conocer y comprender para tratarla.



## Prof. Dr Juan Jose Scali

**EX Jefe de Unidad de Reumatología, Autoinmunidad y Osteología  
Hospital Universitario Carlos G. Durand- 1991/2014**

**Director Sede Durand del Curso Sup. Especialistas en Reumatología UBA-SAR  
PRESIDENTE de SIBOMM**

**Ex Presidente del Colegio Iberoamericano de Reumatología  
Ex Presidente de ARCBA**

**Presidente de los Comites de Reumatología y Osteoporosis AMA  
Miembro Tribunal de Honor de AMA –Soc Terapias Regenerativas  
Ex -Director de la Red Hospitalaria de Reumatología-Secret. Salud GCBA**

# OSTEOARTRITIS:

- Definición



Dolencia crónica y multifactorial

Caracterizada por la **degradación del cartílago** articular y alteraciones en el hueso sub-condral

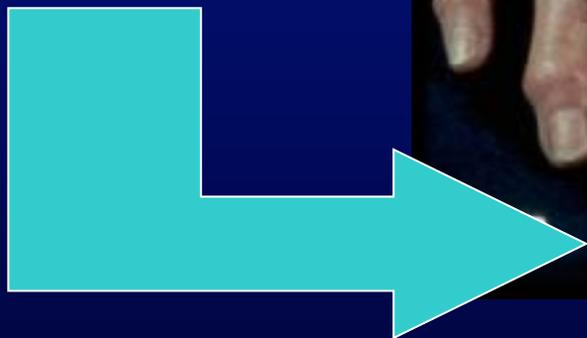


Resultando en **dolor e incapacidad funcional**

# Clasificación - Osteoartritis

- Según la etiología:
  - Sin antecedentes definidos: OA primaria o idiopática
  - con antecedentes conocidos: OA secundaria
- Tipo:
  - Localizada:
    - Periférica: manos, rodillas, caderas, ...
    - Columna
  - Generalizada

**Ahora por FENOTIPOS:**

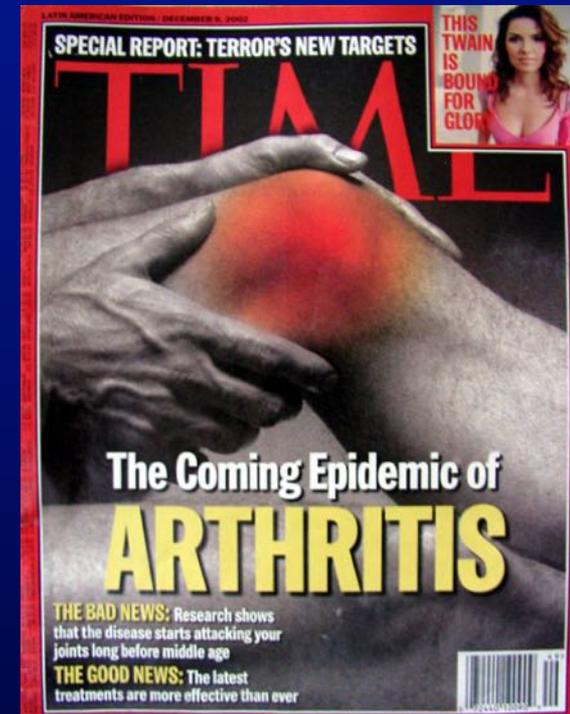


# Osteoartritis

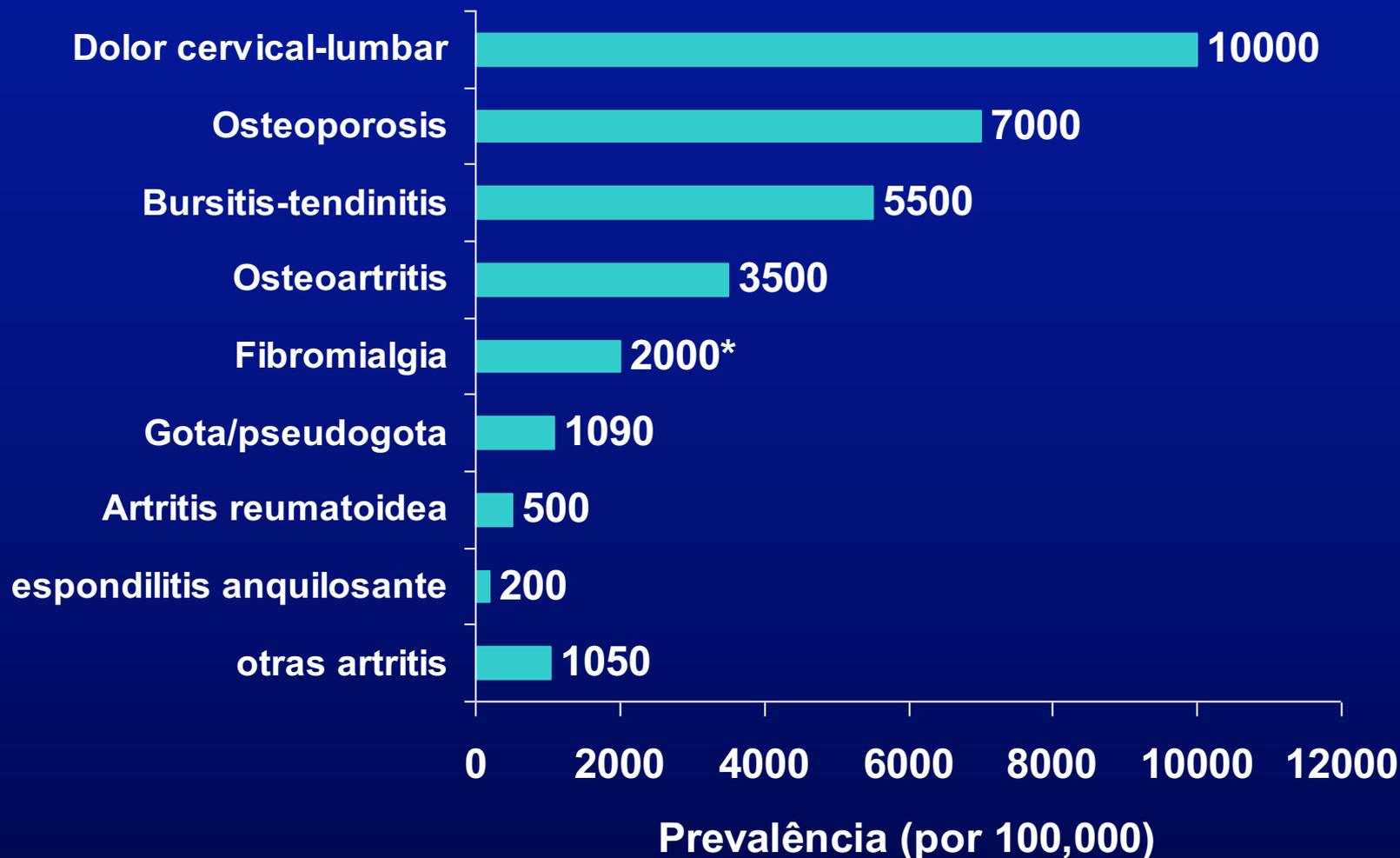
- Ocurre en individuos > 50 años
- Un proceso biológico que ataca el cartílago con componente inflamatorio asociado
- Los principales componentes clínicos son: el dolor y la reducción de la función articular
  - >75% de las personas por encima de 75 años tienen evidencias radiológicas de la enfermedad
  - 75% de las personas con más de 85 años son sintomáticas
- Afecta aproximadamente 16 a 20 millones de americanos

# Epidemiología - Osteoartritis

- El aumento de la expectativa de vida hizo que la OA sea una de las enfermedades más comunes e incapacitantes de la sociedad actual.
- Se considera que la artrosis afecta aproximadamente **10% de población mundial**
- La OMS, convalida que la AO se está tornando la enfermedad más prevalente del mundo



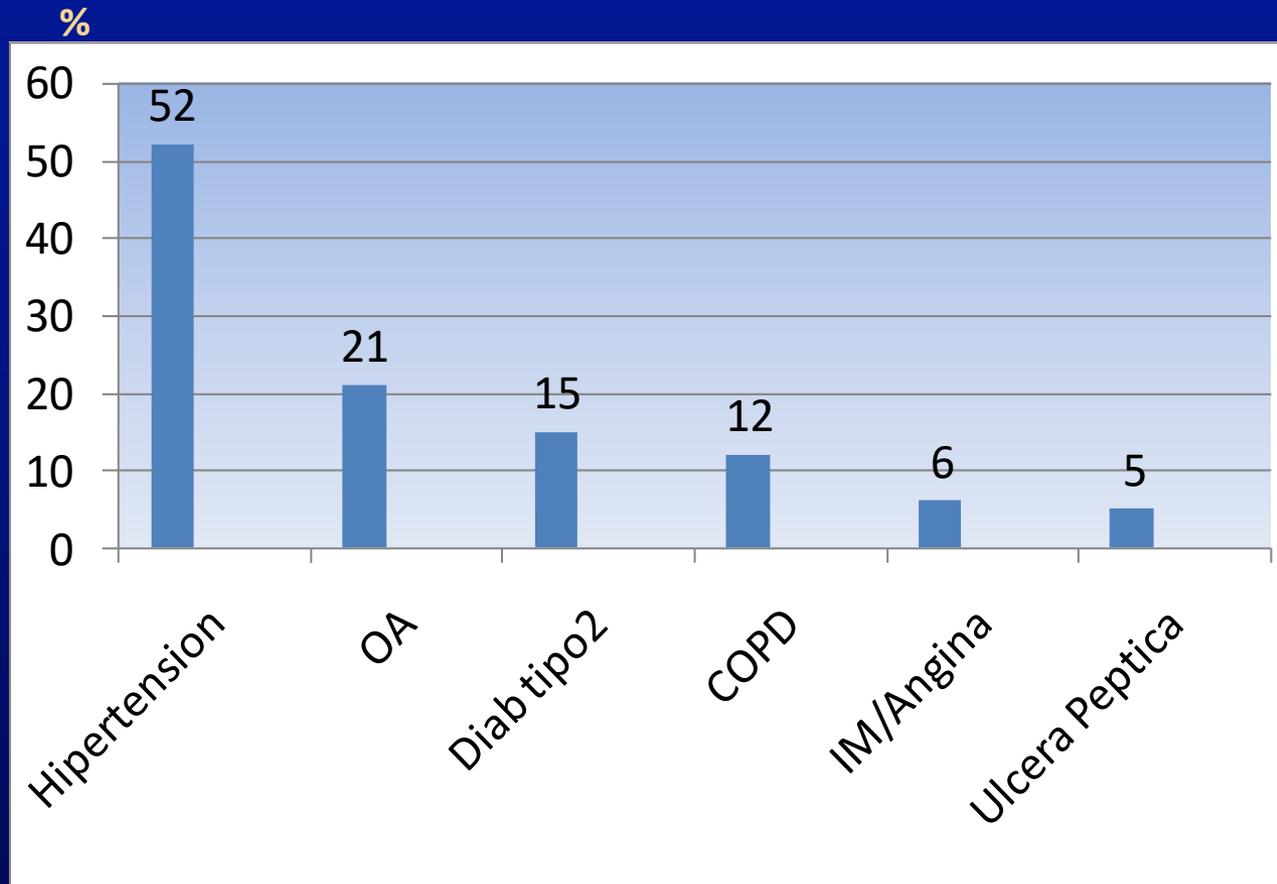
# Prevalencia de las enfermedades Reumáticas



# Comorbilidades de OA

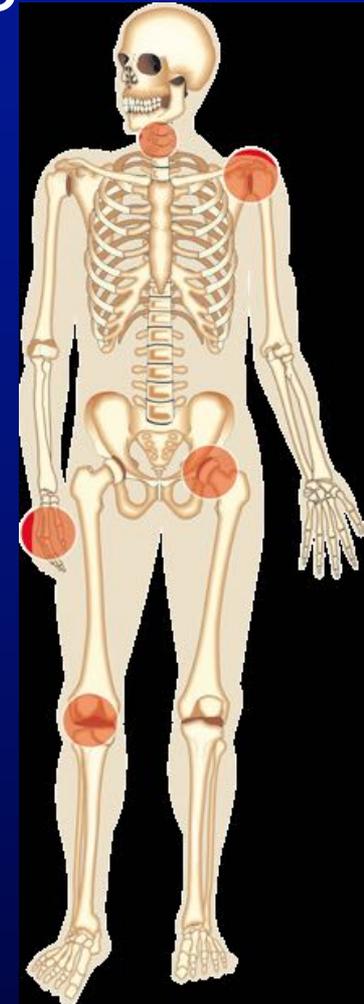
## Estudio AMICA

N:29,132 pts con OA



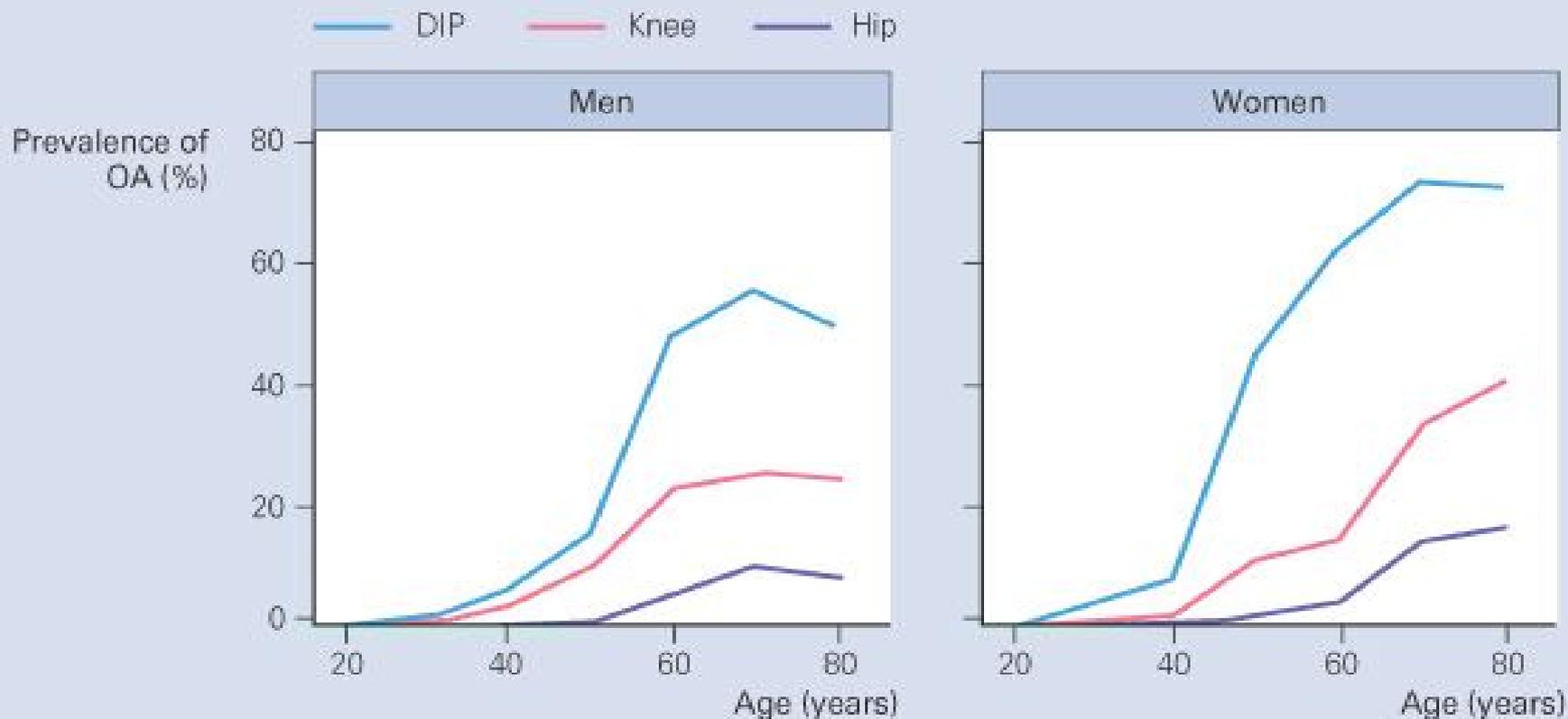
# QUE SABEMOS SOBRE LA OSTEOARTRITIS?

- Es la causa mas común de artritis afectando cerca de 20 millones de americanos EEUU
- Incidencia y prevalencia son mayores en mujeres que en hombres especialmente después de los 50 años
- Afecta más frecuentemente las manos, rodillas, caderas, piés, columna lumbar y cervical;



# Osteoarthritis: prevalencia según la edad

## Prevalencia de OA radiográfica



# QUE SABEMOS SOBRE A OSTEOARTRITIS ?

- Lleva a mayor limitación funcional, ausencia laboral e incapacidad física que cualquiera otra enfermedad crónica
- Es la indicación más común de artroplastía total
- Asociada con el aumento de la mortalidad, especialmente debido a complicaciones GI y Cardiovasculares.

# Epidemiología - Osteoartritis

- Corresponde:
  - 40% consultas de especialistas
  - Importante causa de ausencias laborales (aproximadamente 7,5%)-COLUMNA
- datos brasileros de 1994
  - 92.339 consultas
  - 14.054 son consultas por OA (15%)

# OA: Status de modificaciones

- Progresión variable entre pts
- Falta de sensibilidad y especificidad de tecnología por imagen y biomarcadores
- Predicción del cuadro programa
- Alto costo de estudios
- Disociación entre efectos de estructura vs la sintomatología
- Baja tolerancia por SAEs en tratamientos OA

# Hechos

- 2 poblaciones: **progresores rapidos y lentos**
- No facil obtención de alivio en síntomas y en moficar la estructura
- Importancia **crucial de** biomarkers, genética, química e imagenología para el desarrollo de DMOADs.
- Los cambios en niveles de CTX-II .
- **Factores de riesgo:** edad, peso, género, infección, ocupacional

**Primaria**

**postraumatica**

**Metabolica**

Relacionada  
a edad

genetica

CCPD  
KASHIN-BOECK  
ESTROGENOS



**OA**

**Progresion**



# Fenotipos no Uniformes en ptes con OA

**envejecimiento**

Mitocondria, edad, aspartato, SirT1



**Cartilago**

: ADAMTs, MMP13, DDR2 NO

**HUESO**

: BMP, VEGF, RANK-L, Wnt, TGF- $\beta$

**Inflamacion**

: IL-1, IL-1RN, Ox12, TNF

**METABOLICAS**

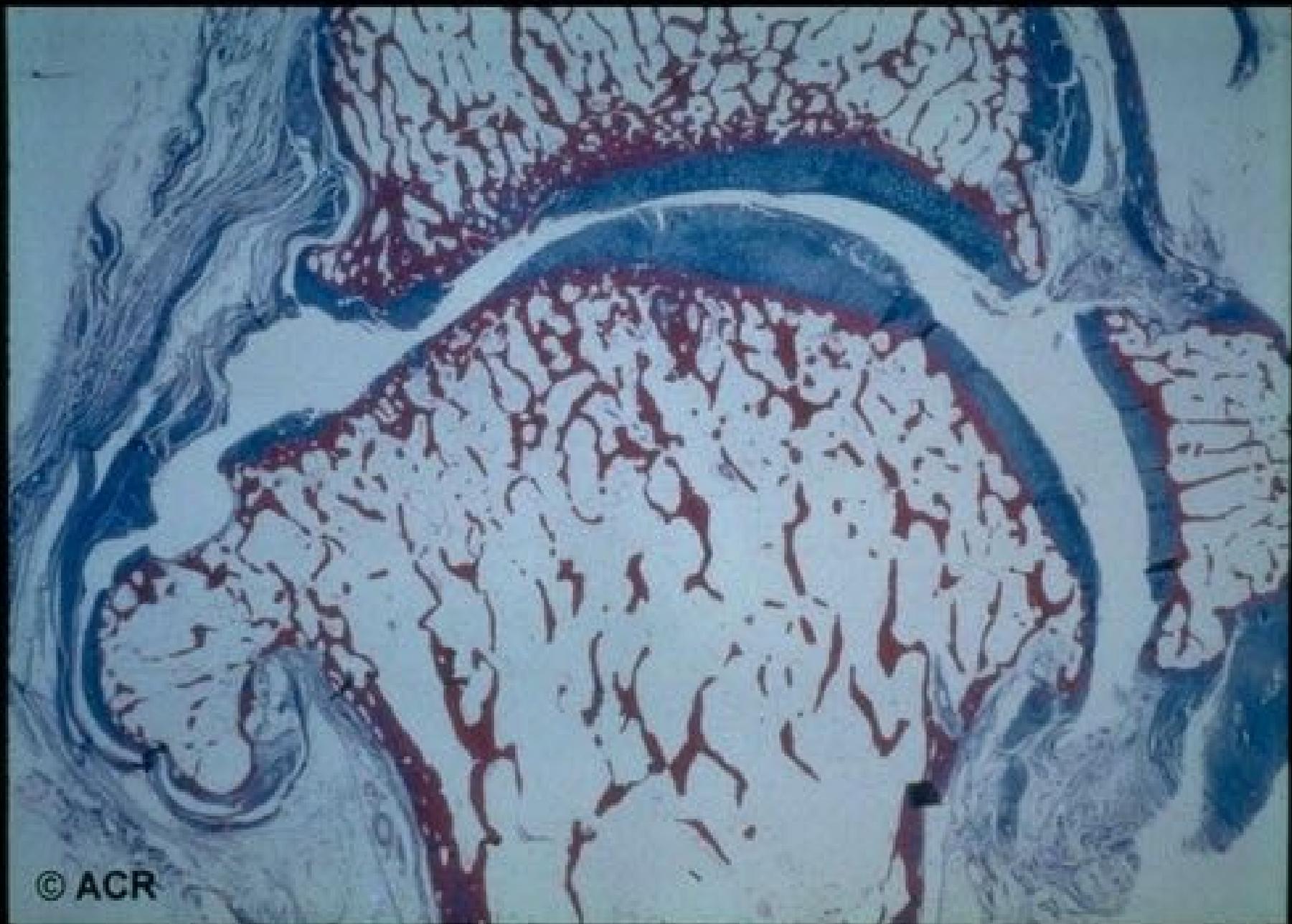
: Adipokinas, estrógenos, oxLDL

# Mano típica de OA:

- ❖ **Aumento óseo**
- ❖ **Nódulos de Heberden**  
**IFD**
- ❖ **Nódulos de**  
**Bouchard/IFP**
- ❖ **Compromiso...**







# OSTEOARTRITIS: SINONIMIA

- Osteoartrosis/**Osteoartritis** ?
- Artrosis
- Espondiloartrosis (columna)
- Dolencia Articular Degenerativa
- Artritis Hipertrófica

# Estructura del Cartílago:

## MATRIZ

- **Agua:**
- **Fibras Colágenas:**
  - Vários tipos de colágeno (I a XII), principalmente de colágeno II (95%)
- **Substancia fundamental:** Polisacáridos clasificados como:
  - Glicosaminoglicanos Sulfatados (GAGs)
  - Glicosaminoglicanos no Sulfatados (GAGns)

# Estructura del Cartílago

- **Glucosaminoglucanos Sulfatados (GAGs):**
  - Sulfato 4 condroitina
  - Sulfato 6 condroitina
  - Queratan sulfato
- Los GAG/s sulfatados, por ligadura covalente, se unen a una cadena proteica (core-proteína), formando PROTEOGLUCANO (PTG) o AGRECANO
-  **Glucosaminoglucanos no Sulfatados (GAGns) formado por:**
  - Ácido Hialurónico (bioquímica – Hialuronano (AH))

# Cartilago - Osteoartritis

- **Función**

- **Reviste articulaciones, absorbe el choque**
- **Espesura, média de 1 a 7 mm, disminuye con el envejecimiento.**
- **Fuertemente hidrófila (agua) con capacidad elástica**
- **No posee vasos sanguíneos y linfáticos y no tienen terminaciones nerviosas.**

# FISIOPATOLOGIA

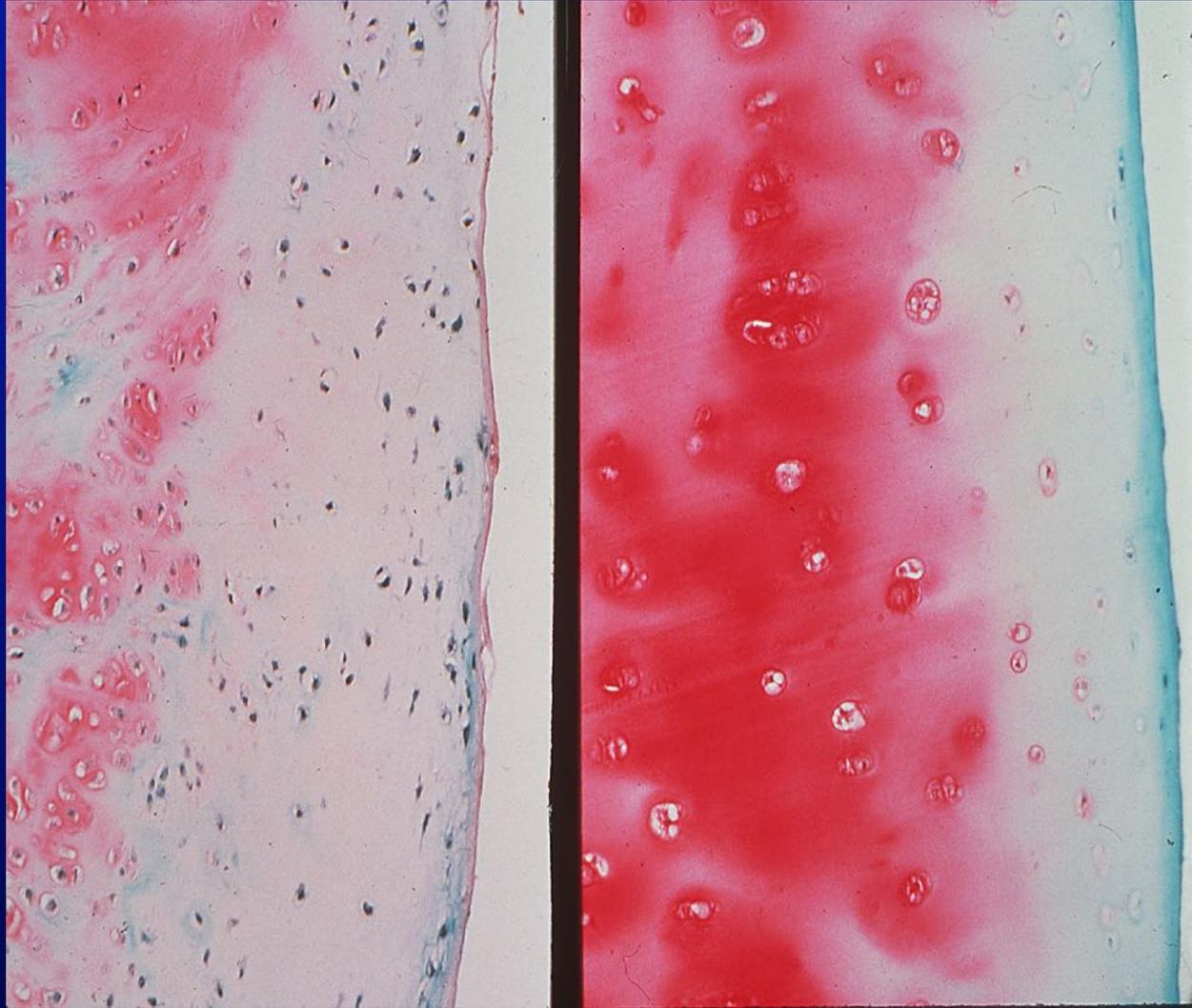
## “La Articulación debe ser considerada como un Órgano”

- **Cartílago** (hialino, fibrocartílago)
  - Hialino: predominantemente colágeno tipo II
  - Fibrocartílago: predominantemente colágeno tipo I
    - aneural
    - avascular
    - alinfática
    - limitada capacidad para reparación post- injúria
- **Menisco** (medial, lateral)
- **Tendones, ligamentos, cápsulas**
- **Hueso, periostio**
- **Líquido sinovial, membrana sinovial**
- **Músculos**

# Cartílago - Osteoartritis

## Cartílago hialino

- Liso, brillante y elástico
- Cubre la superficie del hueso de las articulaciones diartrodiales



# Cartílago articular

## constituyentes

Celulas: condrocitos (1-2%)

Fase líquida: 70-80%

fase sólida: 20-30%

↓  
\*colágeno: tipo II y otros

\*Proteoglicanos: agrecano y otros

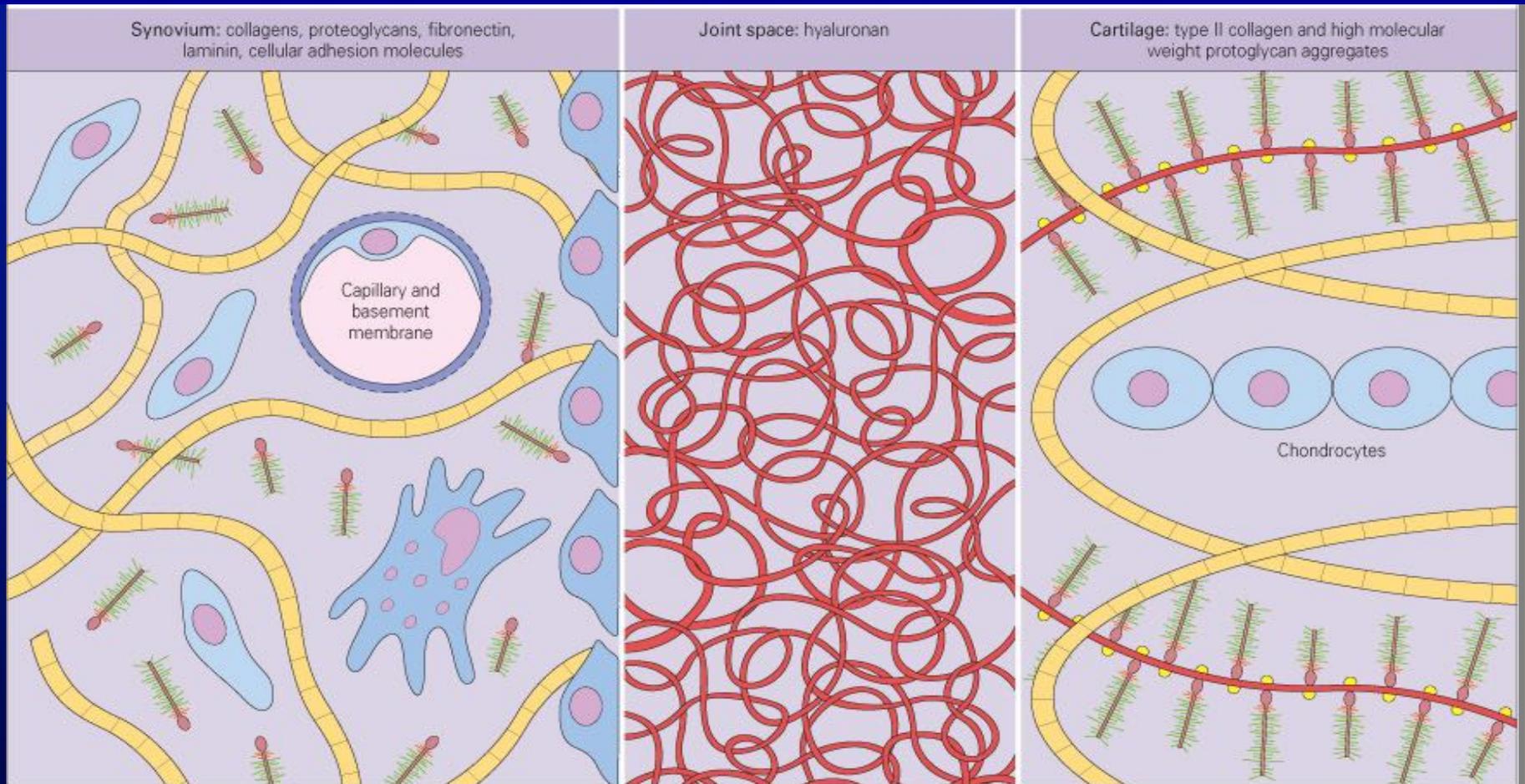
# Estructura del Cartílago

- *Funciones*

- **Colágeno**, resistencia mecánica y capacidad **reológica** (deformación y absorción de impactos)
- **Proteoglucanos**, capacidad de retener agua y capacidad de intercambiar entre sustancias

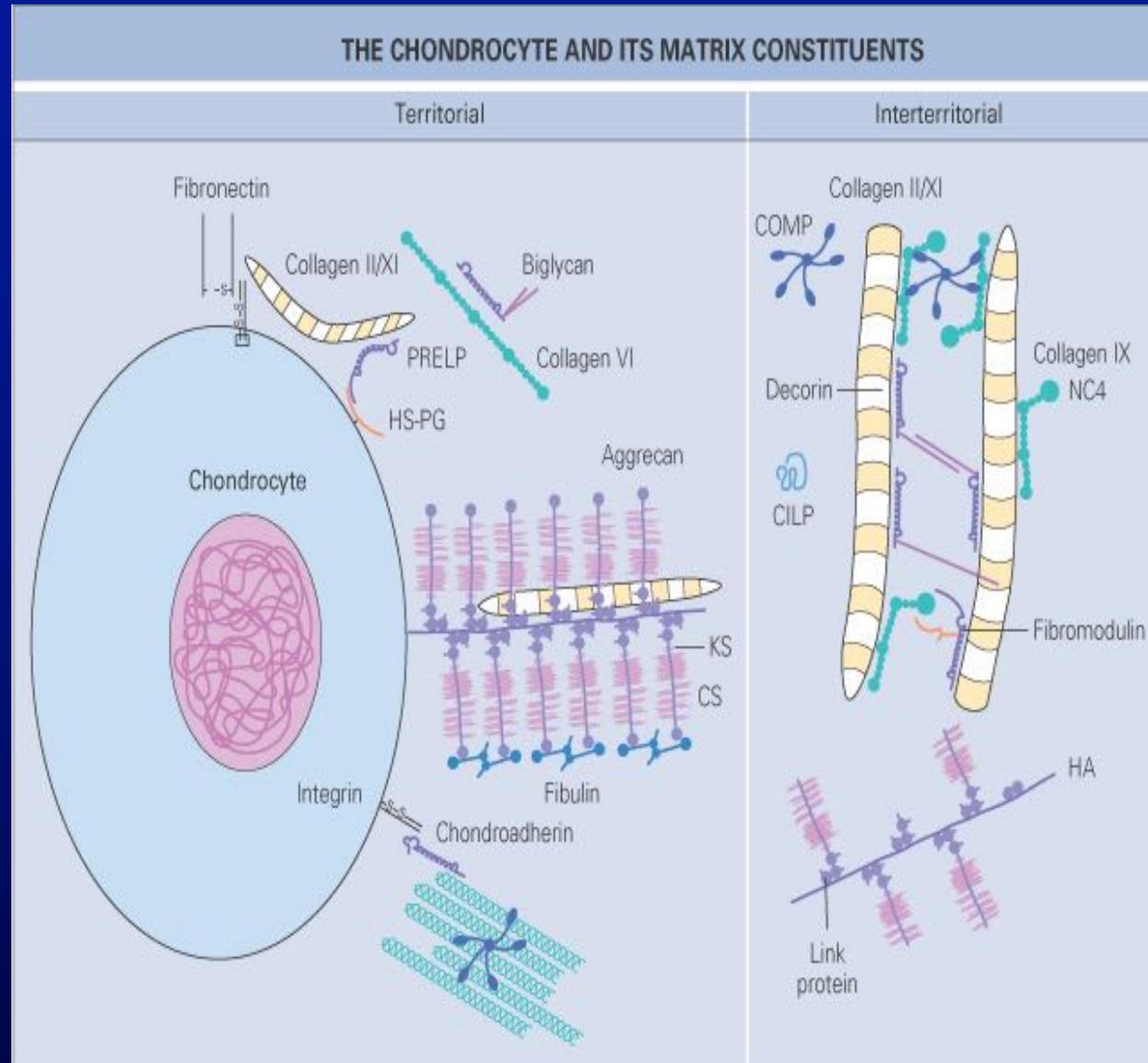
# Componentes articulares

## *dominios del intersticio del espacio articular*



# Estructura del Cartilago: Condrocitos

- Célula mesenquimal
- Sintetiza los elementos de la matriz
- Intercambio de sustancias vía sinovial, líquido sinovial



# Etiopatogénesis

- Cartílago **normal** y estructuras de soporte sometidas al **exceso** de carga
  - Obesidad
  - Síndromes de sobreuso (overuse)
- Cartílago **anormal** sometido a cargas **pequeñas o elevadas**
  - Defectos congénitos de componentes estructurales (colágeno tipo II, síndrome de lisis de cartílago, síndromes de hiper movilidad)
  - Ocronosis

# Modelo Conceptual de OA

**Alteraciones bioquímicas / células y tejidos**

**Alteraciones estructurales**

**Dolor, otros signos y síntomas**

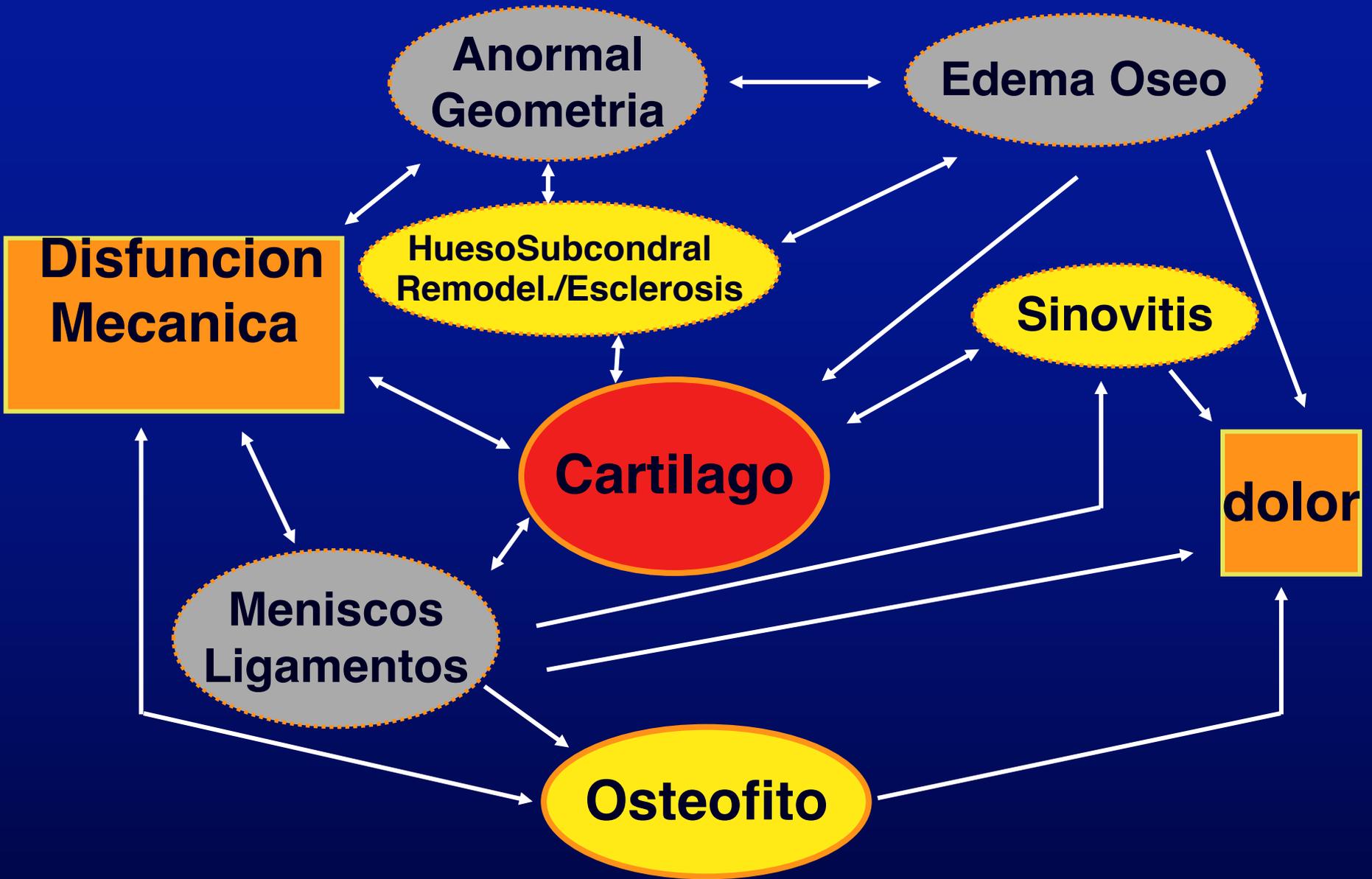
**Limitación funcional**

**Reducción de calidad de vida**

**Reparación quirúrgica**



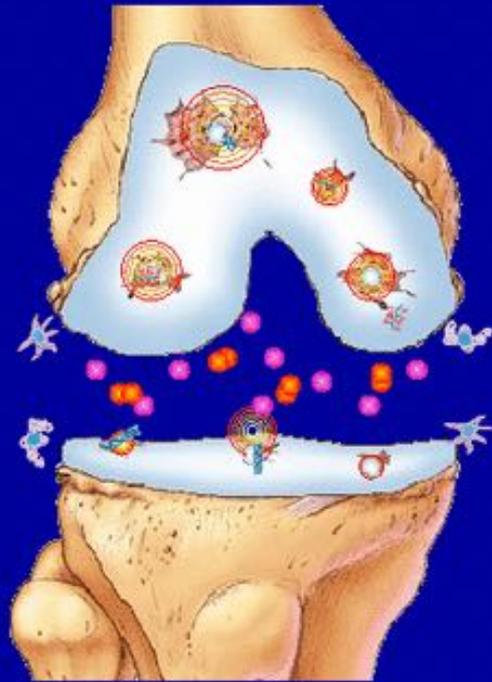
# Osteoarthritis: falla de Organo



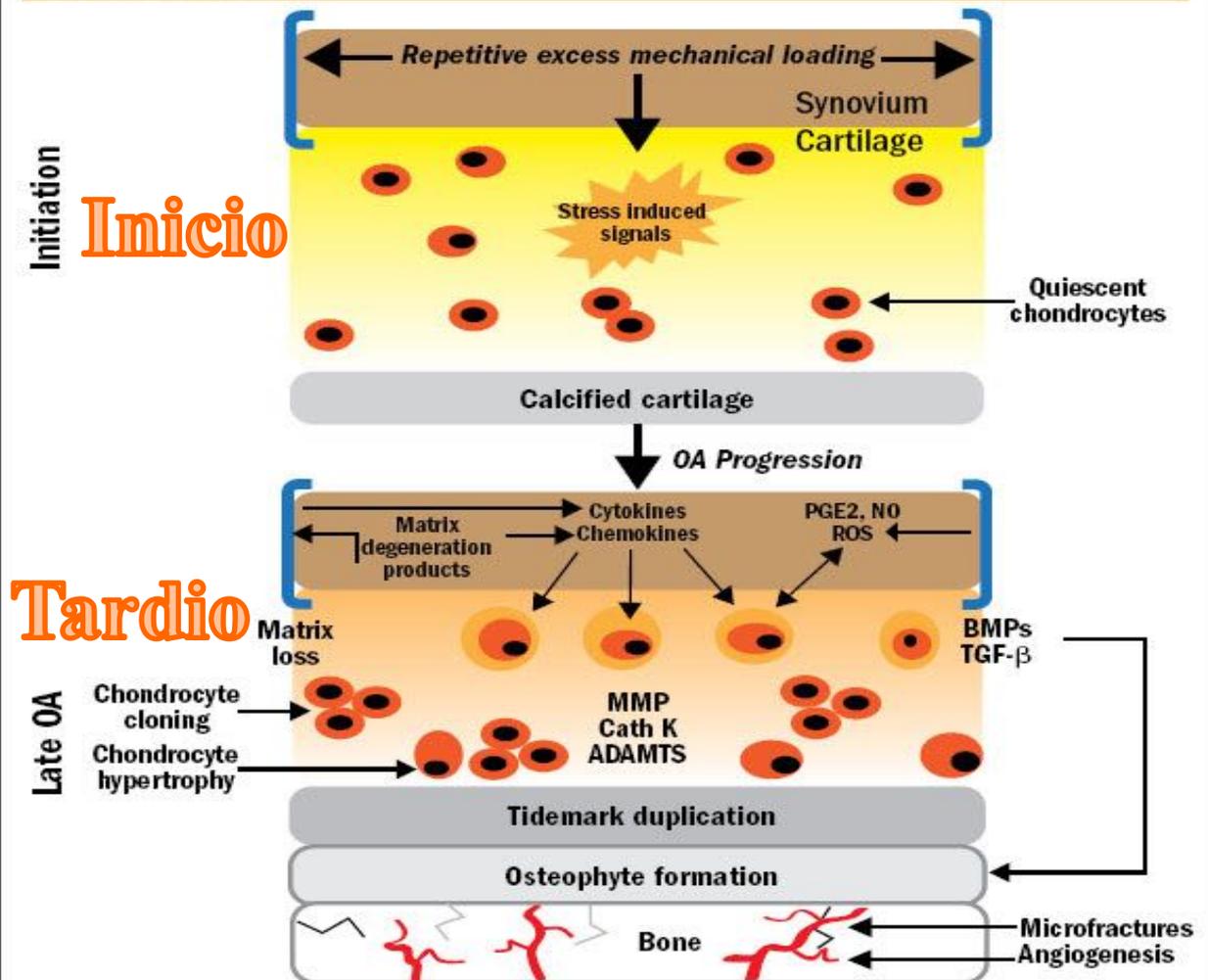
# Biología de la osteoartritis

- Dolencia lentamente progresiva
- **Afecta primariamente al cartílago**
  - Respuesta celular precoz: ↑ de la síntesis de proteoglicanos, colágeno y de la hidratación
  - Reducción del proceso de reparación
  - Pérdida y fisura del cartílago, esclerosis ósea subcondral y aparición de osteofitos
- **Respuesta inflamatoria subsecuente a los daños en cartílago**
  - Hipertrofia sinovial con estímulo de las citocinas inflamatorias (IL-1 y TNF $\alpha$  en el líquido sinovial)
  - los efectos son locales: pequeño ↑ PCR, pocos signos y síntomas de dolencia inflamatoria sistémica

# Fisiopatología de OA



## Description of the Pathology from Initiation to Late Osteoarthritis



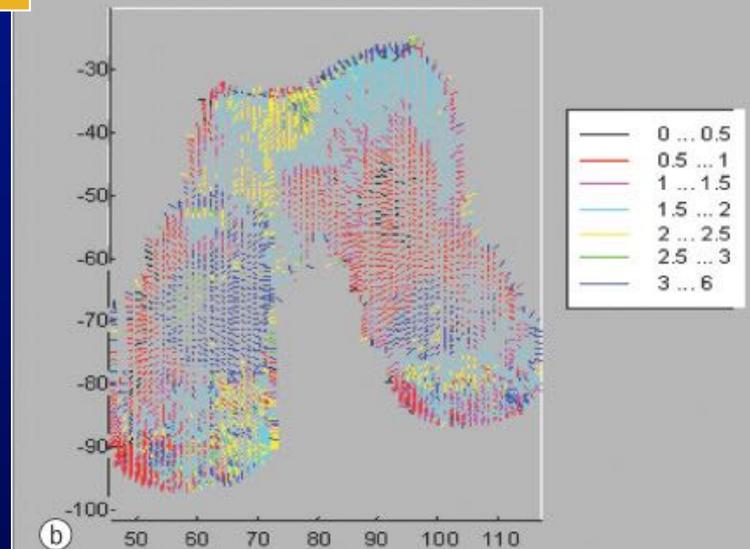
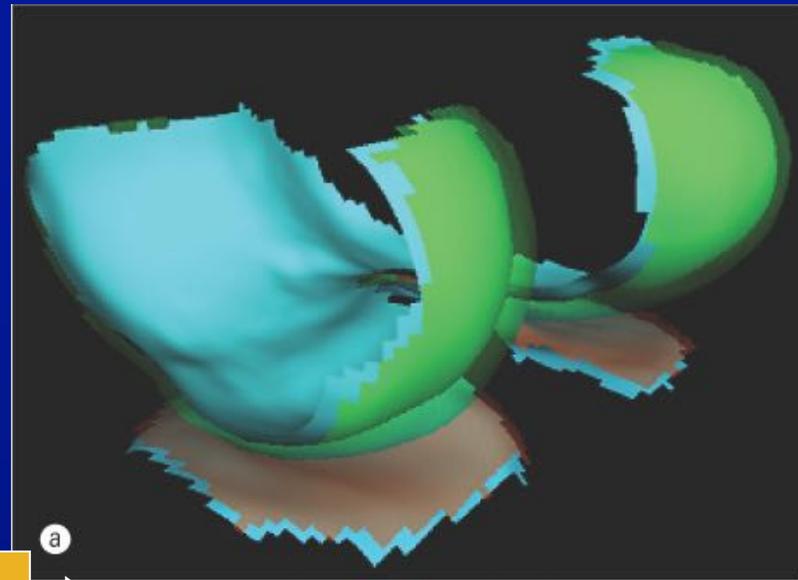
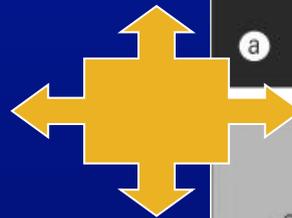
ADAMTS=ADAMTS proteinases; BMP = bone morphogenetic protein; cath k = cathepsin K; MMP = matrix metallo-proteinases; NO = nitric oxide; OA = osteoarthritis; PGE = prostaglandin; ROS = reactive oxygen species; TGF = tissue growth factor.

Modified from reference 68.

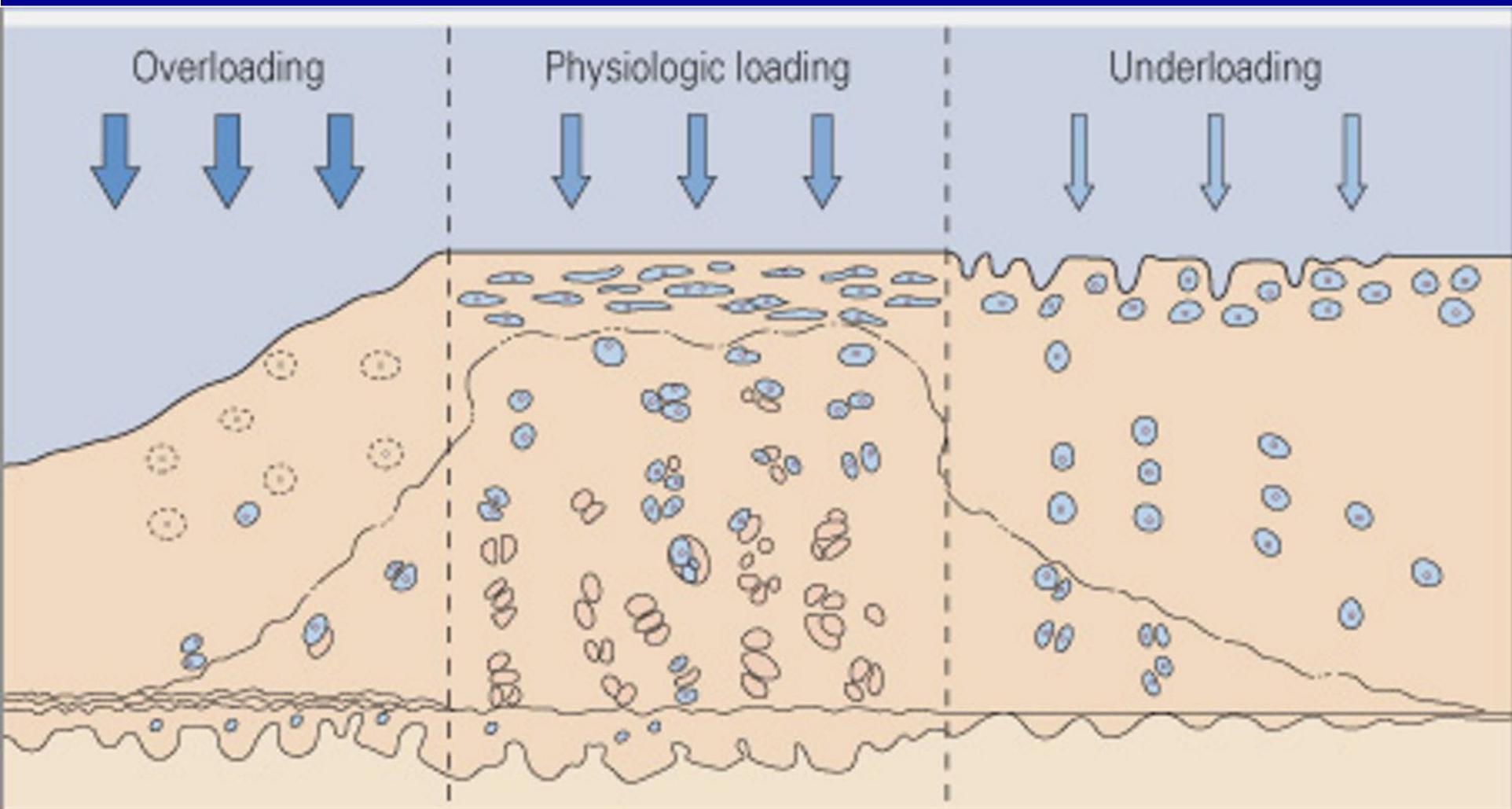
# Cambios Principales en cartílago OA

- Expresión aumentada de **IL-1** y **TNF alfa**
- Actividad aumentada de **colagenasa** y **agrecanasa** en la degradación del agregano
- Aumento en la expresión y en la actividad de **MMP-13** y **ADAMTS-5**
- Comienzo en la expresión de **Colágeno tipo X**
- Proliferación condrocitaria
- Aumento de **apoptosis**
- **Calcificación** de la matriz
  
- **Estos cambios están relacionados a un común denominador:**
- **La hipertrofia condrocitaria**

*RM -  
evaluacion  
Quantitativa del  
Volumen del  
Cartilago*

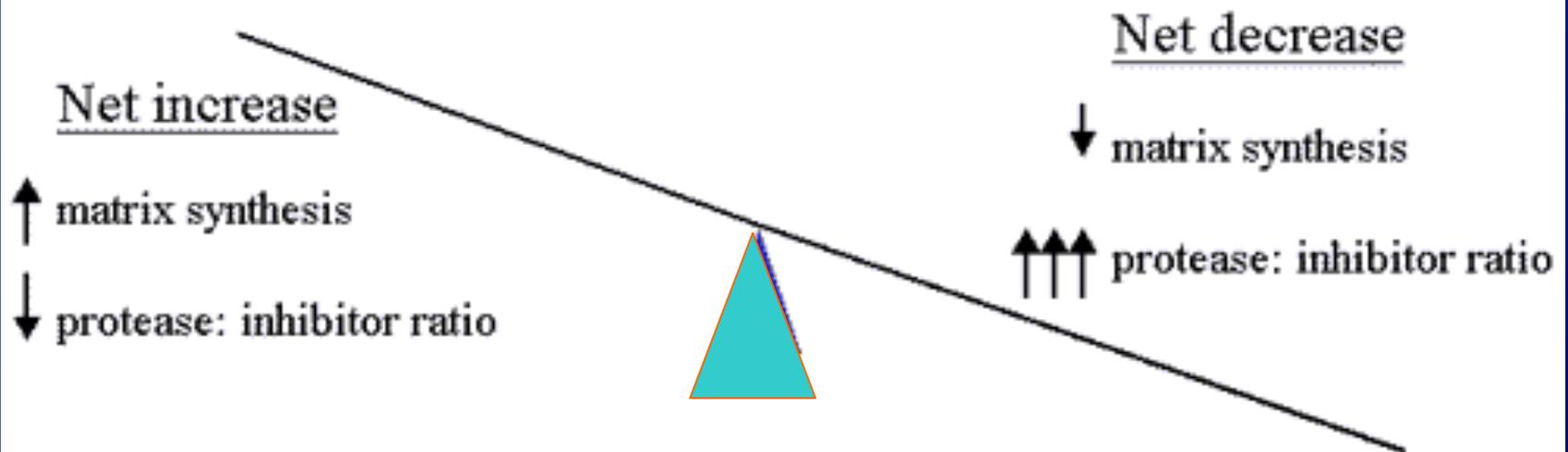


# Integridad Funcional del Tejido Conectivo



# Remodelamiento del Cartílago

## Cartilage Remodeling



## Proteases

**Collagenases**

**Stromelysins**

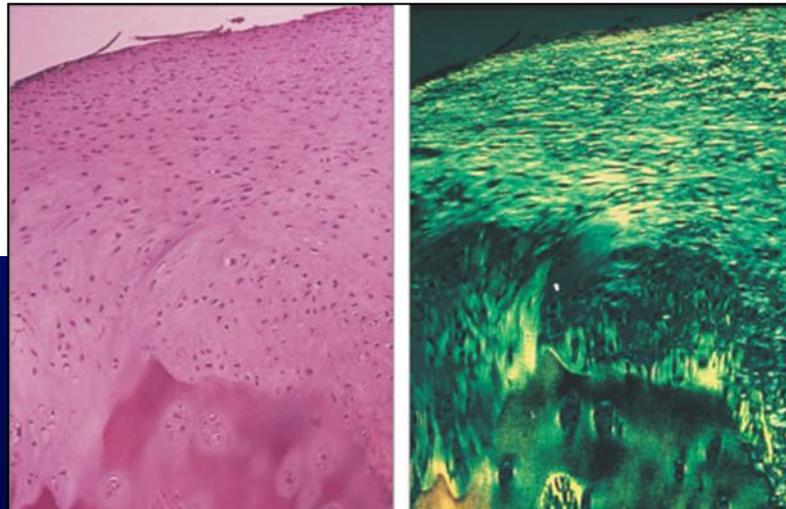
**Gelatinases**

## Protease Inhibitors

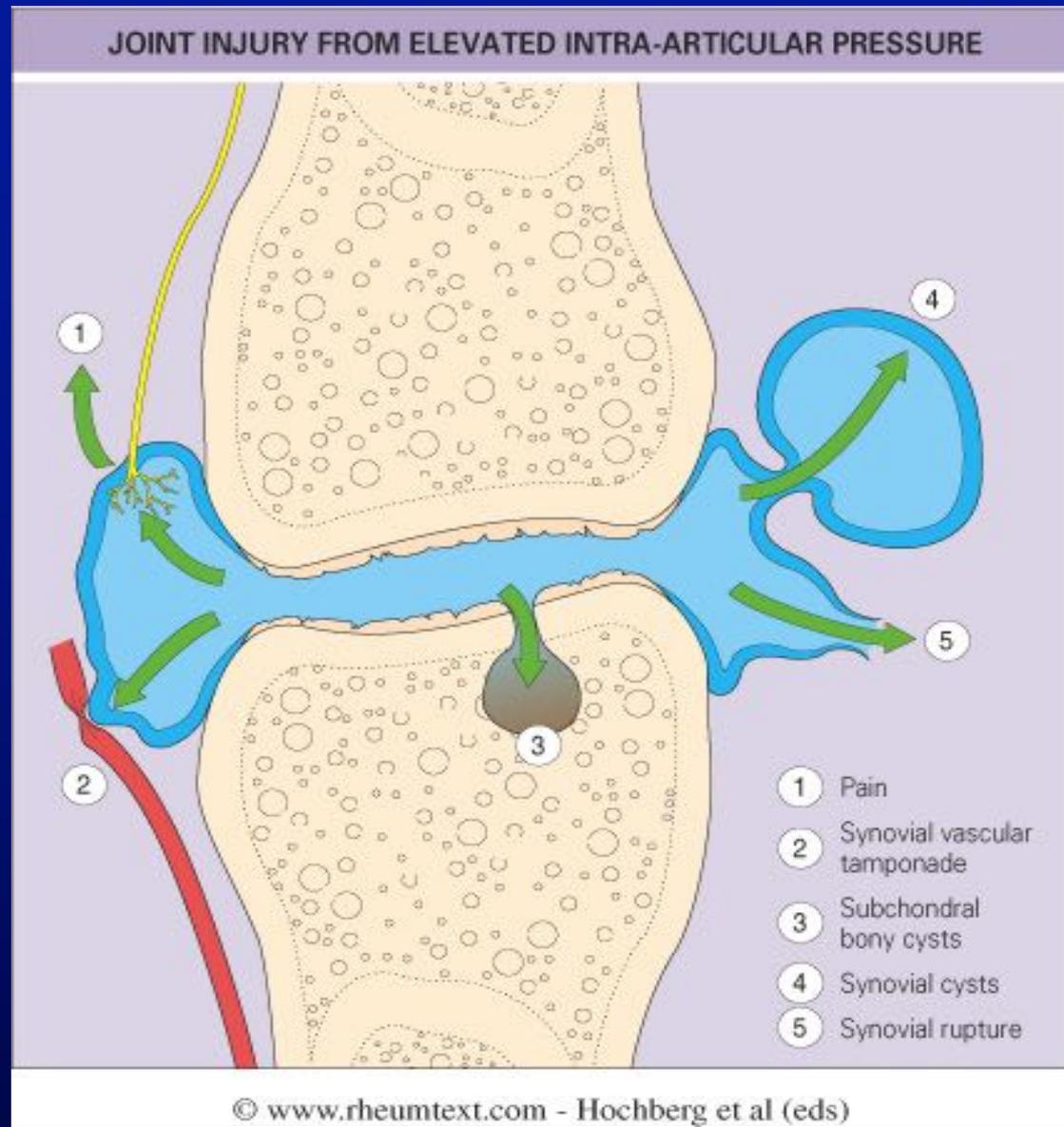
**TIMP-1**

**TIMP-2**

**$\alpha$ -2-macroglobulin**

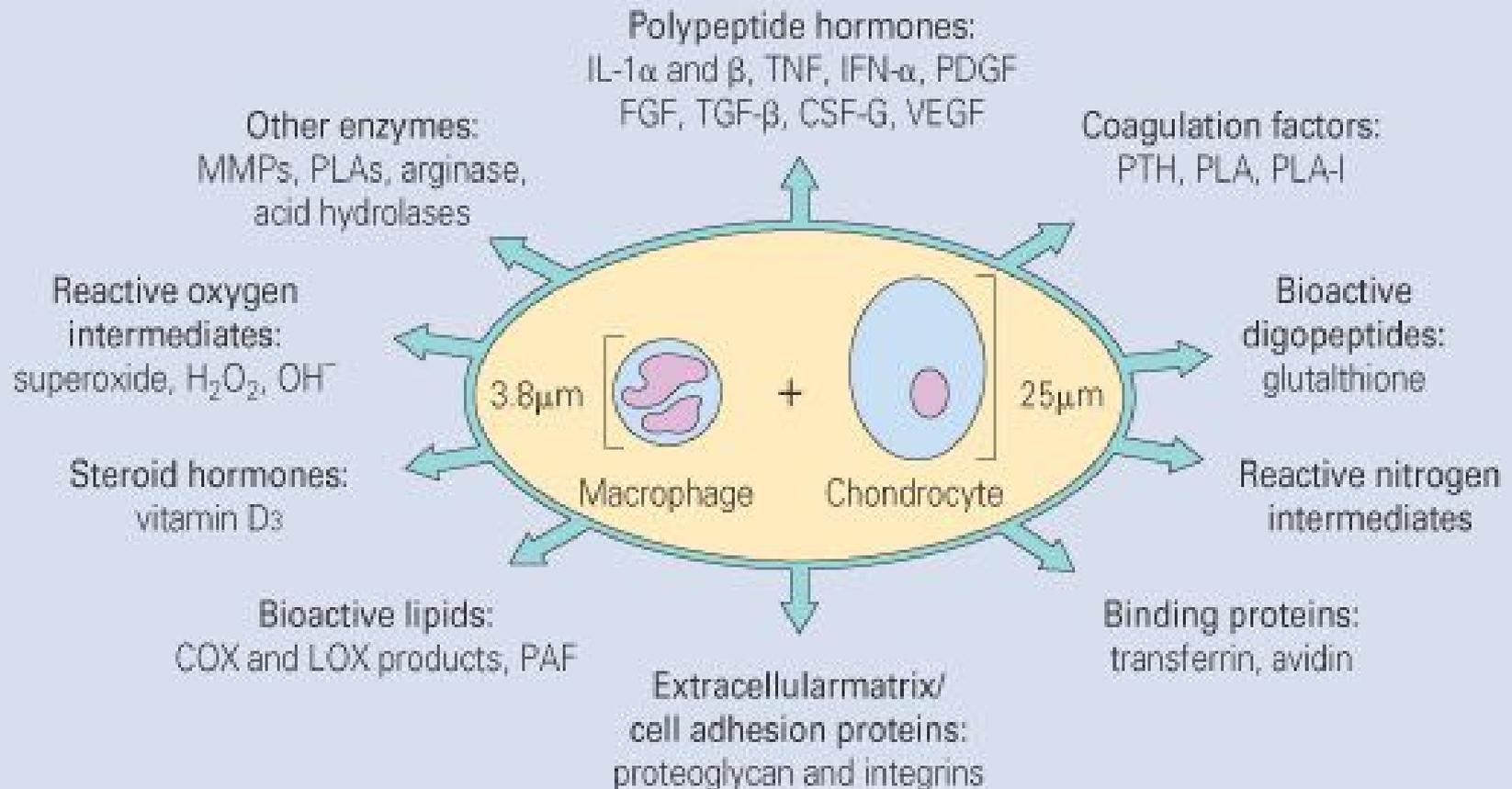


# Articulación como un Órgano

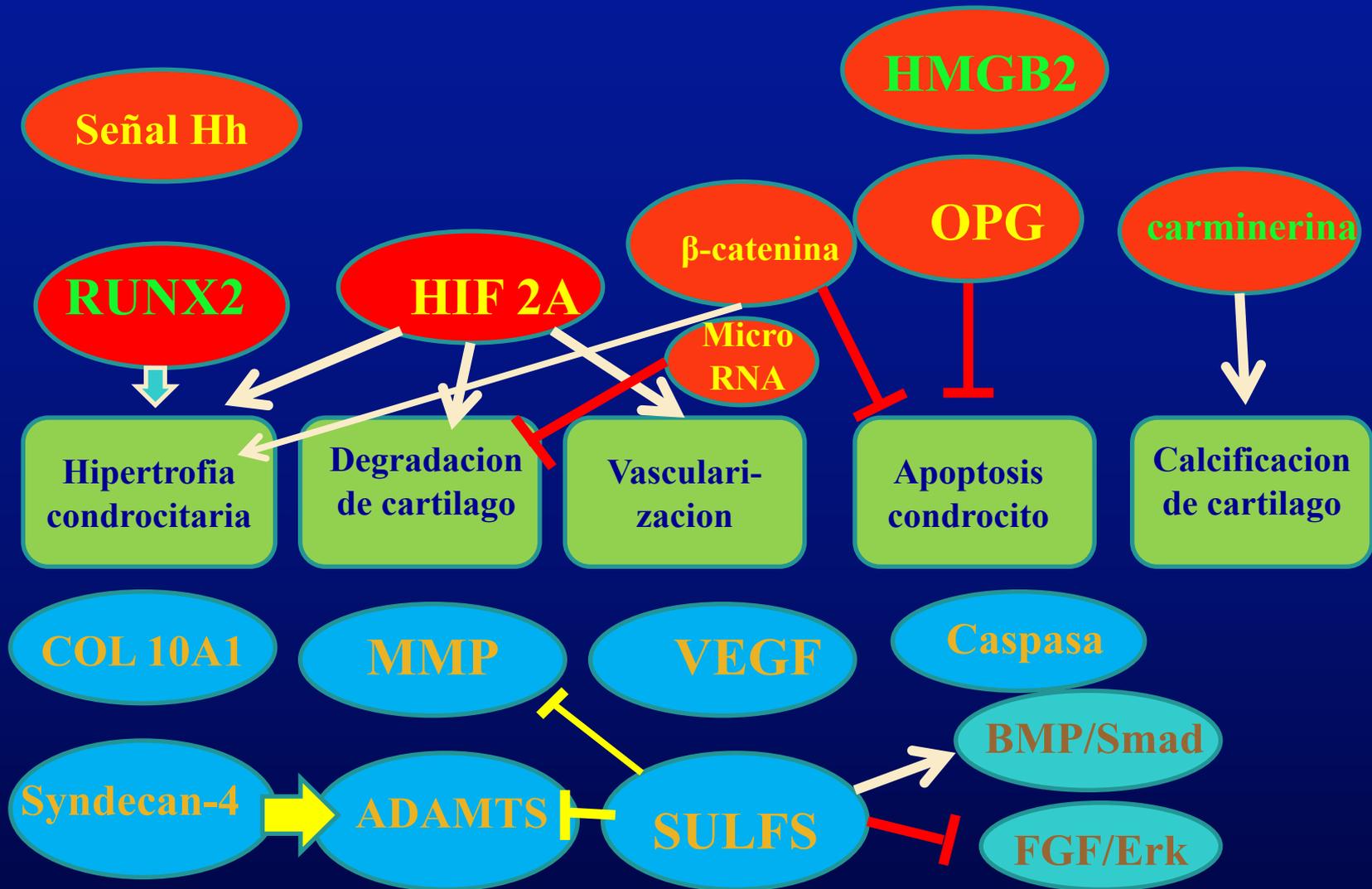


# Respuesta al Daño Tisular

## Liberación de mediadores inflamatorios



# ....asociados con el desarrollo de OA



**Stress mecánico**



**señal NF-κB**



**Osificación endocondral  
(COL 10A1, MMP 13, VEGF, etc)**

**Centro**

**Perifería**

**(-)**

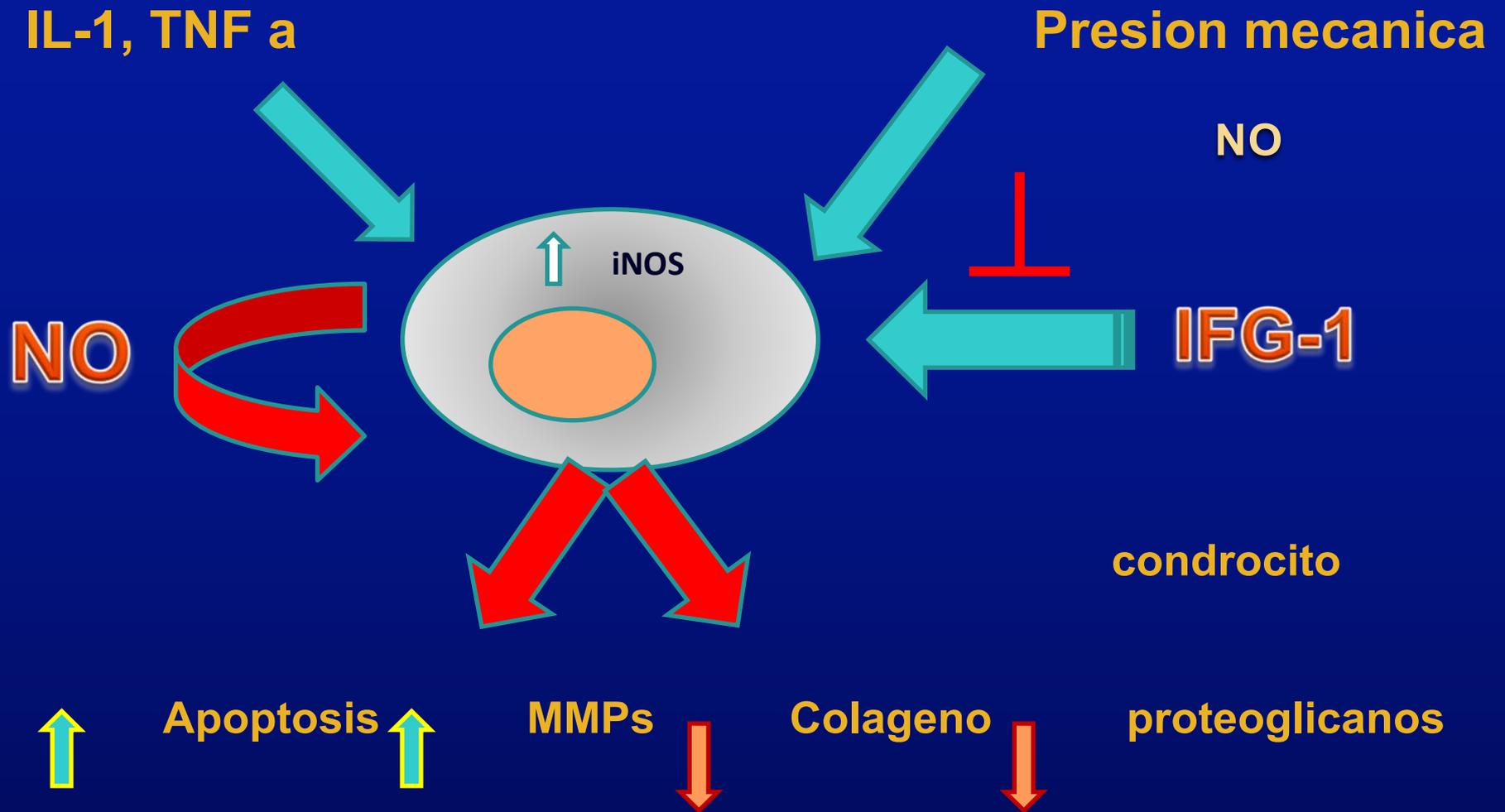
**Vascularidad**

**(+)**

**Degradación  
del Cartílago**

**Formación  
osteofítica**

# NO media los efectos citoquinicos en condrocitos



*Degradacion de matriz cartilaginosa y supresion de sintesis de matriz*

# NO en OA

- El NO parece mayormente ser proinflamatorio y mediador destructivo en OA
- El NO es tambien un mediador en la respuesta fisiologica normal del cuerpo y es producido por condrocitos del cartilago normal
- 1. El NO generado por enzimas constitutivas pueden tener efectos beneficiosos (ej.: mejora el flujo sanguineo)
- 2.Las altas concentraciones de NO producidos por Nos inducible (iNOS) pueden aumentar la muerte condrocitaria y suprimen la síntesis de matriz cartilaginosa
- 3.Las enzimas constitutivas de NOS generan NO en niveles picomoleculares mientras iNOS es mas activa en algunos órdenes

*Mackenzie I et al Arthritis Res Therapy 2008; 10(suppl2)*

# Clínica de la osteoartritis

- **Síntomas**

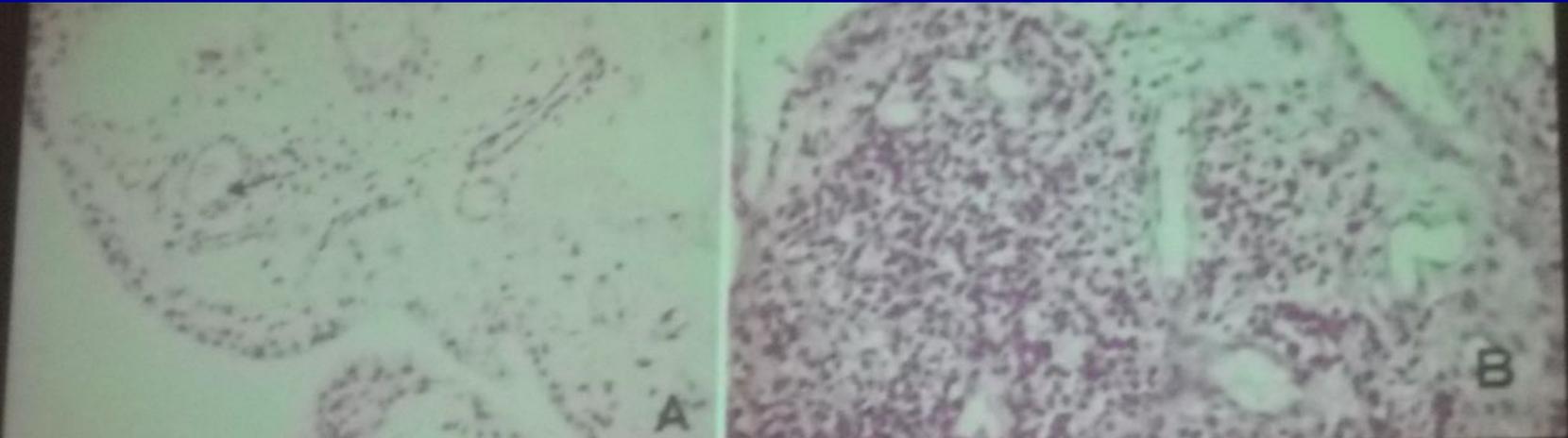
- **Dolor** ( protodinámica)

- **Reducción de la movilidad** articular relacionada:

- A la alteración ósea
- A las alteraciones de los tejidos blandos o al edema
- A las alteraciones de estructuras normales

- **Crepitación**

# Patogénesis del dolor articular en OA



**Normal**

**OA**

**Lymphoid aggregates, similar to those seen in RA, in 17/27 the synovium of severe OA knee**

Smith MD, et al. *J Rheumatol.* 1997;24(2):365-371. Copyright © 1997 ACR.

Loeuille D, et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3492-3501.

# Examen Físico

- Compromiso asimétrico de grandes articulaciones
- Nódulos de Heberden/Bouchard (pueden ser simétricos)
  - Compromiso clásico de las manos: enfermedad nodular IFD/IFP
- Aumento de volumen y del dolor desproporcionados con los hallazgos inflamatorios

# Factores de Riesgo

- Genética
  - Componentes anormales de la articulación (Def. Colágeno II)
  - Movilidad reducida/aumentada
  - Anormalidades congénitas (Estructurales)
- Traumas y Síndromes de *overuse* (atletas)
- Post-infección y enfermedades inflamatorias (AR)
- Obesidad



# OBESIDAD

- EN USA el 65 % de los adultos tienen sobrepeso o son obesos
- 30 % presentan sobrepeso: IMC 25 -29.9 Kg / m<sup>2</sup>
- 35% son obesos IMC  $\geq$  30Kg / m<sup>2</sup>

NHANES 1999/2002

# FACTORES MECANICOS

- Durante la marcha el 80% de la carga en MI es aplicada en rodilla ( compartimento medial )
- La deambulaci3n normal tiene un Impacto de **6x** en el peso corporal que se aplica al MI en cada paso
- **por cada 1 Kg ganado el impacto es de 6 Kg**
- Desalineamiento articular y debilidad del cuádriceps
- Es frecuente que evolucione hacia OA bilateral

**Baliunas, Osteoarthritis Cartilage 2002**

**Sharma, Arthritis and Rheumatism 1998**

**Munderman, Arthritis and Rheumatism 2005**

# Alteraciones Estructurales Valgo y Varo



# OSTEOARTRITIS DE RODILLA

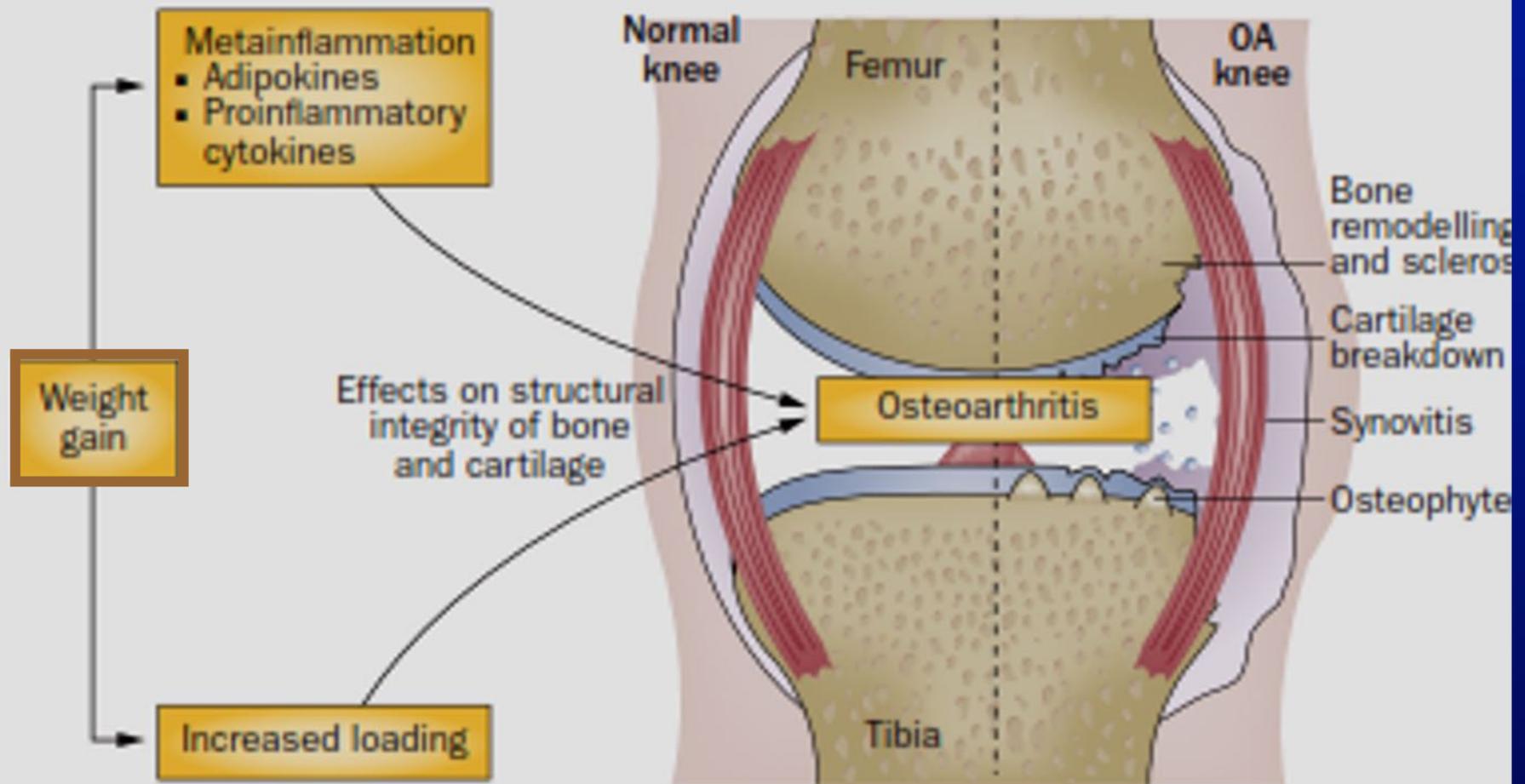
- Importante causa de incapacidad en adultos mayores de 65 años
- Riesgo de OA aumenta con la IMC – 22-24.9 kg/m<sup>2</sup>
- El Riesgo es mayor en mujeres
- Mujeres con **IMC 30-35** tienen riesgo de desarrollar OA **4x mas que con** IMC menor que 25
- IMC elevado en adultos jovenes( 20-30 a ) es fuerte predictor de OA de rodilla em gerontes

Guccione,Am J Public Health,1994

Holmberg,Scand J Rheumatol,2005

Felson,Framingham Study 1992

# Obesidad y OA

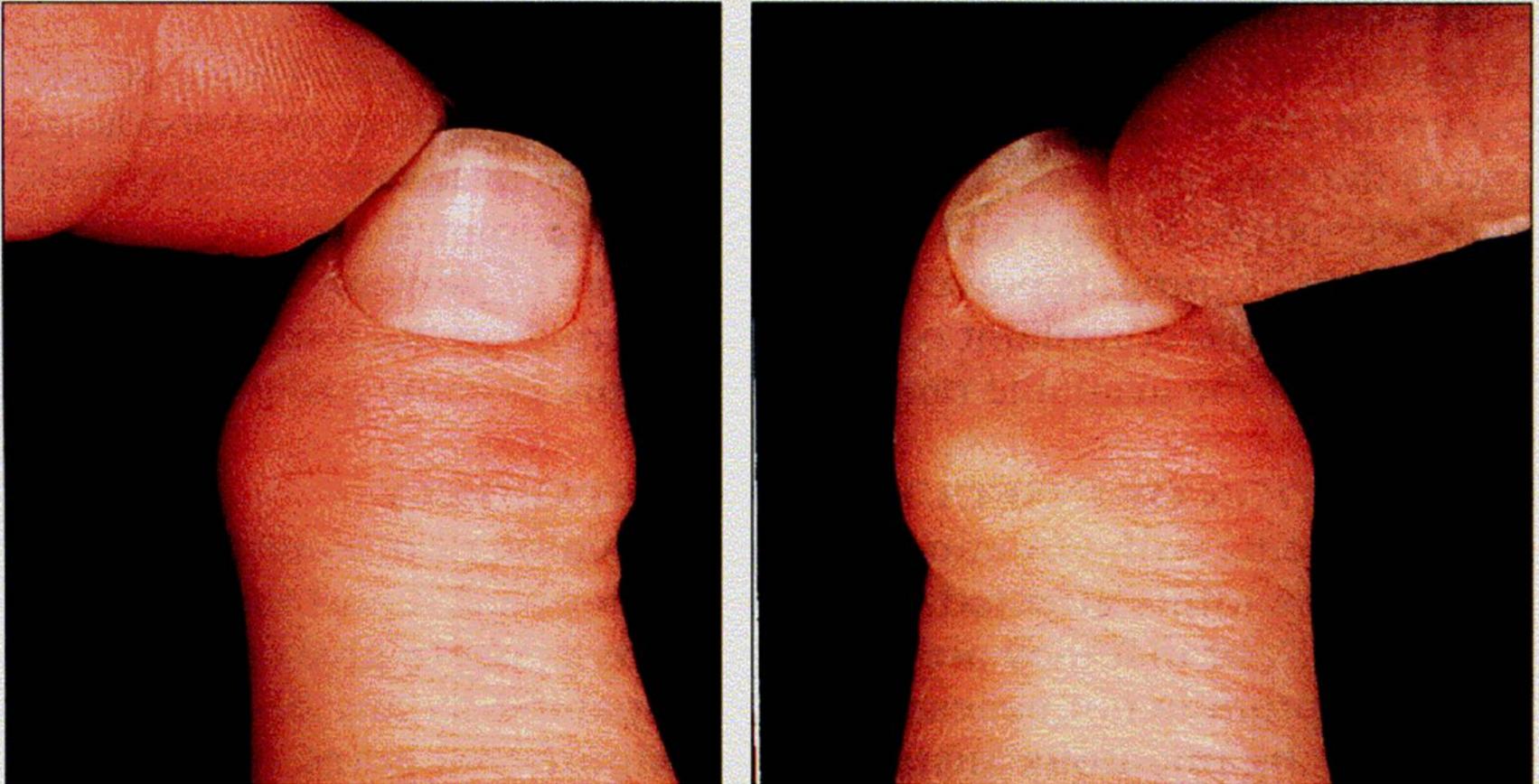


**Figure 1** | Mechanisms relating obesity to OA. With increasing obesity, joint

# Resumen

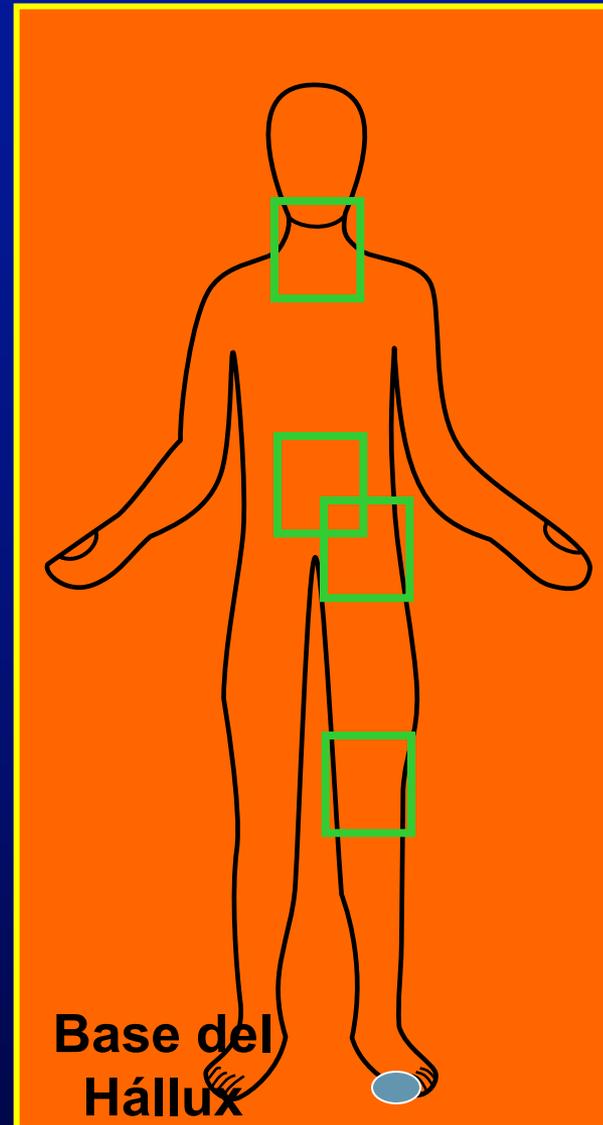
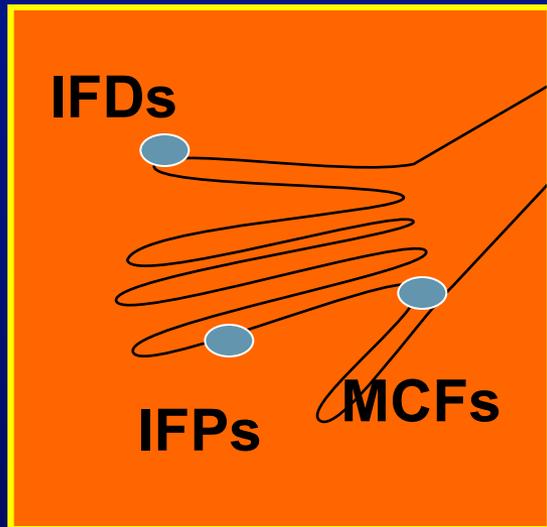
- **La leptina sobrerregula la producción de los mediadores proinflamatorios IL-6, NO, IL-8, PGE2 y la enzimas degradantes como MMP-1, MMP-3 y MMP13 en cartilago humano con OA**
- **Correlaciones positivas entre los niveles de Leptina e IL-6, MMP-1 y MMP-3 fueron hallados en liquido sinovial en pts con OA**
- **Los hallazgos sostienen la idea que la leptina es un factor catabólico y proinflamatorio en OA de cartilago y es un posible link entre obesidad y OA**

# Osteoartritis de manos (Heberden)



**OA interfalángica, mostrando inestabilidad de las falanges distales y nódulos**

# OA: Patrones de afectación Articular



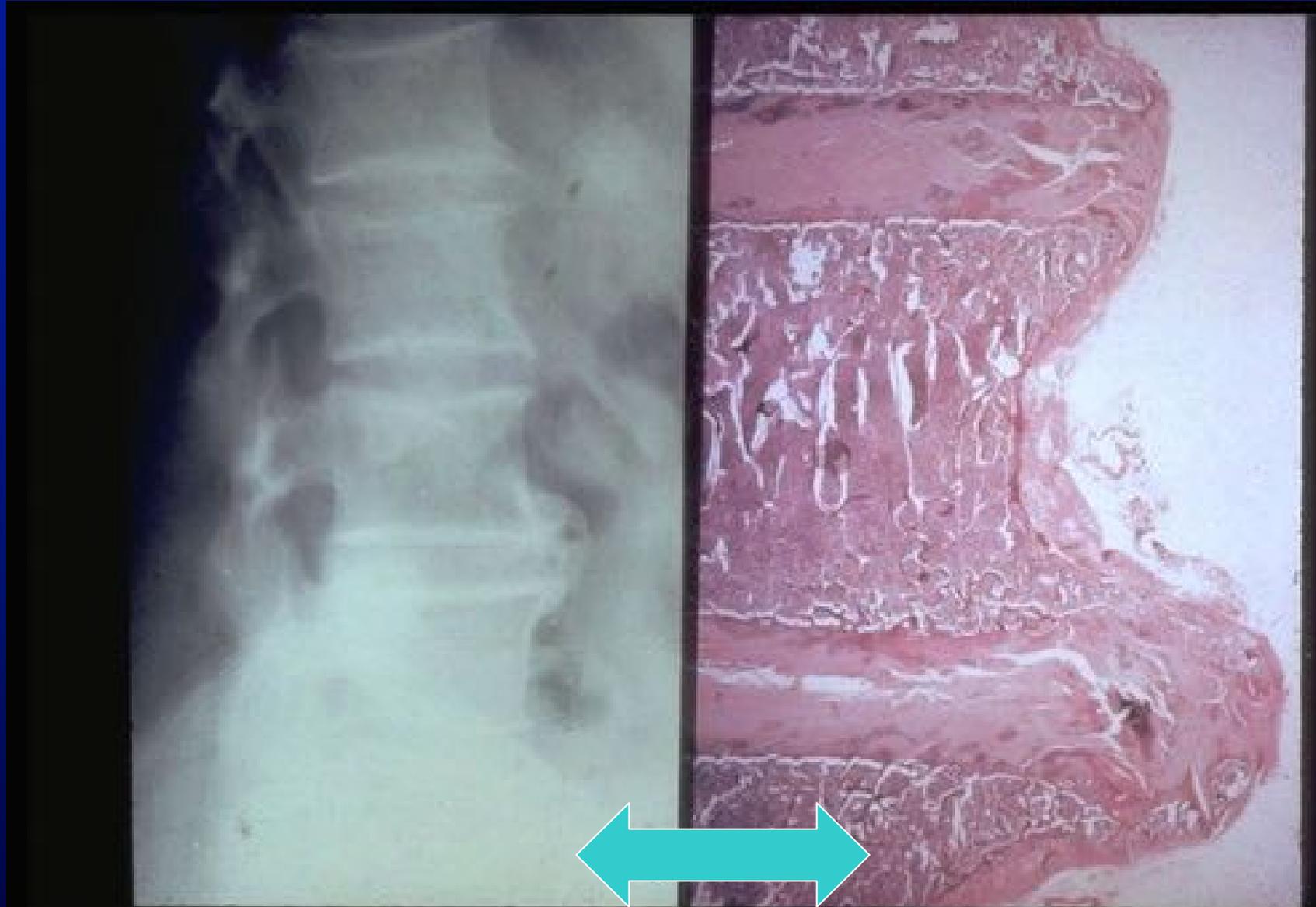
Región cervical

Región lumbar  
Caderas

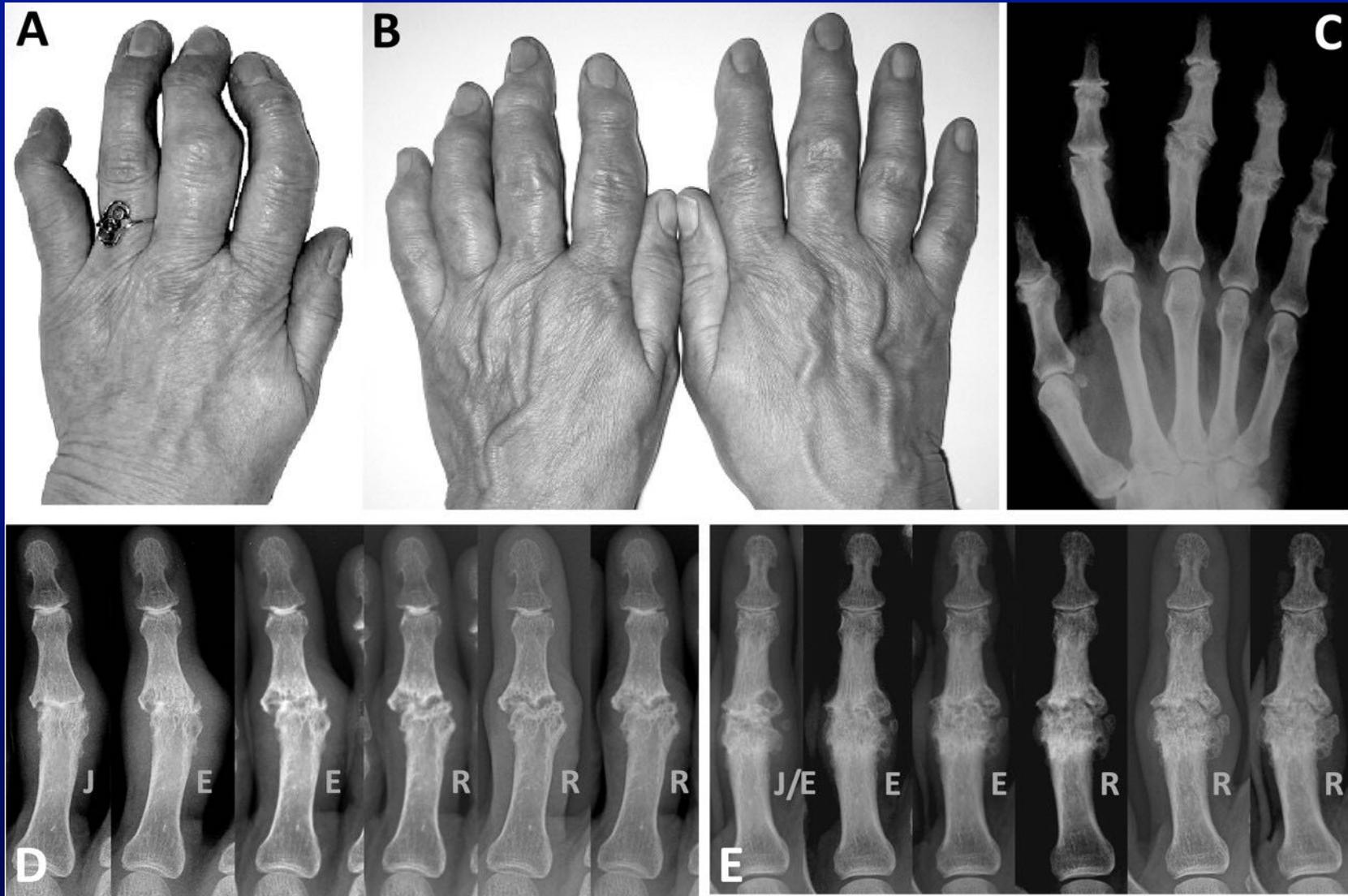
Rodillas

Base del Hállux

# Espondiloartrosis



Clinical appearance of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints is illustrated in (A) where erosive progression and subsequent remodelling caused functional inability of the second, third and fifth digit, and in (B) where almost all interphalangeal joints of both hands were affected and disabled.



# Diagnóstico de OA

- Por imagenología

## Rayos -X

- Estrechamiento del espacio articular
- Osteófitos marginales
- Quistes subcondrales
- Esclerosis ósea
- Desalineamiento
- Pruebas inflamatorias negativas





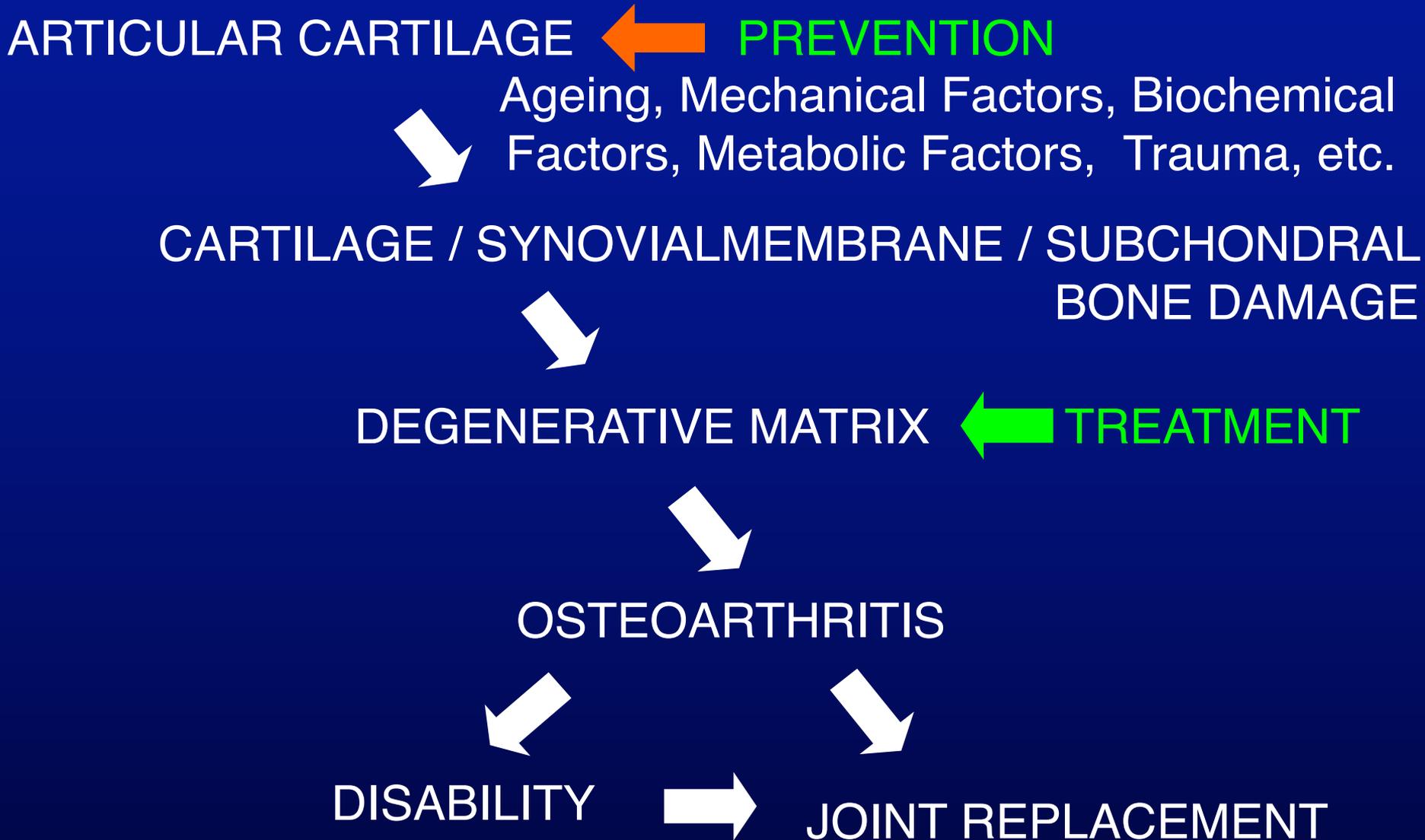
# Tratamiento no farmacológico

- Informaciones, educación, importancia de hábitos de vida, medidas de protección articular  
Auto cuidado
- Contacto telefónico regular
- Ejercicios  
Aeróbicos  
Elongamiento/fortalecimiento  
Acúaticos /solo
- **Perdida de peso** »(↑significancia estadística)

## OA: Intervenciones mecánicas

- **Osteotomía:** en OA avanzada (rodilla, cadera)  
Calma dolor ↓ presión subcondral).  
Se reconstituye la matriz y remodela al hueso subcondral.)
- \*Mejor resultado a mejor alineación, pero es un fibrocartílago mas que hialino.= menos efectivo.
- **Plantares correctores** (stress, varo, zapatos)
- **Terapias físicas:** ejercicios, láser, campos electromagnéticos, etc.

# PROGRESION de OSTEOARTHRITIS



# **Intervención farmacológica:**

**Consigna clave:** alivio del dolor: causa multifacética. **NO** existe clara correlación entre dolor e inflamación o sinovitis en OA

## **1- Analgésicos y DAINES:**

**\*\*\* Acetaminofeno:** baja toxicidad y superior a placebo ,comparable en eficacia a Naproxeno e Ibuprofeno en OA de rodillas

**Capsaicina tópica**(derivado solanáceo): (al 0.025% y 0.075%) depleta e inhibe la reacumulación de sust. P, mediadora del dolor

**DAINES:**en dolor y rigidez



## **Esteroides:**

**\*Sistémicos: no están indicados en OA**

**\*Intraarticular: pueden ser útiles pero nunca en intervalos menores a 3 meses**



**Lavado intraarticular:**



**Viscosuplementación:**

# DMOADs potenciales

- Activación de condrocitos (citocinas)
- Injuria oxidativa
- Fenotipo condrogénico
- Fuerzas anormales:  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $NO$ ,  $IL-17$ ,  $IL-18$ , LIF, Oncostatina M, BFGF
- Fragmentos de matriz
- Growth factors: IGF-1; BMP-7;  $TGF-\beta$ ;  $IL-4$ , otros
- Aumento de MMP-13; disminución de matriz
- iNOS como target (inhib.- SD 8010-Pfizer)

# **DROGAS MODIFICADORAS DE LOS SINTOMAS**

GREES Y OARS (1996)

- \* **GLUCOSAMINA - SULFATO**
- \* **DIACEREINA**
- \* **CONDROITIN - SULFATO**
- \* **INSAPONIFICABLES PALTA Y SOJA**
- \* **HIALURONATOS**

# Bisfosfonatos

- Inhibición in vitro de MMP<sub>13</sub>
- Desciende niveles urinarios de CTX II  
( -Paget, mujeres postmenopaúsicas)
- Modelos animales: sugieren disminución en progresión de OA

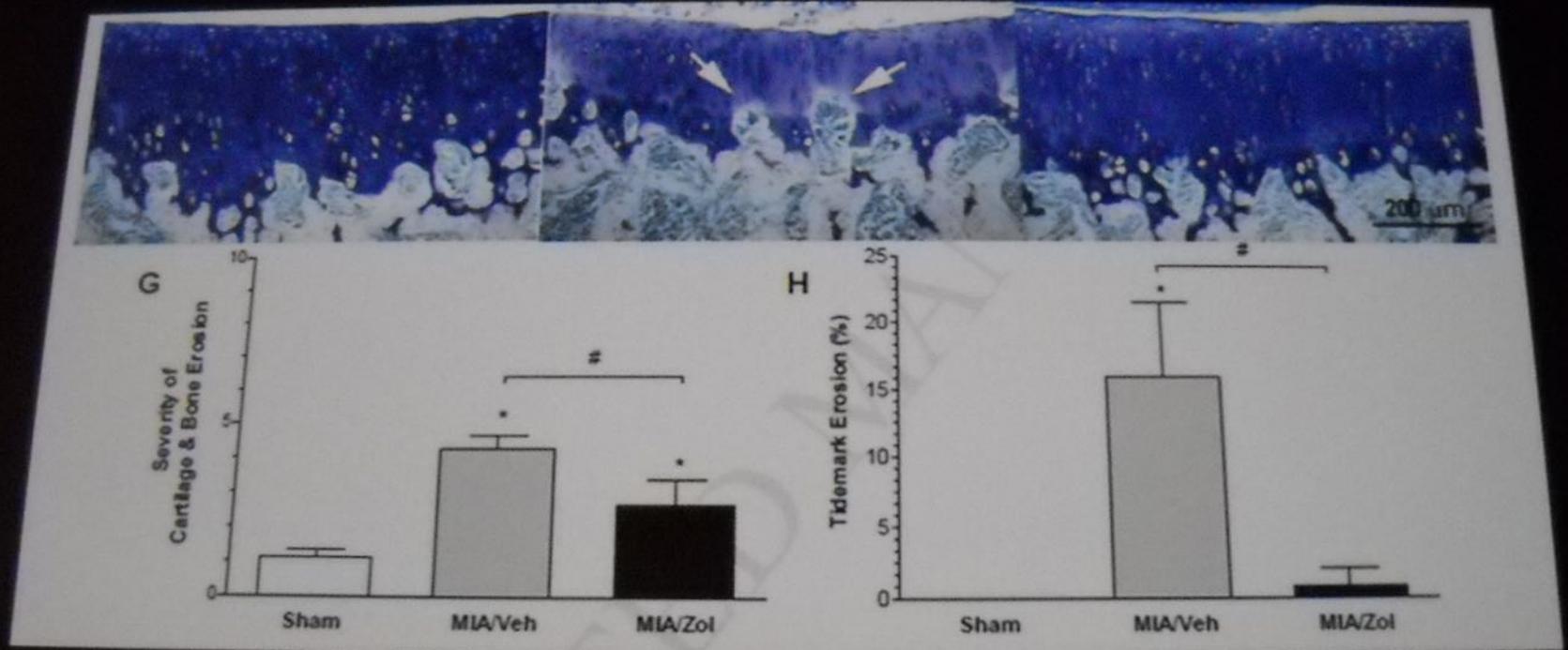
# **DROGAS USADAS EN LA ACTUALIDAD**

## **BENEFICIOS TERAPEUTICOS**

---

- ✓ **DISMINUYEN EL DOLOR**
- ✓ **AUMENTAN LA MOVILIDAD**
- ✓ **DISMINUYEN EL CONSUMO DE AINES**
- ✓ **POCOS EFECTOS ADVERSOS**
- ✓ **HABITUALMENTE UNA TOMA DIARIA**
  
- ✓ **NO MODIFICAN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD**
  
- ✓ **MEJORAN LA CALIDAD DE VIDA**

# Zoledronato inhibe la erosión subcondral en MIA OA



Strassle BW, Mark L, Leventhal L, Piesla MJ, Li J, Kennedy JD, Glasson SS, Whiteside GT. Inhibition of Osteoclasts prevents Cartilage Loss and Pain in a Rat Model of Degenerative Joint Disease, Osteoarthritis and Cartilage (2010), doi: 10.1016/j.joca.2010.06.000

# OSTEOARTRITIS HOT NEWS 2012-14

- Metanálisis :Falta eficacia **AC. HIALURONICO** em OA. Ann Int Med Jun 2012.
- **Células Troncales?** Regeneracion del Menisco y Cartilago . Nat Rev Rheumat , jul 2012
- **Duloxetina** para dolor en OA? Current Med Res Opin Feb 2012.
- Ranelato de Estroncio en OA :ECCEO 2012
- Esomeprazol 20 mg + Naproxeno 500 mg

# Tratamiento para cartílago Dañado

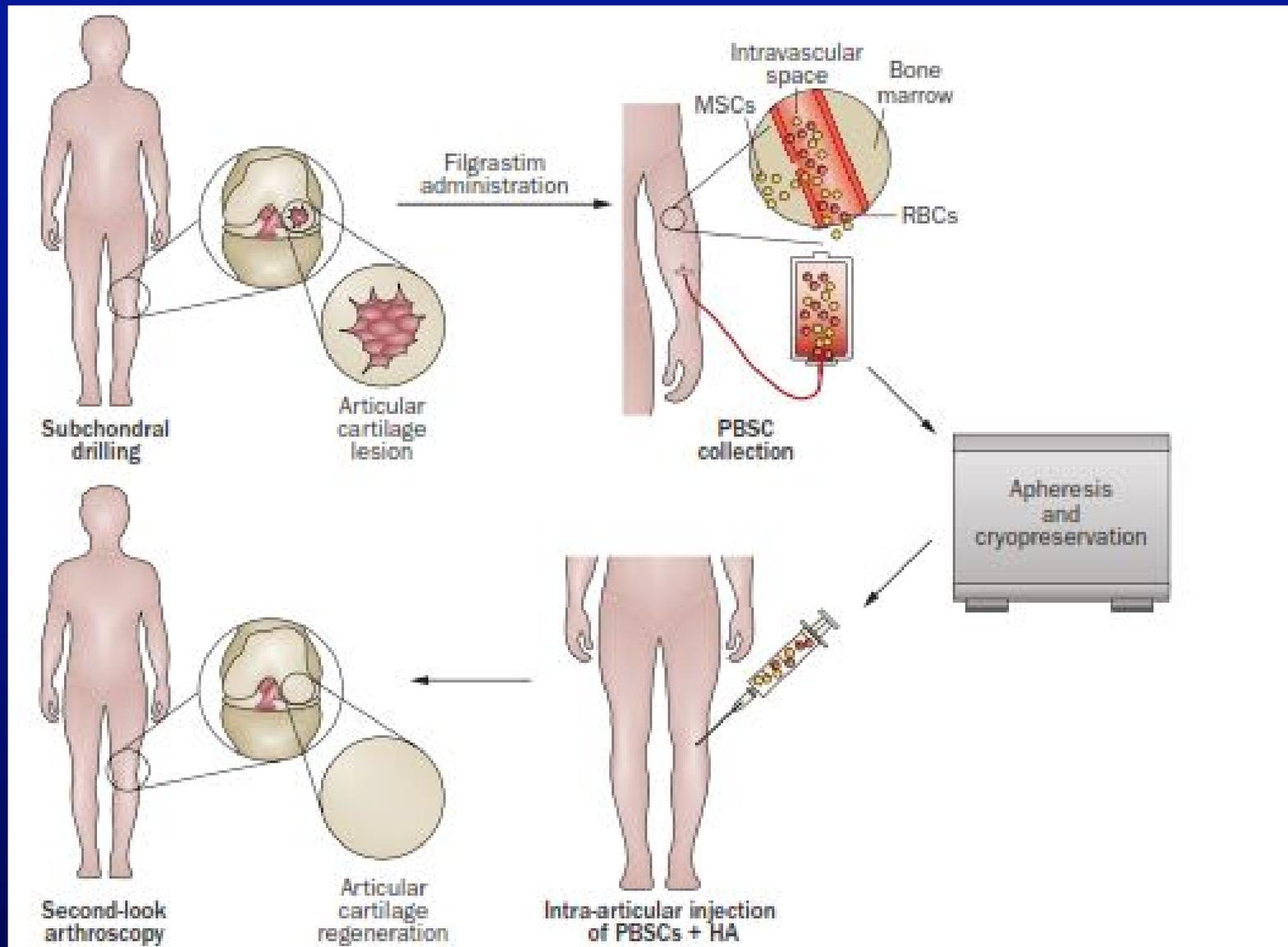
- **Cartilage repair** { Chondroplasty,  
Drilling, Microfracture
- **Cartilage replacement** { Osteochondral transplantation  
(Autograft/Allograft)

## \* Cartil. reconstruction

Sources		Scaffolds
chondrocytes		collagen
perichondrial cells		hyaluronan
periosteal cells	+	fibrin
mesenchymal cells		polylactic acid
		polyglycolic acid

- **Procedimientos de Salvataje** { Artificial joint  
(total/unilateral joint replacement)  
Arthrodesis

# Futuro : Stem cells?



# Adaptar la terapia acorde a la historia natural de OA: not too late!

Antes de enfermedad sintomática ?  
JSN= lesiones Irreversibles



Adaptar la terapia i.a según la actividad de la enfermedad a nivel individual

No SIEMPRE:  
only during disease's flare: Synovitis

Adaptar la terapia i.a de acuerdo al perfil de OA

**Hypertrofico**



**Atrofico**



# Mercado, mercadeo



# Muchas gracias

