

COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR	2
PROTEOGLICANOS	2
COLÁGENO	2
FISIOLOGÍA ARTICULAR	2
CARTÍLAGO ARTICULAR MADURO	3
DESARROLLO DEL CARTÍLAGO ARTICULAR MADURO	3
CAMBIOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EDAD	4
CAMBIOS ASOCIADOS CON LESIONES/ENFERMEDAD ARTICULAR	4
CAMBIOS ASOCIADOS CON OSTEOARTRITIS	5
BIBLIOGRAFÍA	6

EI CARTÍLAGO ARTICULAR

J Saucedo

Las articulaciones sinoviales normales son articulaciones con amplia capacidad de movimientos. La característica de todas ellas es que las superficies *no están unidas mediante ningún tejido*, no existiendo entre ambas una solución de continuidad; por eso se las denomina *articulaciones por contigüidad*. Presentan algunos elementos en su constitución que son comunes a todas ellas. En primer lugar están las *superficies articulares*, que son las superficies óseas por donde los huesos entran en contacto y se articulan. Se caracterizan por ser lisas, homogéneas y uniformes, y aún teniendo formas geométricas diversas, aparecen siempre muy pulimentadas.

Las superficies articulares de los huesos, aun a pesar de ser muy lisas, presentan una resistencia de rozamiento grande y por ello se encuentran recubiertas por una capa más o menos fina de tejido cartilaginoso hialino, llamado *cartilago articular*. Este cartilago presenta un índice mínimo de rozamiento que permite deslizar a un hueso sobre el otro en los movimientos. Es de tejido blanco nacarado que posee solidez y cierta elasticidad. Cede a la presión recobrando su estado primitivo cuando esta cesa y su extensión es proporcional a la amplitud del movimiento articular. Su espesor medio es de 1 a 1,5 mm. dependiendo de la presión que deba de soportar, cuanto mayor sea ésta, mayor será su grosor. Se encuentra bañado por su superficie externa por un líquido mucilaginoso, el *líquido sinovial* o *intrarticular*. La otra superficie lo adhiere al hueso articular de una forma tan íntima que es muy difícil desgarrarlo. Mantienen una superficie articular muy resistente a la carga y prácticamente libre de fricción. Una diartrosis está compuesta de cartilago articular, una cápsula articular y una de líquido sinovial que rodean las superficies óseas.

El líquido sinovial es un líquido claro y viscoso producido por las células que rodean la membrana sinovial de la cápsula articular. A manera de aceite, lubrica y favorece los movimientos articulares y nutre el *cartilago articular que es avascular*.

COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Proteoglicanos

Los proteoglicanos están compuestos por numerosas cadenas de glucosaminoglicanos unidas a una proteína central. Los *glucosaminoglicanos* son unidades de disacáridos que llevan un azúcar aminosulfatado. Existen cuatro glucosaminoglicanos que pueden asociarse con proteoglicanos: *Hyaluronan Sulfato*, *Condroitín sulfato* y *dermatán sulfato*, *Heparan sulfato* y *Keratán sulfato*. El Hyaluronan es un disacárido de glucoronato y N-acetyl glucosamina y es el único glucosamino que no es sulfatado. La mayoría de los glucosaminoglicanos van unidos a una proteína central para producir proteoglicanos. El Hyaluronan es una excepción en que no está unido a una proteína central.

El *Agrecan* es el más común de los proteoglicanos del cartílago articular. Está compuesto de una proteína central que tiene más de 100 cadenas de glucosaminoglicanos unidas. La mayoría de los glucosaminoglicanos en *agrecan* son Condroitín sulfato y Keratan sulfato, estando presente el primero en una cantidad superior. El *Agrecan* se encuentra como un gran agregado de moléculas unidas a una molécula simple de hyaluronán, y ésta unión es estabilizada mediante una glucoproteína.

Colágeno

El otro componente básico del cartílago articular es el *colágeno*. El colágeno está compuesto por una triple hélice de cadenas polipeptídicas. Las moléculas de colágeno se hallan unidas en las fibrillas de colágeno, y éstas se agregan para formar las fibras de colágeno. Existen diferentes variantes de colágeno que se distinguen por la composición de las cadenas. Aproximadamente el 90-95% del colágeno del cartílago articular es el tipo *colágeno II*. Los restantes colágenos del cartílago articular se reparten V, VI, IX y XI. Los diferentes tipos de colágeno son importantes para la organización estructural de la matriz extracelular. Por ejemplo, el tipo XI aparece en la fibrilla tipo II y parece ser que ejerce influencia en el control del grosor de las fibrillas.

FISIOLOGÍA ARTICULAR

Los proteoglicanos y el colágeno, son los responsables máximos de la capacidad del cartílago articular de funcionar adecuadamente. Los proteoglicanos otorgan una capacidad de hidratación alta mientras las fibras de colágeno están sometidas a una tensión máxima. Por ello, el cartílago articular es un material bifásico compuesto de una fase sólida reforzada por fibras y permeable-porosa, y una fase fluida que elimina líquido libremente. Es esta naturaleza bifásica la que confiere al cartílago articular las propiedades biomecánicas necesarias para contrarrestar el estrés asociado con la función articular.

Los proteoglicanos son *hidrofílicos por naturaleza* lo que facilita que el agua estructural quede retenida en su matriz. El grado de infiltración es como máximo del 20% ya que los proteoglicanos están embebidos en una matriz de fibras de colágeno. La adecuada relación de este binomio proteoglicanos hidratados y colágeno es la base funcional responsable de la salud y el mantenimiento del cartílago articular. Este binomio funcional es imprescindible para la correcta respuesta de la matriz del cartílago articular

cuando es sometida a fuerzas compresivas. Durante la carga, las fuerzas de compresión que actúan sobre el cartílago fuerzan a la fase líquida a fluir a través de la parte sólida, lo que trae consigo una deformación del cartílago. La fuerza hidráulica incrementa conforme incrementan las fuerzas de compresión. La deformación del cartílago continúa hasta que se equilibren la fuerza de compresión y la fuerza hidráulica.

Para contribuir a este equilibrio se incrementa la carga negativa en la matriz con lo que el agua sale de la matriz. Una vez que cesa la fuerza compresiva, agua y nutrientes vuelven a entrar en la matriz provocando la dilatación de los proteoglicanos y así el cartílago retorna a su conformación inicial.

El soporta colágeno fuerzas tensiles considerables cuando el del cartílago se deforma como respuesta a fuerzas compresivas. Un incremento exagerado de las fuerzas compresivas puede conducir a una rotura del cartílago, si se supera la capacidad de resistencia del colágeno a la tensión.

CARTÍLAGO ARTICULAR MADURO

Se han descrito las capas organizadas a lo largo del grosor del cartílago articular maduro. Zona I la zona tangencial superficial, contiene condrocitos elongados y aplansados y fibras de colágeno que son paralelas a la superficie articular. En la Zona II la zona intermedia o transicional, los condrocitos son ovals o redondos, distribuidos randomizadamente y contiene gran número mitocondrias retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi. Las fibras de colágeno en esta zona son más oblicuas y aparecen menos organizadas. En la Zona III los condrocitos III son células redondas grandes, almacenadas en columnas perpendiculares a la superficie articular.

En la zona transicional y zonas profundas donde los condrocitos son la mayoría activos metabolizantes y tienen capacidad para sintetizar y degradar todos los componentes. La concentración de Colágeno es más alta en la zona superficial, el 15% en profunda. Los proteoglicanos aparecen de manera contraria. Debajo de la zona IV está el hueso subcondral.

DESARROLLO DEL CARTÍLAGO ARTICULAR MADURO

Durante el desarrollo del cartílago articular, éste no demuestra las diversas zonas observadas en el cartílago articular maduro. Investigaciones realizadas en el conejo (6-8 semanas de edad) indicaron que las capas histológicas descritas tradicionalmente no se distinguían adecuadamente. A las 6-7 semanas sólo se distinguen dos capas. La zona superficial y la zona profunda. A las 8 semanas existe distinción entre la capa superficial y la zona transicional; pero no existe todavía la mineralización entre la zona profunda y la capa calcificada. Esta línea se ve a partir de las 12-14 semanas.

Durante el final de época embrionaria y los periodos neonatales tempranos, los condrocitos se redondean y aparecen dispersos por el cartílago inmaduro. En esta fase el cartílago es relativamente más grueso que el cartílago maduro y la proporción entre condrocitos y matriz extracelular es bajo, como indicativo del ritmo de formación de la matriz. La síntesis de los componentes de la matriz se manifiesta de forma prioritaria debido a la proliferación celular. Esta respuesta parece debida a una disminución en la

densidad celular relacionada con la edad y es más pronunciada sobre la superficie del cartílago.

La proliferación de la matriz se produce gracias a que los condrocitos son capaces de sintetizar todos los componentes necesarios para el crecimiento de la matriz del cartílago. Sin embargo la composición de la matriz continúa cambiando durante el crecimiento y el desarrollo. Durante la maduración los proteoglicanos reducen su tamaño debido a un acortamiento en la longitud de la cadena causado por un decremento de la longitud del condroitín sulfato y de la proteína central. Al disminuir estos dos los proteoglicanos se enriquecen con Keratan sulfato.

Además las cadenas de condroitín sulfato varían con la edad. En el cartílago maduro la proporción de condroitín-4-sulfato y condroitín-6-sulfato de 1:1 decrece según aumenta la edad. Los cambios de maduración son de gran significación funcional ya que la rigidez del cartílago y la resistencia resultante a la deformación dependen de la densidad de carga y del contenido en glucosaminoglicanos. En este sentido, el keratán sulfato influye sobre la rigidez más que el condroitín sulfato, y ello confiere ventaja adicional a los proteoglicanos ricos en Keratán sulfato sobre todo en el cartílago sujeto a alta carga como es el caso del adulto.

El tipo II de Colágeno es el predominante en el cartílago articular con pequeños cantidades de otros tipos. Las proporciones y cantidades de los colágenos cambian en tipo y cantidad a lo largo del desarrollo.

La *Tenascin-C* es una glucoproteína de la matriz extracelular de algunos tejidos adultos o embrionarios. Tiene propiedades antiadhesivas y proadhesivas que residen en el N-terminal y el C terminal respectivamente. La presencia de tenascín-C a lo largo de la vida en el cartílago articular aunque decreciendo concentraciones con el incremento de la edad, permite el mantenimiento funcional de los condrocitos a lo largo de la vida en contraste al crecimiento del hueso epifisario.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA EDAD

Con la edad existe un descenso de la hidratación del colágeno, de la concentración de glucosaminoglicanos especialmente del condroitín sulfato, y del tamaño de proteoglicanos. Aunque la concentración total de glucosaminoglicanos puede no variar en exceso, al avanzar la edad la proporción de Keratán sulfato y Condroitín sulfato se incrementa. Además en el condroitín sulfato el componente 4-sulfatado decrece mientras que el componente 6-sulfatado aumenta. Los proteoglicanos sufren modificaciones como resultado de divisiones proteolíticas que aparecen en todas las edades. El resultado de estos cambios en el cartílago articular relacionados con la edad dará lugar a una matriz con capacidad reducida para hacer frente a las cargas soportadas durante el funcionamiento habitual de la articulación.

CAMBIOS ASOCIADOS CON LESIONES/ENFERMEDAD ARTICULAR

Los cambios articulares como consecuencia de lesiones del cartílago articular se hallan caracterizados por el grado de afectación de la composición de la matriz extracelular, y esto provoca daño en los condrocitos.

Las tres lesiones típicas del cartílago articular son:

1. Daño microscópico o "blunt trauma".
2. Fracturas de cartílago.
3. Fracturas osteocondrales.

El *daño microscópico* puede ser causado por un impacto simple o repetitivo. Se caracteriza por una pérdida de los componentes de la matriz, la mayoría proteoglicanos, sin daño a los condrocitos. Si el daño es de corta duración, los condrocitos pueden ser capaces de reparar el cartílago restaurando los proteoglicanos y los componentes de la matriz. El daño consecutivo a una lesión repetitiva, puede ser irreversible.

Las *fracturas condrales* son resultado de una penetración traumática que altera la superficie articular por lesión de la placa subcondral. La respuesta fisiopatológica es una proliferación de condrocitos y síntesis de la proteína de la matriz extracelular. El resultado es una reparación incompleta debido a que los condrocitos no pueden migrar a la zona lesionada.

El tercer tipo de lesión se describe como *defecto de todo grosor o fractura osteocondral*. En estas lesiones aparece un daño en los condrocitos y afectación de células de la médula. Hay una respuesta inflamatoria ya que las estructuras vasculares también se ven afectadas. En estas lesiones, los fibroblastos actúan como los condrocitos e inician la reparación del tejido, pero el tejido fibrocartilaginoso producido no es un cartílago articular normal. Tras diversas fases de remodelación, el tejido de reparación tiene un menor contenido en proteoglicanos y una sustancia fundamental de colágeno tipo I más que de tipo II. Por ello, la reparación resultante es en ocasiones de baja calidad dando lugar a una función articular deficiente.

CAMBIOS ASOCIADOS CON OSTEOARTRITIS

Normalmente, el recambio de la matriz extracelular es relativamente bajo y los condrocitos son capaces de sintetizar los elementos necesarios para mantener la homeostasis e integridad articular. Cuando un traumatismo crónico o una enfermedad altera su homeostasis, el cartílago articular puede tener una progresiva degeneración y resultando al final en una osteoartritis. Este desequilibrio entre síntesis y degradación, mantiene la progresión del daño del cartílago articular y promueve la osteoartritis. La osteoartritis se define como una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria caracterizada por degeneración del cartílago articular, hipertrofia del hueso en sus márgenes y cambios en la membrana sinovial.

Durante la fase inicial de osteoartritis, la proliferación de condrocitos aparece con incremento de la síntesis de la matriz extracelular similar a la respuesta que ocurre en la lesión subcondral del cartílago articular. La actividad de los condrocitos es en parte estimulada por la liberación de factores de crecimiento tal como el factor de crecimiento indulina-1 (IGF-1). No obstante, los proteoglicanos sintetizados recientemente tienen una composición anormal. La concentración de keratán sulfato está disminuida, la ratio de condroitín 4 sulfato a condroitín 6 sulfato está incrementada, y las subunidades de proteoglicanos sintetizadas recientemente no muestran una agregación normal de ácido hialurónico.

A la vez se observa una degradación de la matriz. Las citoquinas tal como la interleukina-1 (IL-1) y TNF- pueden causar pérdida de matriz molecular por degradación proteolítica. La IL-1 también estimula los condrocitos y las células sinoviales para liberar metabolitos del ácido araquidónico tales como PGE, leukotrieno B4, tromboxano. La inflamación de la sinovial esta presente en la osteoartritis establecida, aunque en menor grado que en otras enfermedades articulares.

Uno de los cambios tempranos observados en la osteoartritis es el incremento de la hidratación (2-3%) en el cartílago articular. La red de colágeno funcional se rompe, permitiendo a los proteoglicanos tener cantidades incrementadas de agua, dando lugar a la inflamación del cartílago que llega a ser evidente en la osteoartritis temprana.

En la evolución de la osteoartritis, aparece la necrosis de los condrocitos, y un desequilibrio marcado entre la síntesis de matriz extracelular y la actividad degradativa de la misma. La red de colágeno sufre procesos conducen a desorganizarse y desintegrarse. La eliminación de los proteoglicanos funcionales de la matriz extracelular da lugar a un descenso del contenido de agua del cartílago y a una pérdida de sus propiedades biomecánicas, como son la elasticidad y la resiliencia. Por todo ello, los condrocitos son sometidos a traumatismos y estrés mecánico, acelerandose el proceso osteoartítico.

Bibliografía

- 1.- Spencer A, Jhonston, VMD, Guest Editor. "The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice". July 1997.
- 2.- Gregory S., Kelly N.D, "Alternative Medicine Review," Volume 3, number 1, 1998,
- 3.- J. Ll. Ribas Fernández, O. Molinero Pérez. "Efecto de los hidrolizados de Gelatina en la prevención de las lesiones en deportistas". Archivos de Medicina del Deporte, volumen XV, numero 66, pág. 277-282, 1998.
- 4.- A. Baici et al." Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitín sulfate". Rheumatol. Int. (1992) 12: 81-88.
- 5.- Burton Wurster et al. "Reduced deposition of collagen in the degenerated articular cartilage of dogs with degenerative joint disease". Biochimica et Biophysica Acta, 1982, 718, 74-84.
- 6.- Pérez Casas A., Bengoechea E. "Anatomía funcional del aparato locomotor". Ed Paz Moltavo.1982
- 7.- Petersen L., Renström P. "Sports Injuries". Ed Dunitz 1986