

Mecanismos del dolor y la inflamación en la espondilitis anquilosante

M.E. CÓRICA ALBANI, P. MOYA ALVARADO, M.P. SARMIENTO GUEVARA Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades inflamatorias que incluye la espondilitis anquilosante (EA), la artritis psoriásica, la artritis reactiva y las artritis indiferenciadas. En la EA, el daño articular y vertebral se caracterizan principalmente por la formación de cartílago y hueso nuevo llevando a la anquilosis de las sacroilíacas. La entesis ha sido propuesta como la localización primaria de la enfermedad en las espondiloartritis. En la última década el campo de la espondiloartritis ha experimentado un gran progreso, en especial lo que respecta a nuevos tratamientos, diagnóstico temprano y el diagnóstico por imágenes, todo lo cual nos ayuda a comprender mejor los síntomas de esta enfermedad.

Palabras clave: Espondilitis anquilosante. Entesitis. Osteítis. Inflamación.

ABSTRACT

The spondyloarthritis are a group of inflammatory diseases that include ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reactive arthritis and undifferentiated arthritis. In ankylosing spondylitis, the vertebral and joint damage are characterized by the formation of new cartilage and bone leading to ankylosis of the sacroiliac. The enthesitis has been proposed as the primary site of disease in spondyloarthritis. In the last decade the field of spondyloarthritis has experienced great progress, especially with regard to new treatments, early diagnosis and imaging, all of which helps us better understand the symptoms of this disease resources. (DOLOR. 2012;27:133-8)

Corresponding author: María Emilia Córica, mcorica@santpau.cat

Key words: Ankylosing spondylitis. Enthesitis. Osteitis. Inflammation.

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis son un grupo de enfermedades inflamatorias del esqueleto y de los tejidos blandos asociados. Diferentes entidades que comparten características clínicas, patológicas y genéticas están integradas en este concepto. Esto incluye la EA, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y las artritis indiferenciadas⁶.

La sacroileítis y la inflamación del esqueleto axial, así como la artritis periférica y la entesitis, frecuentemente de distribución asimétrica, son las características clínicas más importantes de este grupo de enfermedades⁶.

La EA es una enfermedad inflamatoria crónica de causa desconocida que se asocia al antígeno leucocitario humano HLA B27. Afecta con mayor frecuencia a las articulaciones sacroilíacas en las etapas tempranas y puede afectar al esqueleto axial en etapas tardías, en las cuales también se puede observar afectación de articulaciones periféricas¹.

En la última década el campo de la espondiloartritis ha experimentado un gran progreso, en especial en lo que respecta a nuevos tratamientos, diagnóstico temprano y el diagnóstico por imágenes².

También se han definido nuevos criterios de clasificación, ya que los antiguos quedaron obsoletos al no incluir las nuevas técnicas de imagen como la resonancia magnética (RM), que es una de las herramientas

más importantes en el diagnóstico de la EA temprana² (Tabla 1).

Las entesis representan los sitios de inserción al hueso de tendones, ligamentos, fascias y cápsulas. Los últimos descubrimientos en cuanto a función, anatomía y fisiología de las entesis han llevado a mejorar los conocimientos de la patología de muchas enfermedades reumáticas inflamatorias y no inflamatorias³.

La entesis ha sido propuesta como la localización primaria de la enfermedad en las espondiloartritis. Las entesis pueden encontrarse formando parte de la articulación o en regiones extraarticulares. La sinovia y la médula ósea están en contacto íntimo y en comunicación con las entesis, lo cual podría explicar la sinovitis y la osteítis que se observa también en esta enfermedad⁶.

Se define entesopatía como la alteración de la entesis en cualquier proceso, tanto inflamatorio como metabólico, traumático o degenerativo, mientras que el término entesitis está restringido a la entesopatía inflamatoria y representa una característica cardinal en las espondiloartritis³.

Las entesis están presentes tanto en el esqueleto axial como en el apendicular. Se observan en articulaciones sinoviales (como las sacroilíacas, caderas, hombros, etc.), articulaciones fibrocartilaginosas (como la sínfisis púbica, el manubrio esternal, etc.), las sindesmosis (como el ligamento interóseo sacroilíaco) y las entesis extraarticulares³.

Tabla 1. Criterios ASAS 2009

Paciente con ≥ 3 meses de dolor lumbar, con edad de inicio < 45 años		
Sacroileítis en imagen*	o	HLA B27
+		+
≥ 1 característica de espondilitis [†]		≥ 2 características de espondilitis [†]
[†] Características de espondilitis		
– Dolor lumbar inflamatorio – Artritis – Entesitis – Uveítis – Dactilitis – Psoriasis – Colitis/enfermedad de Crohn – Buena respuesta a AINE – Historia familiar de EA – HLA B27 – PCR elevada		
*Sacroileitis en imagen – Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociada a EA – Sacroileítis radiográfica de acuerdo con los criterios de NY		

ASAS: *Assessment in Ankylosing Spondylitis*. NY: New York; PCR: proteína C reactiva.

Usualmente, el dolor de las entesitis puede ser grave, inhabilitante y continuo, pudiendo durar años a pesar del tratamiento tradicional. Pero en algunos casos pueden ser asintomáticas al momento del examen clínico y solo observarse por métodos de imagen. Las entesitis se observan como inflamación focal del lugar de inserción. Mientras que la radiografía convencional permite obtener clara documentación de los últimos estadios de los cambios inflamatorios, tanto la RM como la ecografía son métodos sensitivos para detectar lesiones inflamatorias tempranas³.

La RM ha demostrado ser una herramienta confiable capaz de detectar cambios muy tempranos. Los cambios de mayor importancia son el edema de partes blandas, el derrame articular, las erosiones óseas, el edema de la médula ósea y el derrame de las vainas tendinosas. Con el uso de la RM se ha podido demostrar que las lesiones inflamatorias extracapsulares en las espondiloartritis son entesitis, y que el proceso inflamatorio asociado a estas puede ser bastante extenso, afectando a los tejidos blandos y la médula ósea. El patrón de las entesitis, observado por resonancia, se caracteriza por edema óseo adyacente a la entesis, asociado por edema de los tejidos que la rodean². La osteítis, es decir, la alteración de la médula ósea, puede ser considerada uno de los sitios primarios de inflamación en la EA⁵.

INFLAMACIÓN EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La entesis fue propuesta como el tejido con mayor afectación en la EA⁴. La falta de estudios anatómicos en pacientes con EA, principalmente causadas por la dificultad de obtener tejido a nivel de la columna vertebral, es la razón de que, durante mucho tiempo, no se pudiera definir el papel de las entesis. El uso de las nuevas técnicas de imagen como la RM ha permitido realizar nuevos estudios e hipotetizar sobre las entesitis⁵.

El concepto de entesis es de gran utilidad para explicar muchas de las características de la enfermedad. La entesis está sometida a importantes fuerzas biomecánicas y predispuesta al microdaño. Este último podría ser el gatillo del desarrollo de la inflamación entésica, que bajo circunstancias específicas podría derivar en una artritis crónica típica. Esto podría explicar la enfermedad axial, la fascitis plantar y otras manifestaciones extraarticulares como la alteración del tendón de Aquiles⁵.

En la EA, el daño articular y vertebral se caracteriza principalmente por la formación de cartílago y hueso nuevo llevando a la anquilosis de las sacroilíacas, articulaciones cigoapofisarias y la columna vertebral. En los pacientes con artritis periféricas o alteraciones entésicas extraarticulares se observa con frecuencia la formación de entesofitos, pero la anquilosis total es más rara⁵.

La naturaleza específica de la formación de hueso nuevo en la EA permanece en estudio. Los últimos datos sugieren que tendrían un rol directo en la formación ósea tanto los osteoblastos, como por las células progenitoras en formación ósea endocondral, como la metaplasia del cartílago⁵.

En pacientes con espondiloartritis el daño esquelético debido a la pérdida de cartílago articular y las erosiones es solo parcial. En contraste, el nuevo cartílago y la formación ósea que se observa en esta enfermedad puede ser dramático, debido a una respuesta ósea anabólica que lleva a la formación de espolones óseos que forman puentes en los espacios intervertebrales (sindesmófitos), afectación de las articulaciones periféricas (osteófitos) o de los sitios de inserción tendinosa (entesofitos)^{6,7}.

La formación de hueso nuevo puede ser fisiológica (durante el desarrollo) o patológica. Las respuestas tisulares al daño pueden llevar a la regeneración o reparación de tejido, con el consiguiente resultado de restauración completa y mantenimiento de la función y la homeostasis. La reparación tisular resulta en un tejido de sustitución que restaura parcialmente la función pero puede estar expuesto a riesgo de fallo funcional en el futuro. La respuesta tisular anormal o exagerada puede llevar a la consecuente pérdida de funcionalidad en lugar de restauración. Este concepto puede aplicarse a la patología esquelética no solo de la espondiloartritis sino también en la curación de las fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide (AR), hiperostosis idiopática esquelética difusa y en desórdenes genéticos raros como la fibrodysplasia osificante progresiva⁶.

La relación entre la inflamación y la anquilosis se ha convertido en el foco central de la investigación durante los últimos 2 años. Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) han demostrado tener un efecto negativo en la condrogénesis *in vitro*, sin embargo algunos estudios han demostrado que aunque se controlen los signos y síntomas de la enfermedad con bloqueadores de TNF- α (anti-TNF- α), la anquilosis puede progresar. Además, en contra de la relación entre inflamación y regeneración ósea, se ha observado que la inhibición de los osteoclastos, que evita la erosión ósea, no

afecta a la anquilosis en los modelos en rata. Esto sugiere que la erosión causada por los osteoclastos no necesariamente inicia el proceso de formación entésica de hueso nuevo⁶.

El concepto tradicional de que la anquilosis es una forma (excesiva) de reparación ha sido traducido a un nuevo paradigma en el cual la distinción se realiza entre el estado inflamatorio activo crónico que se asume como típico para la AR y un tipo de inflamación tipo recaída/remisión para la espondiloartritis⁶.

Se ha observado que el régimen terapéutico continuo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es más efectivo para retardar la progresión estructural de la EA que su uso a demanda. Este concepto está cuestionado por el fallo de los anti-TNF- α en retardar la progresión de los cambios estructurales en la EA comparados con el tratamiento convencional no biológico. A primera vista este hallazgo puede ser sorprendente debido a que los anti-TNF- α muestran un fuerte potencial antiinflamatorio en la EA. No solo mejoran los signos y síntomas como dolor, rigidez o alteración de la funcionalidad, sino que también mejoran los cambios inflamatorios en la columna y las articulaciones sacroilíacas, lo que se puede observar en la RM. Sin embargo el concepto de que el control efectivo de la inflamación de la EA automáticamente lleva al enlentecimiento de los cambios estructurales no es cierto en esta enfermedad. La relación entre inflamación y cambios estructurales en la EA parece ser más complicado que en la AR⁷.

En los pacientes con EA se observa osteoporosis vertebral, la cual podría estar ligada a la formación de infiltrados inflamatorios en la médula ósea. De hecho, el examen histológico muestra acumulaciones de osteoclastos en la médula y formación de infiltrados inflamatorios⁷.

La acumulación de linfocitos en la médula ósea parece ser la razón de la generación de osteoclastos, ya que los linfocitos activados son la primera fuente de recepción del factor κ -B ligando, una molécula que lleva a la diferenciación de osteoclastos. Entonces, la resorción parece ser una consecuencia directa de la inflamación. Este concepto remarca una mayor diferencia entre EA y AR: en la EA el hueso expuesto directamente a la inflamación (osteítis) es el hueso trabecular de la vértebra, mientras que en la AR la superficie cortical es el objetivo del ataque directo del tejido inflamatorio (sinovitis). Además, los cambios corticales de la EA no representan daño debido a exposición a tejido inflamatorio; de hecho, pueden ser considerados como una respuesta esquelética a la inflamación. Esto parece ser debido a que estos cambios:

a) aparecen en sitios distantes del tejido inflamatorio alterando predominantemente sitios periósticos no directamente expuestos a la osteítis, y b) se caracterizan por cambios anabólicos más que catabólicos⁷.

Los cambios anabólicos que llevan a la formación de sindesmófitos y a la anquilosis en la EA son de particular interés en el entendimiento de la patofisiología de la enfermedad. Actualmente se sugiere que, en pacientes con EA, tanto los desencadenantes mecánicos (estrés de la entesis) como los desencadenantes inflamatorios (entesitis) pueden llevar a respuestas del tejido mesenquimal asociado con la formación de nuevo hueso de la columna y las articulaciones sacroilíacas. La formación de espolones óseos afecta a la diferenciación de las células del periostio en condrocitos hipertróficos, y más tarde en osteoblastos que permiten el crecimiento del hueso. Este proceso afecta a moléculas que son importantes en la diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos, como las proteínas *wingless-type/* β -*catenin* (Wnt), proteínas morfogénicas del hueso (BMP) y las prostaglandinas (PG) similares a la PG E2. Por ejemplo, la activación de las vías de señalización intracelular relacionadas con las BMP como las proteínas citoplasmáticas ha sido observada en modelos animales de EA y entesitis. Las proteínas Wnt también parecen ser importantes mediadores de la formación de espolones óseos, y simultáneamente bloquean la resorción al inducir la expresión de osteoprotegerina, un inhibidor del receptor activador de la resorción ósea mediada por el factor κ -B ligando⁷.

La unión de las proteínas Wnt a receptores de membrana llamadas receptores de lipoproteínas relacionadas con la proteína 5 induce la translocación de β -catenina, una molécula clave de señalización de la vía del Wnt que lleva a la transcripción de genes para la diferenciación de osteoblastos. Esta vía es controlada fisiológicamente por inhibidores como proteínas Dickkopf (DKK) y las proteínas derivadas de osteocitos. La depleción o inhibición de estos inhibidores lleva a un crecimiento excesivo del hueso con formación de espolones óseos a lo largo de las articulaciones afectadas. La proteína relacionada con DKK-1 ha demostrado que inhibe la anquilosis en articulaciones periféricas y axiales. Además, se han observado niveles bajos de DKK-1 en la EA, lo que sugiere la activación de la vía del Wnt y aumentar la posibilidad de aposición ósea. La DKK-1 es un regulador de la expresión de esclerosina, que es otro potente inhibidor Wnt que se expresa exclusivamente en los osteocitos. La expresión de esclerosina está alterada en la EA y los pacientes que muestran niveles bajos de esclerosina están más predispuestos a desarrollar anquilosis⁷.

Tabla 2. Tipos de lesiones típicas que se observan en la RM de la articulación sacroilíaca

- Lesiones activas inflamatorias (STIR/T1 con contraste):
 - Edema de médula ósea (osteítis)
 - Capsulitis
 - Sinovitis
 - Entesitis
- Lesiones inflamatorias crónicas (T1):
 - Esclerosis
 - Erosiones
 - Degeneración grasa
 - Puentes óseos/ anquilosis

Criterios ASAS 2009.

En conclusión, los sindesmófitos en la EA se basan en la diferenciación de las células periósticas en osteoblastos llevando a la deposición de nuevo hueso. Este proceso que resulta en anquilosis es iniciado por factores que apoyan la diferenciación de células mesenquimales en osteoblastos. Las PG como la E2, las proteínas Wnt y las BMP parecen ser señales claves para el sobrecrecimiento del hueso en la EA y constituyen objetivos prometedores en el tratamiento de los cambios estructurales de la EA⁷.

Como se explicó brevemente arriba, en la última década, la RM de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral ha contribuido enormemente al entendimiento del curso de la enfermedad, el diagnóstico temprano y como herramienta de medida para los trabajos clínicos².

Los cambios inflamatorios activos se visualizan mejor en secuencia *short time inversion recovery* (STIR), que puede mostrar colecciones de fluido muy pequeñas como el edema de la médula ósea. También la administración de medio de contraste en secuencia T1 con supresión grasa detecta aumento de la perfusión (osteítis). Los cambios crónicos como la degeneración grasa y las erosiones se observan mejor en secuencia T1² (Tabla 2).

La osteítis (edema de la médula ósea) es la imagen hiperintensa que se observa en la secuencia STIR y/o T1 con supresión grasa y contraste. Mientras más fuerte es la señal hiperintensa, mayor probabilidad de que refleje inflamación activa (la intensidad de la señal hiperintensa es similar a la de los vasos sanguíneos o el líquido cefalorraquídeo). El edema de la médula ósea es un indicador de sacroileítis activa, pero puede verse en otras patologías (infecciones, fracturas, tumores, etc.), dando un patrón diferente de hiperintensidad. En la osteítis, las áreas de médula ósea afectada se localizan en la zona periarticular y se pueden asociar a cambios estructurales como erosiones.

DOLOR EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Uno de los principales síntomas que aqueja al paciente es el dolor. Los pacientes con EA pueden presentar dolor lumbar, dolor torácico (por afectación de la columna torácica incluyendo articulaciones costovertebrales y entesopatía costoesternal y del manubrio), dolor en articulaciones periféricas (más frecuentemente en hombros y caderas)¹.

El dolor lumbar es un síntoma extremadamente común y se observa en el 80% de la población general. Por ello, es necesario caracterizar el dolor inflamatorio de la EA para diferenciarlo del dolor mecánico lumbar¹.

El dolor de la espondilitis es de inicio insidioso, principalmente nociceptivo, se presenta inicialmente localizado en la región glútea, es leve y difícil de localizar, pero en las fases tempranas, en ocasiones, el dolor puede ser grave, localizado en la región sacroilíaca, las crestas ilíacas, región trocantérica o región dorsal baja. La irradiación a glúteo puede sugerir compresión nerviosa del nervio ciático. El dolor glúteo alterna típicamente de lado a lado. Aunque el dolor es frecuentemente unilateral o intermitente en las fases tempranas de la enfermedad, en el transcurso de meses se vuelve persistente y bilateral y la región lumbar baja se vuelve rígida y dolorosa. El dolor se asocia a sensación de rigidez que es peor en las mañanas y puede despertar al paciente típicamente en la segunda mitad de la noche. La rigidez matutina puede durar más de 3 h.

Tabla 3. Características clínicas diagnósticas de la EA

- Dolor lumbar inflamatorio
 - Inicio antes de los 40 años
 - Inicio insidioso
 - Persistente por los menos 3 meses
 - Rigidez matutina de más de 30 min
 - Mejoría con ejercicio y empeoramiento con el reposo
- Sueño fragmentado por el dolor en la segunda mitad de la noche
- Dolor torácico
- Dolor glúteo alternante
- Uveítis aguda anterior
- Sinovitis (asimétrica, predominantemente de las extremidades inferiores)
- Entesitis (cadera y plantar)

Adaptado de Firestein, et al.¹.

Estas dos características parecen mejorar con el ejercicio y empeorar con el reposo¹ (Tabla 3).

El dolor nociceptivo se genera cuando un estímulo periférico se convierte en sensación dolorosa. Para esto son necesarias una serie de estructuras anatómicas que retransmitan este estímulo hasta el sistema nervioso central (SNC), mediadores químicos y procesos fisiológicos⁹.

El daño tisular producido por la inflamación libera por parte de diferentes células (plaquetas, fibroblastos, leucocitos, macrófagos y mastocitos) toda una serie de sustancias químicas capaces de actuar sobre los nociceptores produciendo su activación. El impulso neural originado se transmite a través de receptores periféricos a la médula espinal. Las fibras implicadas en la transmisión nociceptiva son las fibras A-δ y las fibras C, consideradas como las neuronas de primer orden. Los impulsos nociceptivos son transmitidos al asta posterior de la médula espinal y de aquí a los centros superiores⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Linden SM, Van der Heide D, Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS. *Kelly's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1169-91.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:1-44.
3. D'Agostino MA, Palazzi C, Olivieri I. Enteseal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):50-5.
4. Ball J. Enthesopathy of rheumatoid and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):213-23.
5. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):10-4.
6. Lories RJ, Luyten FP, De Vlam K. Progress in spondylarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):221.
7. Schett G, Sieper J. Inflammation and repair mechanisms. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):33-5.
8. Schett G. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):269-71.
9. Cruz Pardo P, Fernández López RM, De Miguel Guijarro A. Mecanismos del dolor postoperatorio: bases anatómicas y fisiológicas. En: Navia Roque J, Benito Catalá MC. *Guía del dolor agudo postoperatorio: algoritmos*. Madrid: Bristol-Meyers Squibb; 2006. p. 13-26.