

Fisiopatología de las tendinopatías

Dr. Tomás F Fernández Jaén

Servicio de Medicina y traumatología del Deporte de la Clínica CEMTRO, Madrid

Email: tomas.fernandez@clinicacentro.com

Introducción

La afectación tendinosa es una lesión frecuente durante la práctica deportiva. La incidencia es de 30-50% de todas las lesiones deportivas según diversos autores(1). Existen estudios que señalan que el 30% de los corredores sufren tendinopatías crónicas y un 40% presentan el codo de tenista en los deportes de raquetas(2). Las tendinopatías de Aquiles (56.6%) es la más frecuente en los corredores de fondo y se relaciona con el número de años de la práctica de la carrera y siendo más frecuente en la porción media del tendón(3).

La tendinopatía del manguito de los rotadores es la causa más frecuente de dolor y disfunción a nivel del miembro superior y aumenta su aparición con la edad.

Etiopatogenia de las tendinopatías

Durante la actividad física la carga que actúa sobre el tendón produce una rotura fibrilar cuando la tracción mecánica supera el 4% de la longitud en reposo, siendo una rotura completa si supera el 8%. Estas roturas, son desiguales en su distribución y extensión a lo largo de la longitud tendinosa por desigual distribución de carga y por las diferencias regionales de las resistencias mecánica, estructurales y propiedades bioquímicas del tendón debido fundamentalmente a la cantidad de uniones cruzadas de las fibras de colágeno que determina la resistencia mecánica tendinosa(5, 6).

En consecuencia, se ponen en marcha los mecanismos de reparación tendinosa, donde están implicados: diversas sustancias químicas entre ellos los factores de crecimiento; células como los tenocitos residentes que se ocupan del balance, producción y destrucción de la matriz extracelular, células madres que se van a diferenciar en tenocitos, adipocitos, en línea condrogénica u osteogénica dependiendo entre otros factores de la carga mecánica que reciba durante el proceso de reparación estas células; y la matriz extracelular con un componente fundamental como son las fibras de colágeno tipo I (6, 7).

Estos procesos normales de reparación son defectuosos porque producen un tendón degenerado con alteración estructural. Esta regeneración defectuosa se ha relacionado con niveles de hipoxia a nivel de la lesión, presencia de un daño isquémico, la existencia de un estrés oxidativo, la presencia de hipertemia local, apoptosis desigual mediada por citoquinas, y mediadores inflamatorios, y una alteración del balance de las metaloproteinasas de la matriz. Las interacciones de

la matriz, los depósitos insolubles, la tensión mecánica, la liberación local de citocinas y de moléculas de señalización tendrán efecto directo en la actividad del tenocito, en la expresión de los genes y enzimas de la matriz. El tenocito tiene un papel fundamental tanto en la homeostasis fisiológica normal, en la regularización de la matriz y del cambio patológico que sucede durante la enfermedad además parece que tiene un papel transcendental en la producción de inadecuada de tejido de reparación de fibrocartílago en el desarrollo de las tendinopatías (8).

Esta reparación defectuosa disminuye la capacidad para soportar cargas haciendo que se mantenga las tendinopatías en el tiempo.

Factores predisponentes para la aparición de tendinopatías

La aparición de tendinopatías van a depender de unos factores intrínsecos del propio deportista y extrínsecos.

Factores intrínsecos :se ha demostrado la presencia del gen variante de la tenascina C(TNC) y variantes del gen de colágeno Valfa1(COL5A1) (9); la mala alineación de los miembros inferiores con varo/valgo, recurvatum, la eversión del tobillo en corredores favorece la aparición de la tendinopatías Aquilea(10); cambios en la biomecánica normal articular, con alteración de la longitud tendinosa, , relación grosos /potencia muscular en el caso de la toma de anabolizantes, alteración del brazo de palanca con cambios en el momento de fuerza que hace que aumente la carga en un punto determinado del tendón.

Como factores extrínsecos al deportista podemos encontrar: los parámetros relacionados con la carga, tanto en su intensidad como en la frecuencia; entrenamiento, realización del gesto técnico, tiempos de descanso, periodicidad para dejar tiempo de recuperación y descanso del tendón; determinadas drogas (quinolonas, estatinas)por su interrelación con las metaloproteinasas(MMP) o en otros casos por interferir los mecanismos de reparación(11, 12.). Las metaloproteinasas tienen un papel fundamental en la degeneración tendinosa(13)

El mayor recambio del colágeno de la matriz extracelular estuvo asociado con un aumento en la expresión y actividad de varios miembros de la familia de MMP. La MMP-3 (estromelisin) es considerada la enzima reguladora clave en el control del recambio de la matriz, su disminución podría representar una alteración en el proceso de remodelado normal. El estudio de liquido sinovial tendinosos mostró elevados niveles de expresión de MMP-1 y MMP-3, además un estudio molecular de la patología del tendón de Aquiles, confirmó la ausencia de inflamación, con incrementos notables en la expresión de genes del colágeno tipo I y tipo III, aumento de versican, biglicano, perlecan y de las glucoproteínas laminina, SPARC y tenascina-C. Los niveles de MMP-3 fueron menos abundantes o estuvieron ausentes en la tendinopatía dolorosa y en la ruptura del tendón. Fármacos como el ibuprofeno aumenta la expresión de la MMP1, 2, 8, 9 y 13 sin alterar la expresión de colágeno I y III (14, 15). Los niveles de MMP-3 fueron menos abundantes o estuvieron ausentes en la tendinopatía dolorosa y en la ruptura del tendón. las

fluoroquinolonas pueden inducir tendinopatía en algunos casos, dado que modulan la actividad MMP, así como los corticoides aumentan el riesgo para padecer tendinopatías(16).

La histología ha demostrado la alteración de la normal distribución de la curación, la ausencia de las células inflamatorias, la existencia de una pobre respuesta reparativa lo que condiciona una degeneración no inflamatoria intratendinosa de las fibras de colágeno, lo que provoca una desorientación y delgadez de las fibras, hiper celularidad y un crecimiento vascular disperso con un aumento interfibrilar de glucosaminos. Se ha observado la alteración de la matriz extracelular combinada con aumento de la expresión de proteoglicanos y aumento de la razón colágeno III/I que aparece en las tendinopatías calcificantes (17). En las tendinopatías, a nivel de la estructura de la matriz extracelular existe una reducción en el contenido total de colágeno, siendo la morfología anormal, existe una disminución de la densidad fibrilar y una alteración de la alineación(18) con una mayor proporción de colágeno tipo III con una organización al azar sobre el tipo I de estructura más alineada y organizada, aumento de proteoglicanos en los tendones con proceso degenerativo, acumulación de tejido necrótico y de fibrina, aumentan las glicoproteínas como la tenascina C, y un deterioro gradual de la calidad del tendón.

La medición de los factores de crecimiento han demostrado que el Insulin Growth Factor 1(IGF I) ayuda a la proliferación y migración de fibroblastos e incrementa la producción de colágeno, mientras que el Transforming Growth Factor beta(TGF beta) regula la migración celular, la proliferación y las interacciones con la fibronectina, regula síntesis de colágeno, la formación de las uniones cruzadas y la remodelación de la matriz(19). El Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF) es un potente estimulador de la angiogénesis. La demostración del aumento de la cantidad de VEGF en los tenocitos intrínsecos sugiere un papel del VEGF en la angiogénesis de la reparación del tendón. En tendones degenerados y no en los normales se puede detectar un aumento de los receptores de tipo 1 y 2 para los factores de crecimiento del endotelio vascular VEGF(20,21). El Platelet Derived Growth Factor(PDGF) estimula la producción de otros factores de crecimiento y tiene un papel en la remodelación tendinosa. El basic Fibroblast Growth Factor(bFGF) es un potente estimulador de la angiogénesis, regulador de la proliferación y migración celular(22, 23). Los tenocitos proliferan en cultivo cuando están expuestos al FGF b(24).

En relación al dolor que presentan las tendinopatías se ha demostrado que aumenta en 2 veces la concentración de lactato, también existe aumento del neurotransmisor glutamato, aumento de la de PGE2 que se ha relacionado incluso con la aparición de la formación de calcificaciones. Se ha relacionado los niveles de sustancia P con los niveles de dolor en las tendinopatías del manguito y codo(25) también existe un incremento de la expresión de la sustancia P y del gen relacionado con el péptido de la calcitonina(CGRP) (26). Por otra parte, en las tendinopatías existen evidencias histológicas del crecimiento neural a nivel intratendinoso y del paratendon que está regulado por mediadores pro y antiinflamatorios de la periferia del tendón durante el proceso de reparación. Este

hecho depende del tiempo de reparación, de aspectos sensitivos, autonómicos y de mediadores de glutamatérgicos, sin embargo en los tendones normales solo se observa presencia de nervios a nivel del paratendon que refleja la normal homeostasis del tendón.(26,27).

En resumen existen evidencias clínica, histológicas y bioquímicas de la alteración de la homeostasis del tendón durante el proceso de regeneración y reparación después de una rotura fibrilar postejercicio.

Conclusión

La carga de trabajo sobre el tendón produce una daño de distribución e intensidad desigual , que pone en marcha mecanismos de regeneración y reparación defectuosos en calidad a nivel de la matriz extracelular, celular y de los procesos bioquímicos por lo que disminuye la tolerancia del tendón al ejercicio físico.

Bibliografía

- 1.- de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 13;303(2):144 .
- 2.-Sharma P, Maffulli N,Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006 Apr-Jun;6(2):181-90.
- 3.- Knobloch K, Yoon U, Vogt PM. Acute and overuse injuries correlated to hours of training in master runningathletes. *Foot Ankle Int*. 2008 Jul;29(7):671-6.
- 4.- Hansen P, Haraldsson BT, Aagaard P, Kovanen V, Avery NC, Qvortrup K, Larsen JO,Krogsgaard M, Kjaer M, Peter Magnusson S. Lower strength of the human posterior patellar tendon seems unrelated to maturecollagen cross-linking and fibril morphology. *J Appl Physiol*. 2010 Jan;108(1):47-52.
- 5.- Hansen P, Hassenkam T, Svensson RB, Aagaard P, Trappe T, Haraldsson BT, Kjaer M, Magnusson P .Glutaraldehyde cross-linking of tendon--mechanical effects at the level of the tendon fascicle and fibril. *Connect Tissue Res*. 2009;50(4):211-22.
- 6.- Zhang J, Wang JH. Mechanobiological response of tendon stem cells: Implications of tendon homeostasis and pathogenesis of tendinopathy. *J Orthop Res*. 2009 Nov 13.
- 7.- Abate M, Gravare-Silbernagel K, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, Werner S, Paganelli R.Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):235.

- 8.- Clegg PD, Strassburg S, Smith RK. Cell phenotypic variation in normal and damaged tendons. *Int J Exp Pathol*. 2007 Aug;88(4):227-35.
- 9.- Collins M, Raleigh SM. Genetic Risk Factors for Musculoskeletal Soft Tissue Injuries. *Med Sport Sci*. 2009; 54:136-149.
- 10.- Ryan M, Grau S, Krauss I, Maiwald C, Taunton J, Horstmann T. Kinematic analysis of runners with achilles mid-portion tendinopathy. *Foot Ankle Int*. 2009 Dec;30(12):1190-5.
- 11.- Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C. Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008 Mar 15;59(3):367-72.
- 12.- Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martín MJ, Muñiz J, Naya C, Bouzas-Mosquera A, Piñón-Esteban P, Marzoa-Rivas R, Pazos-López P, Cursack GC, Cuenca-Castillo J, Castro-Beiras A. Quinolone-related Achilles tendinopathy in heart transplant patients: incidence and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jan;27(1):46-51.
- 13.- Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors—diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop*. 2009 Dec;80(6):693-703.
- 14.- Hosaka YZ, Takahashi H, Uratsuji T, Tangkawattana P, Ueda H, Takehana K. Comparative study of the characteristics and properties of tendinocytes derived from three tendons in the equine forelimb. *Tissue Cell*. 2009 Jul 27.
- 15.- Tsai WC, Hsu CC, Chang HN, Lin YC, Lin MS, Pang JH. Ibuprofen upregulates expressions of matrix metalloproteinase-1, -8, -9, and -13 without affecting expressions of types I and III collagen in tendon cells. *J Orthop Res*. 2009 Oct 21.
- 16.- Sendzik J, Shakibaei M, Schäfer-Korting M, Lode H, Stahlmann R. Synergistic effects of dexamethasone and quinolones on human-derived tendon cells. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Dec 22.
- 17.- Lui PP, Chan LS, Lee YW, Fu SC, Chan KM. Sustained expression of proteoglycans and collagen type III/type I ratio in a calcified tendinopathy model. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):231-9.
- 18.- Kongsgaard M, Qvortrup K, Larsen J, Aagaard P, Doessing S, Hansen P, Kjaer M, Magnusson SP. Fibril Morphology and Tendon Mechanical Properties in Patellar Tendinopathy: Effects of Heavy Slow Resistance Training. *Am J Sports Med*. 2010 Feb 12.

- 19.- Hou Y, Mao Z, Wei X, Lin L, Chen L, Wang H, Fu X, Zhang J, Yu C. The roles of TGF-beta1 gene transfer on collagen formation during Achilles tendon healing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 Apr 6.
- 20.- Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Tsokos M, Mentlein R. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Mar;(420):286-91.
- 21.- Petersen W, Pufe T, Unterhauser F, Zantop T, Mentlein R, Weiler A. The splice variants 120 and 164 of the angiogenic peptide vascular endothelial cell growth factor (VEGF) are expressed during Achilles tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003 Nov;123(9):475-80.
- 22.- Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*. 2003;33(5):381-94.
- 23.- Kjaer M, Langberg H, Heinemeier K, Bayer ML, Hansen M, Holm L, Doessing S, Kongsgaard M, Krogsgaard MR, Magnusson SP. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Aug;19(4):500-10.
- 24.- Tang JB, Xu Y, Wang XT. Tendon healing in vitro: activation of NIK, IKKalpha, IKKbeta, and NF-kappa B genes in signal pathway and proliferation of tenocytes. *Plast Reconstr Surg*. 2004 May;113(6):1703-11.
- 25.- Alfredson H. The chronic painful Achilles and patellar tendon: research on basic biology and treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2005 Aug;15(4):252-9.
- 26.- Lui PP, Chan LS, Fu SC, Chan KM. Expression of Sensory Neuropeptides in Tendon Is Associated With Failed Healing and Activity-Related Tendon Pain in Collagenase-Induced Tendon Injury. *Am J Sports Med*. 2010 Feb 5.
- 27.- Ackermann PW, Salo PT, Hart DA. Neuronal pathways in tendon healing. *Front Biosci*. 2009 Jun 1;14:5165-87.