

TENDÓN:
BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA:
PARTE 2

ESQUEMA DE DESARROLLO:

1.- Valoración del estado nutricional (**Amir et al, 2012**; Shils et al, 2006)
(Ver nota 1)

2.- La resistencia a la insulina y la diabetes favorecen la tendinosis.

(Ranger et al, 2016; Ahmed et al, 2016; Hsu et al, 2016; Ahmed et al, 2017; Baskerville et al, 2018; Nichols et al, 2020).

Parece ser que la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con entesopatía de la fascia plantar y tendinosis aquilea, independientemente de la existencia de entesopatía (Ursini et al, 2017; Ursini et al, 2017)
(Ver nota 2)

3.- Colesterol y tendinosis (Ver nota 3).

4.- Calcificaciones tendinosas, importancia de los proteoglicanos.

5.- Tendón y vitaminas.

6.- Vitamina C y tendón.

7.- Colágeno aminoácidos y tendón.

8.- Minerales y tendón.

9.- Miscelánea.

Nota 1: A la hora de valorar la curación, es básico mirar los niveles de albúmina y proalbúmina, puesto que son unos de los valores predictores más importantes en los malos resultados en la curación de heridas y su cronificación. Mirar también si hay microcitosis e hipocromía en la anemia o macrocitosis por déficit de folatos o B12. Es posible mirar el recuento total de linfocitos puesto que es un marcador útil para el estado nutricional. En el abordaje bioquímico por alimentación del tendón es fundamental, en la anamnesis, constatar si el sujeto ha consumido esteroides anabólicos, puesto que estos pueden predisponer a la ruptura tendinosa (Evans et al, 1998; Isenberg et al, 2008; Kanayama et al, 2015).

Nota 3: Algunas patologías con componente genético y también epigenético-ambiental se relacionan con las lesiones tendinosas como la diabetes o la hipercolesterolemia (Seung et al, 2019;



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

ENFERMEDADES: COLESTEROL Y TENDÓN

La hipercolesterolemia heterocigótica familiar se debe a la herencia de un gen receptor de lipoproteínas de baja densidad mutante; los pacientes presentan niveles altos de colesterol, enfermedad coronaria precoz y pueden desarrollar tendón xantoma (principalmente en el tendón de Aquiles).

La detección de xanthomas es importante, ya que permite un diagnóstico temprano y el tratamiento de la enfermedad.

La Xantomatosis cerebro-tendinosa es un trastorno metabólico genético raro del colesterol y el metabolismo de ácidos biliares, caracterizado por la acumulación de colesterol en el cerebro y los tendones. Las anomalías tendinosas son similares a las reportadas en Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota. (Abate et al, 2016)

La Alcaptonuria es causada por una deficiencia de la enzima oxidasa ácido homogéneneizada; los tendones y ligamentos se caracterizan por una pigmentación ocre/amarilla típica (ocronosis), con la consiguiente inflamación, calcificación y ruptura. En la hipergalactosemia congénita se puede observar un aumento de los entrecruzamientos patológicos del colágeno del tendón por galactosilación no enzimática.

Finalmente, la hipofosfataseemia congénita puede estar asociada a la deposición de cristales de hidroxipatita en el manguito rotador, codo y tendones de Aquiles.(Abate et al, 2016; Omar et al, 2015)

COLESTEROL Y TENDÓN

Los estudios han demostrado que los pacientes con hipercolesterolemia son más propensos a lesión y deficiente reparación del tendón. La liberación de citoquinas pro-inflamatorias y el incremento de proteínas que degradan la matriz en condiciones hipercolesterolemicas conduce a un aumento de la rigidez del tendón.(Taylor et al , 2017)

Clínicamente, desgarró del manguito rotador y ruptura del tendón de Aquiles están claramente asociados con trastornos metabólicos, y el colesterol total elevado es a menudo entre los parámetros metabólicos específicos implicados. También se ha demostrado que el tratamiento de la hipercolesterolemia con medicamentos de estatina afecta las propiedades de los tendones, lo que resulta en la normalización del grosor de los tendones y mejora la cicatrización de los tendones. (Soslowsky et al, 2016)



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

Nota 1:

Sin embargo, la tendinopatía tóxica es una complicación rara pero reproducible en los seres humanos, que se administra a agentes de cuatro clases de fármacos: esteroides anabólicos, inhibidores de la aromatasa, antibióticos fluoroquinolona, glucocorticoides (regímenes a largo plazo) y estatinas (Bolón 2017).

Los estudios actuales sugieren una posible asociación entre altos niveles de colesterol total y epicondilitis (Seung et al , 2019) y otras tendinosis (Tilley et al, 2015;Sing , 2015).

Explicar sobretodo y principalmente, diferenciando estatinas y omegas. Las estatinas producen rabdomiólisis y en algunos estudios se han vinculado al incremento de las tendinosis mientras que en otros estudios parecen mejorar la calidad del tendón en sujetos hipercolesterolémicos

Evidentemente hay un gran número de sustancias a considerar, pero de un modo breve, nos parece interesante realizar unas reflexiones sobre las apoproteínas A1 y B, como marcadores de riesgo cardiovascular.

Las apoproteínas permiten el transporte de lípidos en el compartimiento intravascular y extravascular.

Dentro de los diferentes tipos de apoproteínas vamos a mencionar fundamentalmente a las apo B y la apo A1.

La apoA1 estimula que las HDL transporten lípidos, lavando el exceso de colesterol, llevándolo al hígado desde el resto de células para ser excretado vía biliar (Oram, 1996;Thompson , 2006) los niveles elevados de apo B, se relacionan de modo positivo con los niveles de colesterol total y con los de LDL colesterol, lo que indicaría un mayor riesgo cardiovascular.

CALCIFICACIONES TENDINOSAS

Se ha vinculado la **presencia de calcificaciones tendinosas a condrocitos rodeando depósitos de calcio en áreas fibrocartilaginosas**, se pensó en **metaplasia de tenocitos como consecuencia de modificaciones de la Matriz extracelular del tendón en respuesta a la carga con la formación de una matriz fibrocartilaginosa en los sitios donde la los tendones están bajo compresión** y , actualmente se considera que , **células mesenquimales se diferencian en condrocitos y , en situación de disminución de los niveles de oxígeno intratendinoso se promueve metaplasia fibrocartilaginosa y necrosis celular y vía osteopontina y fosfatasas alcalinas se regula la aposición cálcica.**

En regiones como el hombro, la resorción espontánea puede ocurrir con la migración de cristales de apatita en la bursa subacromial dolor intenso y restricción del movimiento. En experimentos in vivo e in vitro, los cristales de apatita fueron capaces de inducir una afluencia de leucocitos y una liberación de IL-1 β e IL-18 a través de la activación del NLRP3 (Uhthoff et al, 1975; Uhthoff et al,



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

1989; Benjamin et al , 1998; Rees ,2006; Bi, 2007; Zhang et al, 2010; De Carli, 2014; Darrieutort-Laffite , 2017; Kalaci et al , 2019).

Se ha observado sobreexpresión de genes que se encuentran en el cartílago Sox9 (Archambault, 2007).

La configuración estereoquímica del colágeno tipo1 proporciona una plantilla de residuos de aminoácidos cargados (ácido glutámico y aspártico, lisina, arginina , hidroxilisina e histidine) ubicados de manera que son singularmente adecuados como potenciales centros de nucleación de apatite después de la unión de iones de calcio y fosfato (Landis et al, 2009)

CALCIFICACIONES TENDINOSAS:



¿Siempre sintomáticas?

- No necesariamente, pueden ser un hallazgo casual o provocar intenso dolor de inicio brusco
- Esto es **consecuencia de las fases:**

1.- Fase formativa poco dolorosa

2.- Fase reabsortiva con brotes de dolor agudo, preludio frecuente de la desaparición del depósito.



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

En regiones como el hombro, la resorción espontánea puede ocurrir con la **migración de cristales de apatita** en la bursa subacromial dolor intenso y restricción del movimiento. **En experimentos in vivo e in vitro, los cristales de apatita fueron capaces de inducir una afluencia de leucocitos y una liberación de IL-1 β e IL-18 a través de la activación del NLRP3**

(Uhthoff et al, 1975; Uhthoff et al, 1989; Benjamin et al, 1998; Rees, 2006; Bi, 2007; Zhang et al, 2010; De Carli, 2014; Darrieutort-Laffite, 2017; Kalaci et al, 2019)

Una de las prácticas médicas más concurridas en la actualidad es el uso indiscriminado de medicamentos con actividad inhibitoria de la inflamación. Sin embargo la inflamación es un proceso de reparación biológica fuertemente controlado por complejos intracelulares, conocidos como inflamosomas, que actúan como sensores y mediadores de la misma.

Los inflamosomas forman parte de la familia de receptores tipo NOD que está formada de 3 subfamilias: NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*), NLRC (*NOD-like receptor CARD domain containing*) y NLRP (*NOD-like receptor Pyrin domain containing*), que es la que se relaciona con la formación de inflamosomas. Existen 14 diferentes tipos de NLRP. Los miembros de la familia NLRP responden a señales exógenas mediadas por PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) o a señales endógenas mediadas por DAMPs (*damage-associated molecular patterns*, [también conocidas como alarminas]).

Los componentes de los inflamosomas tipo NLRP, una vez activado, se ensamblan de acuerdo a un patrón determinado y forman un complejo que activa a la caspasa-1 que activa a los precursores de IL-1 β , IL-18 e IL-33, favoreciendo la secreción de estas citosinas hacia el espacio extracelular. La IL-1 y la IL-18 son miembros de la misma familia y se les reconoce como reguladores de la respuesta inmune innata y adaptativa, la IL-33 también es miembro de la familia de IL-1 y se le considera una *alarmina*.

Etapas de las tendinosis calcificadas: Uhthoff et al.

- El estadio precalcífico representa la transformación fibrocartilaginosa del tejido tendinoso
- La etapa calcificativa es la etapa de deposición de calcio en el tejido tendinoso. Esta etapa se subdivide en fases formativas y de reabsorción. La fase formativa se caracteriza por la deposición de cristales de calcio en el tejido tendinoso. La fase de resorción comienza con el tejido vascular del área afectada con la subsiguiente fagocitosis macrófaga de los depósitos de calcio. Esta fase se caracteriza por edema y aumento de la presión tendinosa con la posible extravasación de cristales de calcio en la bursa subacromial-subdeltoides (SASD).



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

- La última etapa, la fase postcalcificativa, incluye la remodelación del tendón a través de fibroblastos y tejido de granulación, resultando en la curación completa del tendón involucrado.

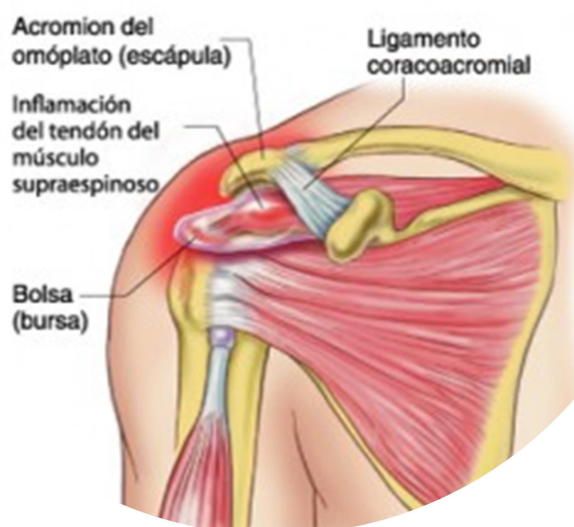
El período de latencia entre la fase formativa y de resorción es muy variable, y la fase de resorción es la fase que induce el dolor agudo, dando lugar a estudios por imágenes.

¿ factor predictivo tiempo reabsorción?

- Tamaño de la calcificación
- Capsulitis adhesiva-cronicidad.

Etiología:

- Se ha vinculado la **presencia de calcificaciones tendinosas a condrocitos rodeando depósitos de calcio en áreas fibrocartilaginosas**, se pensó en **metaplasia de tenocitos como consecuencia de modificaciones de la Matriz extracelular del tendón en respuesta a la carga con la formación de una matriz fibrocartilaginosa en los sitios donde la los tendones están bajo compresión** y, actualmente se considera que, **células mesenquimales se diferencian en condrocitos y , en situación de disminución de los niveles de oxígeno intratendinoso se promueve metaplasia fibrocartilaginosa y necrosis celular y vía osteopontina y fosfatasas alcalinas se regula la aposición cálcica.**





TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2



Etiología:

- Se ha observado sobreexpresión de genes que se encuentran en el cartílago Sox9 (Archambault, 2007)
- La configuración estereoquímica del colágeno tipo1 proporciona una plantilla de residuos de aminoácidos cargados (ácido glutámico y aspártico, lisina, arginina , hidroxilisina e histidine) ubicados de manera que son singularmente adecuados como potenciales centros de nucleación de apatita después de la unión de iones de calcio y fosfato (Landis et al, 2009)

Ingber. Donald. 2006, 2007.

1.-Tissue Engineering and Developmental Biology:Going Biomimetic

2.-Micromechanical control of cell and tissue development:Implications for tissue engineering (Kaustabh Ghosh, Donald E. Ingber)

Vascular Biology Program, Departments of Pathology and Surgery, Children's Hospital and Harvard Medical School,Boston, MA 02115, USA.

“The micromechanical properties of the host tissue microenvironment also play a critical role in control of stem cell lineage switching.”



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

Incidencia:

- **En general afecta a gente sana**, sin antecedentes de enfermedades destacables, aunque puede ser un poco más frecuente en pacientes con trastornos de tiroides o trastornos endocrinos. La mayor parte de los pacientes no tienen calcificaciones en otras articulaciones (rodillas, codos, muñecas, tobillos, o caderas) salvo la mencionada posibilidad de afectación en ambos hombros, por lo que parece ser un proceso local de los hombros y no una enfermedad generalizada de los tendones en otras partes del cuerpo. Puede haber alguna correlación con calcificaciones o piedras en el riñón o en la vesícula, pero muy indirecta, y aunque siempre preguntamos estos antecedentes (trastornos de tiroides, litiasis renal o vesical, diabetes, trastornos endocrinos), en la mayor parte de los casos son pacientes sanos.

Diagnóstico y Tratamiento:

Son frecuentes los diagnósticos erróneos: osteopatía de pubis, pubalgia, tendinitis de repetición...y las terapias empleadas son ineficaces y frustrantes para nuestro paciente.

Diagnóstico: clínica, pruebas ortopédicas, Rx, RMN...

Tratamiento:

- 1.- Reabsorción espontánea, aunque el paciente acude normalmente a consulta por el dolor.
- 2.- Corticoterapia en infiltraciones, analgésicos 3-8 días máx., magneto, US, estimulación resolvinas y lipoxinas, tratamiento etiológico osteopático, fascia, ondas de choque (resultados buenos en 30%). Punción con trócar eco o radioguiada + suero y aspiración. Raramente cirugía artroscópica con anestesia locorregional. En ocasiones es necesaria una bursectomía.



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2



En ocasiones la dureza de la calcificación impide su aspiración.

Calcificación distrófica

- La calcificación distrófica tiende a aparecer en tejidos isquémicos o alterados, en necrosis, exudados retenidos y arteriosclerosis.
- En estos tejidos disminuye el pH, siendo la respuesta fisiológica del organismo el precipitar calcio para neutralizarlo; esta calcemia llega a estar dentro de los límites normales.
- El problema, es que esta calcificación persista en el tiempo osificándose, puede encontrarse en grandes masas y pueden ser intra o extra celulares. Si este problema sucede en células aisladas, este depósito cálcico se forma en cuerpos redondos y concéntricos pasando a llamarse cuerpos de psammoma.

Calcificación distrófica

- La calcificación distrófica consiste en el depósito de sales de calcio en tejidos degenerados o muertos con niveles séricos de calcio normales y sin alteraciones en su metabolismo, se observa en: las zonas de necrosis, las placas de ateromas y las válvulas cardíacas



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

envejecidas o dañadas, macroscópicamente los depósitos de sales de calcio se observan como granulaciones de color blanquecino de tamaño variable.

- Sus consecuencias funcionales dependen de su localización, por ejemplo, en los casos de necrosis caseosa tuberculosa pulmonar no existen alteraciones funcionales, mientras que en las válvulas mitral o aórtica dificultan el flujo sanguíneo porque reducen la flexibilidad de las valvas y estrechan los orificios valvulares, sitios en los que causa disfunción del órgano afectado.

Calcificación metastásica

- La calcemia puede aumentarse debido a un hiperparatiroidismo, aumento de vitamina D o aumento del calcio óseo como sucede en tumores de hueso.
- Este calcio proviene de otras áreas pasando a llamarse calcificación metastásica.
- Este tipo de calcificación es el depósito de sales de calcio en tejidos normales, debido a la hipercalcemia, alteración del metabolismo del calcio observada en diversas enfermedades como la intoxicación por vitamina D, la insuficiencia renal crónica y el hiperparatiroidismo entre otras.
- Su localización más frecuente el intersticio de la mucosa gástrica, los riñones, los pulmones, las arterias sistémicas y las venas pulmonares. El aspecto morfológico es semejante al descrito en las calcificaciones distróficas y aunque generalmente no producen disfunción orgánica, la afectación masiva de los pulmones y los riñones puede ser causa de insuficiencia respiratoria aguda o insuficiencia renal.

Calcificación metastásica

- Dentro de los tendones, los pequeños proteoglicanos ricos en leucina (Slprs), decorina, fibromodulin, lumican y keratocan predominan dentro de las regiones tensionales, mientras que en el fibrocartílago tendón, se presentan concentraciones mayores de proteoglicanos comunes al tipo de cartílago articular incluyendo aggrecan, biglycan y proteoglycan . **Los datos sugieren que este aumento de la rotación proteoglicana es probable que sea necesario para mantener la homeostasis tendón normal, con perturbaciones en el metabolismo proteoglicano que contribuyen a la disfunción tisular(Rees et al, 2009)****



TENDÓN: BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN Y ESTILOS DE VIDA: PARTE 2

- Incluso en las calcificaciones genéticas el pródromo es dolor, calor, rubor, edema, se activa la proteína ósea morfogénica (BMP-2) que, en situación de desregulación inflamatoria activa por irritación neural la liberación de sust P y CGRP (ver seminario de endocrino) (**Mujtaba et al , 2019**).

Sin embargo, la tasa de rotación proteoglicana dentro del tendón es marcadamente más alta que la del cartílago, mediada por las "aggrecanases", que son constitutivamente activos en la matriz del tendón.