

Fisiopatología de la osteoporosis en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2021000100006>

Castañeda S^{1,2}, Garcés-Puentes MV³, Bernad Pineda M⁴

1 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa). Madrid (España)

2 Cátedra UAM-Roche EPID-Futuro (*Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas). Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Madrid (España)*

3 Servicios Integrales de Gestión Médica (SIGEMED). Madrid (España)

4 Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Madrid (España)

Fecha de recepción: 31/01/2021 - Fecha de aceptación: 26/02/2021

Resumen

El sistema inmune y el hueso comparten con frecuencia los mismos nichos y espacios anatómicos, existiendo una estrecha relación funcional entre ambos. Esto hace que haya una interacción constante entre ellos, con un flujo bidireccional de información entre las células inmunes y las del tejido óseo (osteoclastos, osteoblastos y osteocitos), muchas veces desconocida, en la que intervienen múltiples mediadores inflamatorios y diversos factores de crecimiento y diferenciación celular. Ello conduce a una interacción muy estrecha entre inflamación y pérdida ósea. De hecho, la osteoporosis (OP) es una de las complicaciones sistémicas más frecuentes en las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC). La prevalencia de OP en las EIC es variable y depende de cada escenario patológico. La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades paradigmáticas de inflamación crónica, donde la presencia de OP es frecuente, apareciendo incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad. La patogenia de la OP asociada a la AR es compleja e incluye la colaboración de múltiples citoquinas proinflamatorias que favorecen la osteoclastogénesis e inhiben la formación ósea. Entre todas destacan el factor de necrosis tumoral alfa (conocido en inglés como TNF- α) y diversas interleuquinas (IL) como IL-1, IL-6 e IL-17. De todas, IL-6 tiene un papel jerárquico relevante. En esta revisión se repasa el papel de las citoquinas proinflamatorias en la destrucción ósea y articular en diferentes EIC, con especial énfasis en la AR, planteándose las bases de posibles vías que abran nuevos horizontes terapéuticos en el marco de las EIC.

Palabras clave: osteoporosis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, fisiopatología, interleuquinas, IL-6, tratamiento.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

La inflamación crónica es una respuesta inespecífica del organismo mediada por el sistema inmune frente a un agente agresor. En tal escenario, se produce un infiltrado en el que predominan células mononucleares, como linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. En ciertas condiciones o cuando el agente agresor persiste, se origina una acumulación y activación persistente de células inmunes, y se incrementa la secreción de citoquinas que prolongan la vida de los linfocitos y de los macrófagos, provocando una cronificación de la inflamación.

La inflamación es el principal mecanismo involucrado en la destrucción ósea en las enfermedades inflamatorias crónicas (EIC)¹, tales como artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica (APs) lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis múltiple y/o enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estas enfermedades cursan con inflamación crónica sistémica causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos órganos².

Una de las características de las EIC es la sintomatología común que presentan los pacientes: malestar, fatiga, somnolencia diurna, debilidad, artromialgias inespecíficas, hiporexia, ansiedad y bajo estado anímico².

Las enfermedades articulares inflamatorias abarcan múltiples trastornos distintos y heterogéneos que afectan las articulaciones y causan discapacidad. Sin embargo, la AR y las espondiloartritis (SpA: EA, artritis reactiva, APs y SpA asociada a EII) son las más frecuentes¹.

La AR es la enfermedad autoinmune considerada el prototipo de artritis inflamatoria destructiva que se caracteriza por inflamación crónica de la sinovial en múltiples articulaciones y vainas tendinosas. La membrana sinovial es el órgano diana donde el sistema inmune interfiere con la homeostasis ósea produciendo daño estructural severo con destrucción ósea en sitios de inflamación articular y peri-articular³⁻⁵. De hecho, en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias se produce destrucción ósea con erosiones, osteopenia periarticular y/o osteoporosis (OP) generalizada^{1,4}.



Correspondencia: Santos Castañeda (scastas@gmail.com)

La causa de la OP asociada a la AR tiene su origen en una alteración del remodelado óseo que es el mecanismo fisiopatológico común de ambas enfermedades. La pérdida de masa ósea en la AR puede ser periarticular o generalizada. La pérdida periarticular, denominada habitualmente OP yuxta-articular, afecta al hueso trabecular y cortical. Es una de las primeras manifestaciones radiológicas y puede preceder tanto a la aparición de erosiones como al daño del espacio articular⁶, pudiendo detectarse fácilmente en las radiografías de las manos. La pérdida ósea acelerada en las manos se ha asociado con desarrollo de AR en pacientes con artritis indiferenciada⁷ y con enfermedad articular progresiva en manos y pies al inicio de la AR⁸⁻¹⁰.

Otra forma de pérdida ósea en la AR es la que se caracteriza por erosión del hueso marginal como consecuencia de la inflamación de la membrana sinovial⁸. Esta erosión, generalmente irreversible, puede comenzar antes de que aparezcan los síntomas de artritis y se correlaciona con la severidad de la enfermedad y el deterioro funcional¹. Por último, en la AR suele producirse pérdida ósea generalizada (OP sistémica), inclusive en regiones del esqueleto alejadas de las articulaciones inflamadas⁸, incluso en las fases iniciales de la enfermedad, por mecanismos de autoinmunidad¹¹.

EL SISTEMA ÓSEO Y EL SISTEMA INMUNE

El sistema músculo-esquelético y el sistema inmunológico interactúan estrechamente en la homeostasis de las células hemopoyéticas y linfopoyéticas, participando en la patogenia de la OP asociada a las EIC así como en la OP postmenopáusica, pero falta por explicar cómo las respuestas inmunes adaptativas afectan al tejido óseo. Sin embargo, la evidencia reciente ha revelado que también ocurre lo contrario: las células óseas regulan las células inmunes, un concepto congruente con el papel establecido de la médula ósea en el desarrollo y homeostasis del sistema inmunológico^{6,12,13}.

Debido a sus características anatómicas, tanto el interior como el exterior del tejido óseo se relacionan estrechamente con el sistema inmune. En el interior, en la médula ósea, se produce la hematopoyesis, por lo que las células óseas e inmunes cooperan localmente de forma indiscutible. En el exterior, el esqueleto está en contacto directo con el periostio, las entesis y el hueso yuxta-articular, donde se conecta con estructuras determinantes que participan en el proceso de destrucción articular que caracteriza a las enfermedades articulares inflamatorias crónicas (EAIC)¹³.

Asimismo, el sistema inmune y el tejido óseo están conectados con la circulación general mediante vasos nutricios y periósticos que atraviesan el hueso cortical y, dentro del compartimento óseo, mediante uniones de entesis fibrosa y los componentes calcificados del cartílago y fibrocartílago¹⁴.

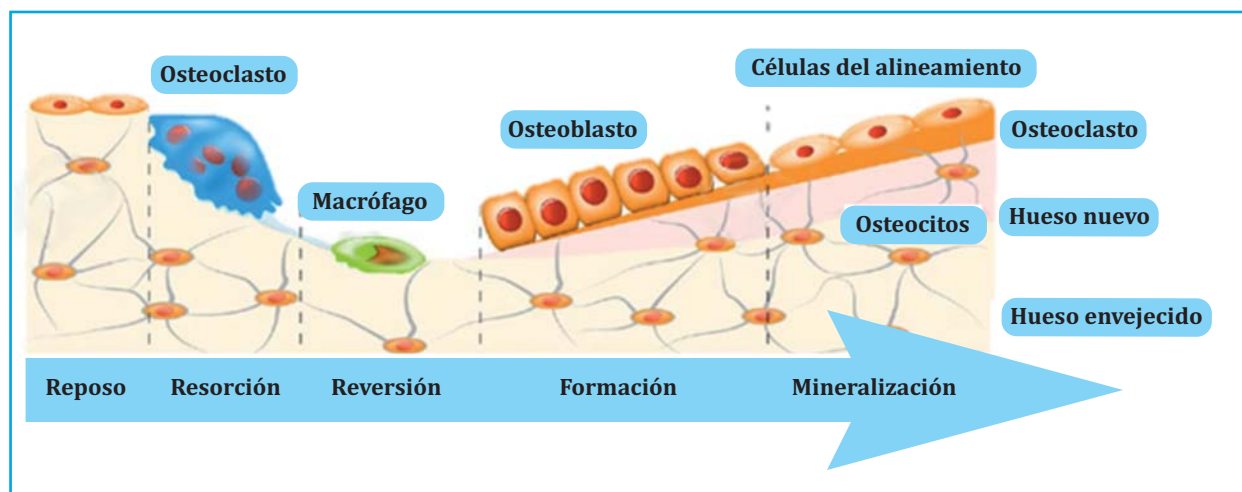
La interacción permanente entre el hueso y el sistema inmune es de gran importancia en el mantenimiento de la homeostasis ósea y también es clave en la patología ósea. Durante toda la vida adulta, se produce la remodelación ósea en las unidades básicas multicelulares (*multicelular basic units* [MBU]) o unidades de remodelado óseo donde los osteoclastos reabsorben una cantidad determinada de hueso y los osteoblastos forman la matriz osteoide y la mineralizan para rellenar la cavidad previamente creada (Figura 1). En las MBU hay osteoclastos, macrófagos, preosteoblastos y osteoblastos que están regidos por una serie de factores, tanto generales como locales, permitiendo el funcionamiento normal del tejido óseo y el mantenimiento de la masa ósea.

Las células óseas interactúan con las células del sistema inmune en el desarrollo de la médula ósea durante el crecimiento y la curación de las fracturas. Por otra parte, los osteoblastos ejercen un papel importante en el control de la renovación y diferenciación de las células madre hemopoyéticas y de las células B en lugares cercanos al endostio¹⁴.

En el crecimiento y en la remodelación ósea ejercen efecto una serie de sustancias sintetizadas por células óseas, células del sistema inmune o de la médula ósea. Los factores locales más importantes son los factores de crecimiento, las citoquinas y las proteínas de la matriz ósea (Tabla 1).

El sistema músculo-esquelético y el sistema inmune interactúan entre sí, compartiendo moléculas y generando un sistema regulador colaborativo llamado "sistema osteoimmune". La molécula más representativa y conocida de este sistema es el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- β (RANKL), que cumple múltiples funciones tanto en condiciones fisiológicas, como en patologías tan diferentes como la AR o las metástasis óseas. En base a la evidencia actual que demuestra una gran dependencia mutua, se acepta que la relación entre el hueso y el sistema inmune no se desarrolla por accidente, sino como una consecuencia necesaria de la evolución⁶.

Figura 1. Esquema clásico de las fases y estirpes celulares involucradas en el remodelado óseo



La expresión de RANKL en los osteoblastos es estimulada por diversos factores o mediadores moleculares como la interleuquina (IL) 1, IL-6, IL-11, IL-15, IL-17, el TNF- α , la prostaglandina E2, parathormona (PTH), calcitriol, interferón y los glucocorticoides (GC), y es suprimida por el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (Tabla 1). Por otra parte, la expresión de osteoprotegerina (OPG) es estimulada por TGF- β , proteínas morfogenéticas óseas (*bone morphogenetic proteins*, BMP), interferón (INF), IL-6, IL-11 e IL-13 y es inhibida por PTH, IL-17, calcitriol y los GC. Los estrógenos inhiben la producción de RANKL y aumentan la secreción de OPG y de TGF- β (Tabla 1)^{5,13,15,16}.

Verdaderamente, los sistemas inmune y óseo comparten una amplia gama de mecanismos reguladores y hoy sabemos que esta influencia es bidireccional, no solo del sistema inmune sobre el hueso, sino también en el sentido opuesto^{6,13}. De hecho, en el microambiente de la médula ósea, las células óseas y las del sistema inmune están localizadas tan estrechamente unas de otras que es lógico que interactúen entre sí¹⁷.

El sistema RANK/RANKL/OPG es el promotor de la mayoría de los factores que regulan la resorción ósea. Pertenecen al grupo de proteínas relacionadas con el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y participa activamente en el control de la resorción ósea y en la activación de los osteoclastos¹⁵. Aunque la vía RANK/RANKL/OPG sigue siendo la base para comprender el acoplamiento de las células del sistema inmune con las células del sistema óseo, algunas investigaciones sugieren que podrían existir estímulos adicionales y vías singulares que actúan independientemente o en concierto con RANKL¹².

La inflamación sistémica en la AR aumenta la producción de citoquinas inflamatorias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17, que actúan sobre el sistema RANK/RANKL/OPG activando la osteoclastogénesis y aumentando la resorción ósea, debido a que el RANKL es ampliamente expresado en los fibroblastos sinoviales y en las células T de las articulaciones inflamadas de pacientes con AR¹⁷. Esta activación anormal de los osteoclastos en ausencia de niveles equivalentes de actividad osteoblástica tiene como consecuencia una disminución generalizada de la masa ósea y mayor incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales^{17,18}.

La regulación inmunológica de los osteoclastos está estrechamente relacionada con la patogenia de la AR. Existe evidencia de que la destrucción ósea de la AR es causada principalmente por aumento de la actividad osteoclástica como resultado de la activación de un subconjunto único de células T auxiliares, las células T *helper* 17 (Th-17). Estas células tienen una escasa producción de INF gamma (IFN- γ) y son capaces de provocar inflamación local mediante la expresión de citoquinas proinflamatorias³.

Las células Th-17 maduras producen IL-17, IL-21 e IL-22, que son citoquinas con elevada actividad proin-

Tabla 1. Principales mediadores involucrados en el remodelado óseo

Factores que estimulan la resorción ósea	Efectos principales sobre el tejido óseo
TNF- α	Activación osteoclastos. Inhibición osteoblastos
IL-6	Activación osteoclastos. Inhibición osteoblastos
IL-1	Estimula la osteoclastogénesis
IL-8	Estimula la osteoclastogénesis
IL-11	Estimula la osteoclastogénesis
RANKL	Activación de osteoclastos
IL-17	Activación de osteoclastos
IL-23	Activación de osteoclastos
Catepsina K	Activación de osteoclastos
M-CSF	Estimula la osteoclastogénesis
Factores que inhiben la resorción ósea	
IFN-gamma	Inhibición de osteoclastos
IL-2	Inhibición de osteoclastos
IL-4	Inhibición de osteoclastos
OPG	Inhibición de osteoclastos
Factores que inhiben la formación ósea	
DKK-1	Inhibición de osteoblastos
Esclerostina	Inhibición de osteoblastos
TNF- α	Inhibición de osteoblastos (efecto dual: activan también osteoclastos)
IL-6	Inhibición de osteoblastos (efecto dual: activan también osteoclastos)

DKK-1: Dickkopf-1; IFN: interferón; IL: interleuquina; M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG: osteoprotegerina; RANKL: activador del receptor del factor nuclear kappa (NF)- κ B ligando; TNF: factor de necrosis tumoral.

Modificada de ref. 5 (Llorente I y cols. Front Med. 2020).

flamatoria. En la AR, la IL-17 producida por las células Th-17 ejerce su efecto osteoclastogénico estimulando la expresión de RANKL en los fibroblastos sinoviales^{1,3}. La IL-17 también estimula, en las células precursoras inmunes como los macrófagos, la producción de citoquinas inflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-1 β e IL-6 que contactan con el RANK de los precursores osteoclásticos, provocando la diferenciación de los osteoclastos que migran hacia la zona marginal donde inician la aparición de erosiones^{3,13}. Por otra parte, las células sinoviales estimuladas por las citoquinas inflamatorias también producen enzimas que degradan la matriz y que desempeñan un papel importante en la destrucción del cartílago articular³.

PAPEL DE LA INTERLEUQUINA-6 (IL-6) EN AR Y EN OSTEOPOROSIS

La IL-6 juega un papel esencial en la fisiopatología de la AR y la destrucción ósea asociada. A través de la señalización celular que puede ser iniciada tanto en la membrana celular como por formas solubles de su receptor, la IL-6 actúa tanto localmente, promoviendo inflamación y destrucción articular, como a nivel sistémico, ocasionando algunas de las manifestaciones extra-articulares y sistémicas de la enfermedad, que incluyen dolor, fatiga, rigidez matutina, anemia, depresión, bajo estado anímico y pérdida de peso¹⁹⁻²¹.

Las acciones de la IL-6 están mediadas a través de una interacción entre su receptor- α no señalizador, el receptor de IL-6 (IL-6R α), con el que interactúa primero y posteriormente forma un complejo con el receptor de transducción de señales, la glicoproteína (gp)130²². El IL-6R α se expresa en hepatocitos, monocitos/macrófagos, neutrófilos y algunos tipos de células T¹⁹.

A través de la señalización intracelular mediante la unión con su receptor de membrana o vía clásica, la IL-6 regula los procesos normales relacionados con el sistema inmunológico y el neuroendocrino, la hematopoyesis, el metabolismo óseo, el metabolismo lipídico y de la glucosa y las respuestas de fase aguda. Cuando la IL-6 se une a su receptor IL-6R soluble, regula predominantemente efectos proinflamatorios sistémicos que incluyen el reclutamiento de monocitos, la diferenciación de macrófagos y el reclutamiento y diferenciación de células T. Su unión a la gp130 de la membrana celular prolonga su vida media, por lo que se observan valores elevados de IL-6 en el suero y en el líquido sinovial de estos pacientes¹⁹.

Por otra parte, la IL-6 es un estimulador eficaz de la resorción ósea inducida por osteoclastos y es fundamental para la patogenia de la pérdida ósea en el contexto de inflamación crónica, tal como sucede en otras patologías como la EII²². Los valores elevados de IL-6 en pacientes con AR producen un aumento de la osteoclastogénesis y un desequilibrio de la remodelación ósea a favor de la resorción, lo que conlleva una pérdida generalizada de masa ósea y, secundariamente, una osteoporosis²².

En el estado preclínico de la AR, la IL-6 se une a varias estirpes celulares y causa migración de neutrófilos a las articulaciones, lo que contribuye al desarrollo de inflamación crónica, a la alteración de la diferenciación de las células B y T y a angiogénesis. Posteriormente, los hepatocitos son estimulados a producir reactantes de fase aguda tales como proteína C reactiva, fibrinógeno y amiloide A sérico^{19,20}.

En resumen, la IL-6 es un mediador esencial en la patogenia de la AR que actúa indirectamente sobre el hueso, mediando los efectos inductores de la resorción ósea del TNF α y de la IL-1. La IL-6 incrementa la producción de RANKL, induce la expresión del ARNm del RANKL y aumenta la resorción ósea a través de la interacción de RANK/RANKL/OPG. La erosión ósea resultante y la destrucción del cartílago, unida a la inflamación y el engrosamiento de las membranas sinoviales provoca el desarrollo de *pannus* inflamatorio que causa un daño irreversible a la articulación¹⁹. Por todo ello, la inhibición de la IL-6 es un excelente recurso en el tratamiento de AR que minimiza el daño articular y óseo. Los inhibidores de IL-6 se dirigen tanto al ligando de IL-6 como al IL-6R^{19,23,24}.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE LAS EIC

La iatrogenia producida por los GC juega también un papel relevante en la OP asociada a las EIC^{25,26}. De hecho, el tratamiento con GC usado en la AR, en la EII y en el 50% de mujeres premenopáusicas con LES es la causa más frecuente de OP secundaria y la primera causa de OP en población menor de 50 años²⁷ debido principalmente a la inhibición de la formación ósea, por disminución en el número y actividad de osteoblastos y porque los GC favorecen la apoptosis de osteocitos, y principalmente debido a la osteoclastogénesis anormalmente activada. Los GC bloquean la acción de la vitamina D en la absorción de calcio²⁷. Los pacientes con AR tienen un

riesgo de fractura vertebral y de cadera 2 a 3 veces mayor que la población general de la misma edad y sexo²⁷. Además, la dosis y tiempo de exposición a GC son determinantes del riesgo de fractura²⁵.

En la AR, la coexistencia de comorbilidades es frecuente y se relaciona con la propia enfermedad, la actividad inflamatoria o con el tratamiento y tienen como consecuencia un aumento de la discapacidad física. La disminución de la actividad física que lleva en ocasiones a la inmovilización prolongada induce también la pérdida de masa ósea y muscular ("sarcopenia típica de la AR").

TRATAMIENTO DE LA OP EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

En pacientes con AR es recomendable evaluar periódicamente el riesgo de fractura mediante escalas de riesgo de fractura como la FRAX® (*Fracture Risk Assessment Tool*; <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>) y/o la determinación periódica de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría dual de rayos X (DXA). Esta recomendación es aún más importante en pacientes mayores de 50 años, con AR severa y/o que han recibido tratamiento prolongado con GC²⁸.

El objetivo principal del tratamiento de la OP primaria o como comorbilidad de la AR es la prevención de fracturas^{29,30}. La acción del tratamiento puede ser antirresortiva u osteoformadora. Los fármacos antirresortivos más utilizados son los bisfosfonatos orales y denosumab. Teriparatida es el tratamiento de elección cuando se debe iniciar un tratamiento osteoformador³¹.

Hasta donde sabemos, no se han publicado ensayos controlados y aleatorizados con bisfosfonatos en pacientes con OP asociada a AR, con fractura como objetivo primario, pero sí se han incluido pacientes con AR y OP inducida por GC³². En estos pacientes, los bisfosfonatos previenen la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cuello femoral, reducen el riesgo de fractura vertebral después de 24 meses de tratamiento, pero no tienen efecto en la prevención de fracturas no vertebrales³³.

Aunque los bisfosfonatos constituyen el tratamiento de primera línea de la OP, denosumab ha demostrado su eficacia antirresortiva en pacientes con OP primaria y secundaria³⁴. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical³⁴. En un ensayo aleatorizado y controlado, el tratamiento con denosumab y con suplementos de calcio y vitamina D, incrementó significativamente la DMO de columna lumbar y de cadera total a los 6 y 12 meses, reduciendo el riesgo de fractura y disminuyendo además la progresión radiológica de la artritis en pacientes con AR tratados con metotrexato³³.

Teriparatida actúa como droga anabólica incrementando la formación ósea, estimulando la osteoblastogénesis y disminuyendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos³². En la práctica clínica se ha observado que el tratamiento con teriparatida refleja un aumento significativo de la DMO y una disminución de fracturas vertebrales en pacientes con AR y tratamiento con GC³⁵. Estos resultados fueron refrendados por los mismos autores en un análisis integrado de cuatro estudios observacionales en condiciones de práctica clínica, en el que,

además, se observó reducción de fracturas no vertebrales. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con cautela, ya que se trata de estudios no controlados³⁶.

EFFECTO DE LAS TERAPIAS INHIBIDORES DE IL-6 EN LA PÉRDIDA ÓSEA EN LA AR

Como ya hemos mencionado, uno de los efectos deletéreos inducidos por la inflamación crónica de la AR es la pérdida de masa ósea producida por el desequilibrio en el remodelado óseo a favor de la resorción⁸. Asimismo, el uso de GC en pacientes con AR durante más de tres meses aumenta la pérdida de masa ósea, especialmente trabecular, aumentando el riesgo de fractura vertebral y de cadera³⁷. Otro estudio más reciente concluyó que la incidencia de fracturas en pacientes que reciben tratamiento con GC es aún mayor de lo que se conoce, especialmente al comienzo del tratamiento. Así, en pacientes con tratamiento de inicio, se detectó una incidencia anual de fractura vertebral del 5,2%, que disminuyó al 3,2% en pacientes con tratamiento prolongado³⁸.

El tratamiento de la AR con antagonistas de la IL-6 es eficaz en el control de la actividad inflamatoria, ya que esta citoquina no solo causa inflamación local, sino que también ocasiona daño en las estructuras óseas debido a su capacidad de estimular la expresión del RANKL y la osteoclastogénesis³. Sarilumab y tocilizumab son dos fármacos biológicos aprobados en España para el tratamiento de la AR. El mecanismo de acción de ambos agentes es el bloqueo del receptor de IL-6.

El efecto de tocilizumab y sarilumab sobre los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto de formación como de resorción, se ha analizado en algunos ensayos clínicos. En el estudio MONARCH, la monoterapia con sarilumab comparada con adalimumab, consiguió una reducción significativamente mayor del biomarcador de resorción ósea RANKL, y un mayor incremento en los marcadores de formación ósea propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1 (P1NP) y osteocalcina³⁹. En este y otros ensayos, se ha demostrado que la disminución de los niveles de RANKL y del cociente RANKL/OPG se inicia en fases precoces del tratamiento (semana 2 tras el inicio del tratamiento con sarilumab), y que se mantiene e incluso progresa durante las 24 semanas de los estudios³⁹⁻⁴¹.

El tratamiento con tocilizumab durante un año no ha demostrado conseguir cambios significativos en la DMO en pacientes con valores basales normales, pero sí en aquellos con osteopenia⁴². A los dos años de tratamiento, tocilizumab ha demostrado incrementar de forma significativa la DMO en cuello femoral en los pacientes con anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) positivos⁴³. Respecto a los biomarcadores de remodelado óseo, tocilizumab aumenta significativamente la formación ósea consiguiendo una reducción del 25% en el cociente telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX-I)/osteocalcina tras 16 semanas de tratamiento⁴⁴, una pequeña disminución (<15%) en los biomarcadores de resorción CTX-I y C-terminal *crosslinking telopeptide of type I collagen generated by matrix metalloproteinases* (ICTP)⁴⁵ a las 24 semanas, y un aumento significativo de los niveles de osteocalcina en el 100% de los pacientes al final de las 52 semanas de tratamiento⁴⁶.

Todos estos datos en su conjunto sugieren que el bloqueo específico de la IL-6 podría producir un efecto directo anti-osteoporótico que se sumaría a los efectos beneficiosos indirectos, como el control clínico de la actividad de la enfermedad o la reducción o incluso anu-

lación de la carga de inflamación sistémica. Los agentes anti-TNF también han mostrado cierta eficacia en la disminución de la pérdida ósea sistémica de la AR^{8,27}.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA A ESPONDILITIS ANQUILOSANTE Y OTRAS EIC

El 25% de los pacientes con EA presentan OP y mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Aunque la pérdida ósea es multifactorial, el efecto de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) sobre la activación osteoclástica parece ser uno de los factores principales. En fases avanzadas de la enfermedad influyen también factores mecánicos por inmovilidad y la rigidez de la columna vertebral, en la reducción de la DMO y en las fracturas.

La valoración de la DMO en la EA en columna mediante DXA tradicional es más difícil de llevar a cabo debido a la aparición de osificaciones/sindesmofitos, sobre todo en fases tardías de la enfermedad, que pueden sobreestimar la evaluación del contenido mineral cálcico del sujeto, aunque se ha detectado pérdida ósea en otras regiones anatómicas como cadera incluso en las fases iniciales de la enfermedad⁴⁷. También en columna se ha detectado disminución de masa ósea con otras técnicas complementarias a la DXA, como la evaluación con DXA utilizando la proyección lateral, menos sensible a artefactos⁴⁸, o mediante la aplicación del *trabecular bone score* (TBS)⁴⁹, que permite visualizar la micro-textura ósea del cuerpo vertebral evitando la adición de calcio que supone la presencia de sindesmofitos u otras osificaciones yuxta-vertebrales, y que es un buen predictor de fractura vertebral clínica y de fractura osteoporótica mayor en pacientes con EA, con independencia de la FRAX⁴⁹.

En estos pacientes el tratamiento con inhibidores de TNF- α , el tratamiento biológico más utilizado, además de disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad, mejora la cuantificación de los biomarcadores del remodelado e incrementa la DMO⁵⁰, aunque todavía no queda claro que reduzcan la incidencia de nuevas fracturas⁵¹.

La prevalencia de OP y riesgo de fracturas en pacientes con psoriasis y APs es un tema muy debatido y aun no claro en el momento actual. Tradicionalmente existe mayor prevalencia de OP en pacientes con psoriasis y APs, cuando se les compara con población control^{52,53}. En cuanto a las fracturas, en un estudio de base poblacional llevado a cabo por Ogdie y cols. parece que los pacientes con psoriasis y APs tendrían mayor riesgo de fracturas, con una *hazard ratio* (HR) ajustada de 1,26 (1,06-1,27) en pacientes con APs, mientras que los pacientes con psoriasis severa o grave tendrían un mayor riesgo de cualquier tipo de fractura OP así como de fracturas vertebrales: HR ajustadas de 1,26 (1,15-1,39) y 2,23 (1,54-3,22), respectivamente⁵⁴.

Sin embargo, otros autores no parecen encontrar que los pacientes con APs tengan una mayor prevalencia de OP que la población general, aunque sí la tendrían los pacientes con afectación poliarticular más severa y peor grado funcional^{55,56}.

Finalmente, los pacientes con LES, prototipo de enfermedad autoinmune sistémica crónica, tienen también una mayor incidencia de OP y fracturas que la población general, debido a la confluencia de varios factores como: tratamiento prolongado con GC, uso de anticoagulantes e inmunosupresores, periodos de amenorrea transitoria que padecen muchas pacientes con LES en los brotes, la deficiencia de vitamina D⁵⁷ y la baja actividad física, además de la actividad inflamatoria de la enfermedad causada por varias citoquinas y mediadores proinflamatorios⁵⁸.

CONCLUSIONES

Las EAIC cursan con frecuencia con OP asociada, aunque con diferente prevalencia y severidad según el tipo de enfermedad de base. Las EAIC incluyen la AR, EA y APs. La AR es la enfermedad prototípica que cursa con inflamación crónica y OP y, por ello, la única incluida en diferentes escalas de valoración de riesgo de fracturas como la escala FRAX®. De hecho, la AR es una enfermedad incapacitante, que se asocia frecuentemente con OP localizada y generalizada, en aproximadamente un tercio de los pacientes. La incidencia de OP en pacientes con AR depende de múltiples factores como la severidad de la enfermedad, edad, utilización prolongada de corticoides, sarcopenia y periodos de inmovilización prolongada. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria crucial que desempeña un papel relevante en la patogenia de la inflamación articular y de la OP asociada a la AR. El tratamiento con agentes neutralizantes de la IL-6 mejora tanto el cuadro articular y sistémico, como la OP asociada.

La EA y la APs son también enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian en menor medida con OP, al menos en sus primeras fases, y donde los mecanismos moleculares implicados son menos conocidos. El uso de fármacos anti-TNF en estos pacientes ha demostrado incrementar la DMO y mejorar los biomarcadores de remodelado óseo, aunque su efecto sobre las fracturas es más dudoso, siendo necesarios estudios clínicos longitudinales que corroboren estos hallazgos incipientes.

En todos los pacientes con diagnóstico de EIAC, especialmente en la AR, se debe evaluar la DMO y el riesgo de fracturas de forma precoz con el fin de comenzar con un tratamiento preventivo al menos con suplementos de calcio y vitamina D y/o administrar un tratamiento anti-osteoporótico de fondo, sobre todo en los casos con mayor riesgo de fractura, para intentar prevenir esta temida complicación.

Agradecimientos: A los pacientes con enfermedades crónicas por todo lo que nos transmiten y enseñan día a día.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of bone loss in inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2019;10:679.
- Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases – a theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2):220-8.
- Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol Rev.* 2017; 97:1295-349.
- Goldring SR, Gravallese EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res.* 2000;2(1):33-7.
- Llorente I, García-Castañeda N, Valero C, González-Álvaro I, Castañeda S. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: dangerous liaisons. *Front Med.* 2020;7:601618.
- Takayanagi H. Osteoimmunology-Bidirectional dialogue and inevitable union of the fields of bone and immunity. *Proc Jpn Acad.* 2020; Ser. B96(4): 159-69.
- De Rooy DP, Kälvesten J, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Loss of metacarpal bone density predicts RA development in recent-onset arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1037-41.
- Zerbini CAF, Clark P, Méndez-Sánchez L, Pereira RMR, Messina OD, Uña CR, et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;28:429-46.
- Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry is strongly decreased and associated with joint destruction in long-standing rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:242.
- Wevers-de Boer KV, Heimans L, Visser K, Kälvesten J, Goekoop RJ, van Oosterhout M, et al. Four-month metacarpal bone mineral density loss predicts radiological joint damage progression after 1 year in patients with early rheumatoid arthritis: exploratory analyses from the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):341-6.
- Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R, et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2017;37(5):799-806.
- Walsh MC, Takegahara N, Kim H, Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(3):146-56.
- Arboleya L, Castañeda S. Osteoimmunología: el estudio de la relación entre el sistema inmune y el tejido óseo. *Reumatol Clin.* 2013;9(5):303-15.
- Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:242-58.
- Fiter Aresté J. Factores locales reguladores del metabolismo óseo. En: Arboleya Rodríguez L, Pérez Edo L, eds. *Manual de Enfermedades Óseas.* Madrid: Médica Panamericana; 2010. p. 27-33.
- Pacifici R. Role of T cells in the modulation of PTH action: physiological and clinical significance. *Endocrine.* 2013; 44(3):576-82.
- Takayanagi H. New developments in osteoimmunology. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;5:684-9.
- Guañabens N, Olmos JM, Hernández JL, Cerdà D, Hidalgo Calleja C, Martínez López JA, et al; OsteoResSer Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. Vertebral fractures are increased in rheumatoid arthritis despite recent therapeutic advances: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2021 Jan 18. Online ahead of print.
- Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7:473-516.
- Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic

- inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev*. 2009;8(7):538-42.
21. Srirangan S, Choy EH. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(5):247-56.
 22. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21:1287-93.
 23. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):15-24.
 24. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-45.
 25. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):177-89, x.
 26. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int*. 2019;30(6):1145-56.
 27. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R131-51.
 28. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis. *Reumatol Clin*. 2019;15(4):188-210.
 29. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline of the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37.
 30. Lee TH, Song YJ, Kim H, Sung YK, Cho SK. Intervention thresholds for treatment in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: systematic review of guidelines. *J Bone Miner Res*. 2020;27(4):247-59.
 31. Lespessailles E, Chapurlat R. High fracture risk patients with glucocorticoid-induced osteoporosis should get an anabolic treatment first. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):1829-34.
 32. Raterman HG, Lems WF. Pharmacological management of osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: a review of the literature and practical guide. *Drugs Aging*. 2019;36:1061-72.
 33. Allen CS, Yeung JHS, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD001347.
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Denosumab. (Prolia). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/10618003/FT_10618003.pdf.
 35. Langdahl BL, Silverman S, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone*. 2018;116:58-66.
 36. Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, Saag K, Napoli N, Soen S, et al. Reduction of hip and other fractures in patients receiving teriparatide in real-world clinical practice: Integrated analysis of four prospective observational studies. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:193-200.
 37. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*. 2004;15(4):323-8.
 38. Amiche MA, Albaun JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*. 2016;27:1709-18.
 39. Gabay C, Burmester GR, Strand V, Msihid J, Zilberstein M, Kimura T, et al. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:70.
 40. Boyapati A, Msihid J, Fiore S, van Adelsberg J, Graham NMH, Hamilton JD. Sarilumab plus methotrexate suppresses circulating biomarkers of bone resorption and synovial damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a biomarker study of MOBILITY. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:225.
 41. Gabay C, Msihid J, Zilberstein M, Paccard C, Lin Y, Graham NMH, et al. Identification of sarilumab pharmacodynamic and predictive markers in patients with inadequate response to TNF inhibition: a biomarker substudy of the phase 3 TARGET Study. *RMD Open*. 2018;4:e000607.
 42. Kume K, Amano K, Yamada S, Kanazawa T, Ohta H, Hatta K. The effect of tocilizumab on bone mineral density in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;53:900-3.
 43. Chen YM, Chen HH, Huang WN, Liao TL, Chen JP, Chao WC, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2017;12:e0188454.
 44. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A, et al. IL-6 receptor inhibition positively modulates bone balance in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy: biochemical marker analysis of bone metabolism in the tocilizumab RADIATE study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:131-9.
 45. Garner P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):33-43.
 46. Bay-Jensen AC, Platt A, Byrjalsen I, Vergnaud P, Christiansen C, Karsdal MA. Effect of tocilizumab combined with methotrexate on circulating biomarkers of synovium, cartilage, and bone in the LITHE study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:470-8.
 47. Cai PL, Yan YY, Wei W, Chen XS, Zhao J, Zhang ZK, et al. The bone mineral density of hip joint was reduced in the initial stage of ankylosing spondylitis? *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19132.
 48. Fitzgerald G, Anachebe T, McCarroll K, O'Shea F. Measuring bone density in axial spondyloarthritis: Time to turn things on their side? *Int J Rheum Dis*. 2020;23(3):358-66.
 49. Richards C, Hans D, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS) predicts fracture in ankylosing spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *J Clin Densitom*. 2020;23(4):543-8.
 50. Gulyás K, Horváth Á, Végh E, Pusztai A, Szentpétery Á, Pethő Z, et al. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):167-75.
 51. Beek KJ, Rusman T, van der Weijden MAC, Lems WF, van Denderen JC, Konsta M, et al. Long-term treatment with TNF-alpha inhibitors improves bone mineral density but not vertebral fracture progression in ankylosing spondylitis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1041-8.
 52. Moltó A, Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(3):390-400.
 53. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000 Res*. 2019;8: F1000 Faculty Rev-1665.
 54. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):882-5.
 55. Gulati AM, Michelsen B, Diamantopoulos A, Grandaunet B, Salvesen Ø, Kavanaugh A, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open*. 2018;4(1): e000631.
 56. Kwok TSH, Sutton M, Yang Ye J, Pereira D, Chandran V, Gladman DD. Prevalence and factors associated with osteoporosis and bone mineral density testing in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Dec 16. Online ahead of print.
 57. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martínez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):920-3.
 58. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Alesandri E, Patané M, Gotelli E, et al. Trabecular bone score and bone quality in systemic lupus erythematosus patients. *Front Med (Lausanne)*. 2020;30;7:574842.