

EFECTO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS ARTICULARES

M.V. HERNÁNDEZ

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNIC. BARCELONA.

MASA ÓSEA Y REMODELADO ÓSEO

La aparición de osteoporosis asociada a enfermedades articulares inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide (AR) o la espondilitis anquilosante (EA), es un hecho bien conocido. Así, estudios transversales han demostrado que los pacientes con AR tienen una menor densidad mineral ósea (DMO) que los controles sanos¹. Asimismo, se ha descrito un aumento de la incidencia de fracturas en estos pacientes^{2,3}.

La pérdida de masa ósea observada en la AR parece estar relacionada, principalmente, con un aumento de la resorción ósea de probable origen multifactorial, siendo los datos sobre formación ósea contradictorios⁴⁻⁶. En la AR activa se produce una liberación de citocinas inflamatorias (IL1, TNF, IL6) y RANKL por los linfocitos T y los macrófagos tisulares, factores que estimulan la diferenciación de preosteoclastos en células maduras resorptivas de hueso⁷. La pérdida de masa ósea estaría, por tanto, relacionada con la actividad de la enfermedad. Existen otros factores adicionales que contribuyen a la pérdida ósea en estos pacientes como la terapia con glucocorticoides y la inmovilización que, a menudo, sufren estos pacientes⁸⁻¹⁰.

La EA también se ha asociado con fracturas y disminución de la DMO en columna lumbar y fémur proximal, incluso en fases iniciales de la enfermedad¹¹, habiéndose hallado también una correlación con la actividad de la enfermedad¹².

Los estudios que analizan el remodelado óseo en la AR y en la EA describen con frecuencia un aumento de la resorción ósea

relacionado con la actividad de la enfermedad¹³. Sin embargo, el efecto sobre la formación ósea es controvertido, ya que se ha descrito tanto un aumento como una disminución en los valores de los marcadores de formación ósea⁴⁻⁶. Estos hallazgos se han relacionado con la actividad de la enfermedad y con el tratamiento con glucocorticoides que con frecuencia siguen estos pacientes¹⁴. Así, en los pacientes con AR activa existiría una disminución de la formación ósea y ésta se normalizaría al disminuir la actividad de la enfermedad con el tratamiento⁴⁻⁶.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Se ha sugerido que el tratamiento activo de los pacientes con AR, al disminuir la actividad de la enfermedad, podría prevenir la pérdida de masa ósea¹⁵. Sin embargo, varios estudios longitudinales en pacientes con AR han evidenciado una disminución de la DMO, a pesar de seguir un tratamiento con fármacos inductores de remisión (DMARD)^{1,8,15-17}.

TRATAMIENTO CON ANTI-TNF α

Los fármacos anti-TNF α son, actualmente, los más efectivos en el tratamiento de la AR y de otras enfermedades inflamatorias articulares. Así, se ha descrito su eficacia en el tratamiento de la AR^{18,19} y de la EA, tanto a corto como a medio plazo^{20,21}. Se ha demostrado que estos fármacos inducen una marcada disminución de la actividad de la enfermedad y de la progresión de las erosiones radiológicas.

Ya que los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de pérdida de masa ósea y, como consecuencia, de fracturas osteoporóticas, el tratamiento con fármacos inhibidores del TNF α podría tener una ventaja adi-

cional al actuar sobre el metabolismo óseo, además del efecto favorable bien conocido sobre la actividad de la enfermedad y el daño radiológico.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL TNF α

El TNF α es una importante citocina que presenta valores elevados en las fases activas de las enfermedades articulares inflamatorias. Así, en la AR se ha descrito un aumento de su producción en el espacio intraarticular.

Además, esta citocina está implicada en la regulación del remodelado óseo, habiéndose descrito un aumento de sus valores en la osteoporosis posmenopáusica. De hecho, se ha observado que la inhibición del TNF α con receptores solubles previene la pérdida ósea en este proceso.

A nivel óseo el TNF α induce un aumento de la actividad osteoclástica y disminuye la formación ósea. Su efecto en la resorción ósea se produce por un estímulo en la diferenciación osteoclástica a través de los receptores para TNF α ²². Además, facilita la activación y supervivencia de los osteoclastos²³.

El TNF α actúa sobre la formación ósea a distintos niveles: inhibe el reclutamiento y la diferenciación de los osteoblastos desde las células precursoras²⁴, disminuye la formación ósea al inhibir la síntesis de proteínas de la matriz producidas por los osteoblastos, como el colágeno tipo I y la osteocalcina²⁴ e inhibe la expresión de IGF-I, factor paracrino que apoya la diferenciación osteoblástica²⁵. También se ha sugerido que TNF α regularía la apoptosis de los osteoblastos²⁶.

Todas estas acciones del TNF α modifican el balance óseo hacia un aumento de la resorción ósea, pudiendo producir, como consecuencia, un aumento de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica y en las enfermedades inflamatorias crónicas, así

Correspondencia: M.V. Hernández.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

como una pérdida de hueso periarticular en la artritis, favoreciendo la aparición de erosiones.

ESTUDIOS DEL EFECTO DE LA TERAPIA ANTI-TNF α SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO

Recientemente se han publicado varios estudios sobre el efecto de la terapia biológica en el metabolismo óseo en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. De los diversos fármacos inhibidores de TNF α infliximab, etanercept y adalimumab, sólo se han realizado estudios con los dos primeros; en ellos se analiza el efecto de este tipo de tratamiento sobre la DMO y sobre los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, sin existir datos todavía sobre el desarrollo de fracturas.

En el año 2003 se publicó un estudio que mostraba un efecto beneficioso a corto plazo del tratamiento con infliximab sobre los marcadores del remodelado óseo en pacientes con AR. En este estudio se analizó la evolución de varios marcadores de formación ósea, como la osteocalcina, el propéptido amino-terminal del procolágeno I (PINP) y la fosfatasa alcalina ósea, y de resorción ósea: ICTP y β -CTX tras 6 semanas de tratamiento¹⁴. Se observó un aumento significativo de los marcadores de formación ósea y una disminución de los marcadores de resorción, especialmente en aquellos pacientes en los que había disminuido la actividad de la enfermedad tras el tratamiento con infliximab. Además, en este estudio la disminución de la actividad de la enfermedad se relacionó con el descenso de los marcadores de resorción ósea.

En ese mismo año se publicaron también dos estudios que analizaban el efecto del infliximab²⁷ y del etanercept²⁸ sobre la DMO y los marcadores de remodelado óseo en pacientes con espondiloartritis^{27,28}. En el primer estudio²⁷ se observó un aumento significativo de la DMO en columna lumbar, que se correlacionaba con los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG), y en fémur proximal tras 6 meses de tratamiento con infliximab. Asimismo, se observó un aumento significativo y transitorio de la osteocalcina a las 6 semanas,

sin modificarse los marcadores de resorción. Los autores sugerían que el beneficio del tratamiento anti-TNF α sobre la masa ósea podría ser debido a un efecto positivo sobre el remodelado óseo²⁷.

En el segundo estudio se valoró el efecto del tratamiento con etanercept sobre la actividad de la enfermedad y la evolución de la DMO en columna lumbar y fémur. Los autores observaron un aumento de la DMO a los 6 meses de tratamiento, especialmente en fémur total, mientras que los pacientes no tratados experimentaron una disminución de la masa ósea. Asimismo se observó una disminución de la actividad de la enfermedad en los pacientes tratados. Todo ello sugería que el tratamiento adecuado de la actividad inflamatoria prevenía la pérdida de masa ósea en este proceso²⁸.

En niños afectados de artritis crónica juvenil (ACJ) también se ha analizado, de forma prospectiva, el efecto del tratamiento con etanercept sobre la DMO²⁹. Así, el tratamiento con etanercept en estos pacientes se ha asociado a un aumento de la masa ósea, valorada por ultrasonidos, y a una mejoría en la actividad de la enfermedad. Finalmente, se han publicado recientemente dos estudios sobre el efecto del infliximab^{25,30} y del etanercept²⁵ en la AR³⁰ y en la espondiloartritis²⁵ a largo plazo. El primer trabajo²⁵ es un estudio prospectivo, de un año de seguimiento, en 19 pacientes con espondiloartritis (10 EA, 4 artritis psoriásica y 5 enfermedades inflamatorias intestinales) de largo tiempo de evolución, tratados con anti-TNF α (17 con infliximab y 2 con etanercept) en los que analizan la evolución de la DMO y del remodelado óseo (mediante la determinación de CTX y PINP). Los autores observan un aumento significativo de la DMO en columna lumbar y fémur total al año de tratamiento y una disminución del CTX, ya evidente al tercer mes de tratamiento²⁵. En el segundo estudio³⁰, realizado en 36 pacientes afectados de AR tratados con infliximab, se analizó la DMO de columna lumbar y fémur y la evolución de la actividad de la enfermedad (mediante el índice DAS-28). Nuevamente, se observó una mejoría significativa en la actividad de la enfermedad desde las 6 semanas de tratamiento que se mantuvo durante todo el estudio, sin evidenciar cambios significa-

tivos en la DMO al año de iniciar el tratamiento. Estos resultados sugieren que el tratamiento con infliximab previene la pérdida de masa ósea en estos pacientes³⁰.

OTRAS ENFERMEDADES

También se ha estudiado el efecto de infliximab sobre marcadores del remodelado óseo en otras enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn³¹. En este proceso se ha descrito una normalización de los marcadores de remodelado óseo (PINP, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, CTX) aunque de forma independiente a la respuesta clínica al tratamiento con infliximab.

MECANISMO DE ACCIÓN DE TERAPIA ANTI-TNF α

El tratamiento con anti-TNF α , a largo plazo (un año) se asocia a un aumento de la DMO^{25,29,30}, tanto en columna lumbar como en fémur proximal^{25,30}, con un efecto ya evidente a partir de los 6 meses^{27,28}. Este aumento de la DMO se ha relacionado con la disminución de la actividad de la enfermedad. Así, paralelamente, se ha descrito una disminución de varios índices de actividad de la enfermedad^{25,28,30}. De hecho, Simonini et al²⁹ sólo observaron un aumento de la DMO en aquellos pacientes que mejoraban con la terapia anti-TNF, y Allali et al observan una correlación inversa entre los valores de VSG y la DMO en columna lumbar²⁷.

La evolución de la DMO que se observa con la terapia anti-TNF α contrasta con la descrita en pacientes con enfermedades inflamatorias que siguen tratamiento con DMARD^{1,8,15-17} y podría estar relacionada con la menor eficacia de estos tratamientos para inhibir adecuadamente la producción del TNF α . Todo ello sugiere que el tratamiento con anti-TNF podría prevenir el desarrollo de osteoporosis en pacientes con AR a través de una disminución de resorción ósea. De hecho, la terapia anti-TNF se ha asociado a un aumento de los marcadores de formación ósea^{14,25,27} y a una disminución de la resorción^{14,25}, que indica un balance positivo en el remodelado óseo.

Además, la terapia anti-TNF α puede tener un efecto indirecto sobre el hueso mediado por su acción sobre otras citocinas. Así, en la AR la supresión de TNF α reduce las concentraciones de IL1 e IL6, ambas potentes citocinas pro-resortivas, actuando a través de la vía osteoprotegerina-RANKL-RANK³².

El TNF α también se ha implicado en el catabolismo de las proteínas musculares³³ y es una de las citocinas a las que se ha atribuido la pérdida de peso que presentan los pacientes con AR³⁴. Por tanto, la terapia anti-TNF α podría preservar la masa ósea, en parte, por su efecto sobre la masa muscular.

En resumen, los datos de los recientes estudios sugieren que la terapia anti-TNF α tiene un efecto favorable sobre el metabolismo óseo en los pacientes con AR y en otras enfermedades inflamatorias crónicas probablemente mediado por su efecto sobre la actividad de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;150-8.
- Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1993;306:558.
- Maddison PJ, Bacon PA. Vitamin D deficiency, spontaneous fractures and osteopenia in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 1974;4:433-5.
- St Clair EW, Moak SA, Wilkinson WE, Sanders L, Lang T, Greenwald RA. A cross sectional analysis of 5 different markers of collagen degradation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:1472-9.
- Cortet B, Flipo RM, Pigny P, Duquesnoy B, Boersme A, Marchandise X, et al. Is bone turnover a determinant of bone mass in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1998;25:2339-44.
- Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum*. 1995;38:902-6.
- Gravallese EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2143-51.
- Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1720-8.
- Cortet B, Guyot MH, Solan E, Pigny PP, Du-monbin F, Flipo RM, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:683-90.
- Eggelmeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Bone metabolism in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Br J Rheumatol*. 1993;32:387-91.
- Hunter T, Dubo HI. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: a long term follow-up study. *Arthritis Rheum*. 1983;26:751-9.
- Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319-24.
- Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2004;31:2236-41.
- Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, van de Stadt RJ, de Koning MHMT, et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2996-7.
- Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology*. 2002;41:1047-51.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994;344:23-7.
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld EC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-602.
- St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3432-43.
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52:49-60.
- Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over three years. *Rheumatology*. 2005;44:670-6.
- Azuma Y, Kaji K, Katogi R, Takeshita S, Kudo A. Tumor necrosis factor-alpha induces differentiation of and bone resorption by osteoclasts. *J Biol Chem*. 2000;275:4858-64.
- Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*. 2002;277:2695-701.
- Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*. 2000;141:3956-64.
- Briot K, Garnero P, Le Henaff A, Dougados M, Roux C. Body weight, body composition and bone turnover changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1137-40.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res*. 1998;13:793-802.
- Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF, Dougados M, Roux C. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:347-9.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, Haugeberg G, Green MJ, Stewart SP, Emery P. Bone mineral density improvement in spondyloarthritis after treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1020-1.
- Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:777-80.
- Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BAC, Lems WF for the OSTR study group. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:336-7.
- Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:607-14.
- Hofbauer I, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activation of nuclear factor kB ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:253-9.
- Costelli P, Carbo N, Tessitore L, Bagby GJ, López Soriano FJ, Argiles JM, et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest*. 1993;92:2783-9.
- Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*. 1994;93:2379-86.