

Remodelado óseo

Osteoporosis y artritis reumatoidea

Juan Manuel Anaya

El remodelado óseo es un proceso fisiológico que involucra funciones celulares dirigidas hacia la resorción y formación de hueso nuevo. La osteoporosis, o la disminución del contenido mineral óseo, es el resultado de anomalías en el acoplamiento de las funciones del osteoclasto y del osteoblasto. Estas funciones están reguladas por hormonas sistémicas y factores locales o citoquinas. Las principales citoquinas incriminadas en la resorción son la interleuquina (IL)-1, la IL-6, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos. Las citoquinas responsables de la formación de hueso nuevo son la superfamilia del factor de crecimiento y transformación- β . La osteoporosis asociada a la artritis reumatoidea (AR) puede ser yuxtaarticular generalizada. Es mediada por la hiperproducción de citoquinas estimuladoras de la resorción ósea (IL-1, IL-6, TNF- α y PDGF), correlacionada con la actividad de la enfermedad. En la osteoporosis generalizada intervienen también otros factores de osteoporosis (menopausia precoz, estilo de vida, factores nutricionales); la inmovilización y la dosis total acumulativa de esfesoides. Su tratamiento comprende el control de la enfermedad (tratamientos de fondo y fisioterapia), la suplencia hormonal si es necesaria, y finalmente la utilización de agentes antiosteoclásticos.

INTRODUCCION

El remodelado óseo es un proceso complejo que involucra funciones celulares dirigida hacia

la resorción y formación de hueso nuevo (Figura 1). Es regulado por hormonas (parathormona, calcitonina, estrógenos, vitamina D) y por factores solubles locales o citoquinas, que afectan las células óseas; y está caracterizado por el acoplamiento de las funciones del osteoclasto y el osteoblasto. Aproximadamente 5 a 10% del esqueleto adulto es remodelado cada año (1).

El remodelado se inicia por la fase de resorción osteoclástica. El osteoclasto es una voluminosa cé-

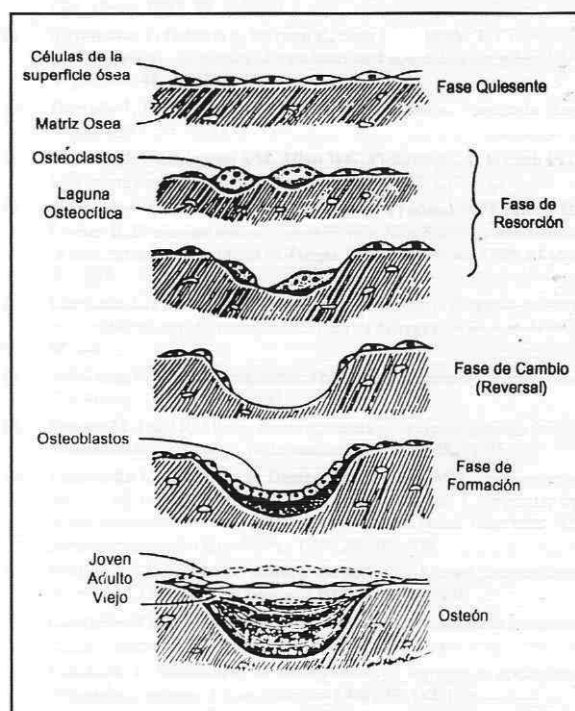


Figura 1. La secuencia del remodelado óseo es iniciada por la resorción osteoclástica seguida por la ausencia de células (fase de cambio). Posteriormente los osteoblastos aparecen en la laguna de resorción (o de Howship) y sintetizan la matriz ósea (fase de formación), hasta que se produce el hueso nuevo (osteón).

Dr. Juan Manuel Anaya; Reumatólogo. Fundación Instituto de Reumatología e Inmunología. Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Anaya.

Tabla 1. Marcadores Biológicos del remodelado óseo.

Marcadores de resorción ósea
En plasma. Fosfatasa ácida tartrato resistentes (TRAP)
En orina. Calcio/creatinina Hidroxiprolina/creatinina Piridolina (PYR) y deoxipiridolina (DPYR).
Marcadores de formación ósea
En suero. Fosfatasa alcalina (ósea) Osteocalcina Procolágeno I y III

lula multinucleada, proveniente de la línea monocito/macrófago, situado en la superficie ósea. El reclutamiento de los osteoclastos a partir de su precursor medular (ontogénesis), necesita varias fases sucesivas: proliferación, diferenciación y fusión. El osteoclasto maduro es responsable de la disolución del espacio extracelular comprendido entre su membrana celular arrugada y el borde óseo (Figura 2) (2). Marcadores de la resorción son las fosfatasa ácida tartrato resistentes (TRAP) secretadas por el osteoclasto, la relación calcio/creatinina urinaria en

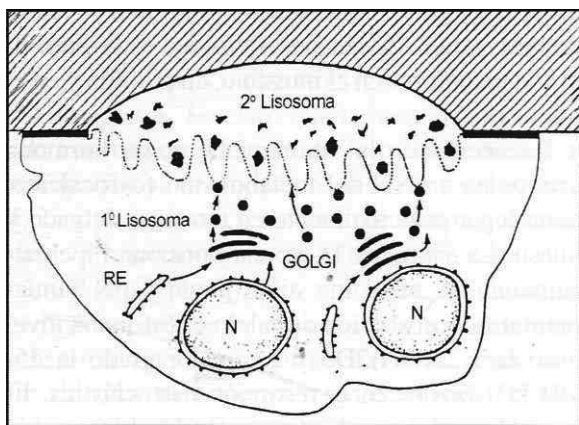


Figura 2. Osteoclasto. Célula gigante multinucleada, con una membrana celular arrugada, la cual crea entre la superficie ósea y ella un espacio que se comporta como un lisosoma secundario. Este compartimiento extracelular es acidificado gracias a una bomba de protones. Allí son secretadas las enzimas lisosomales, sintetizadas en el retículo endoplásmico (RE) y almacenadas en prominentes aparatos de Golgi.

ayunas y la relación hidroxiprolina/creatinina (HOP:Cr) urinaria en ayunas. Dado que el hueso no es la única fuente de HOP (fracción Clq, alimentación), marcadores más específicos de resorción están siendo medidos en orina; estos son los puentes del colágeno I: la piridolina (PYR) y la deoxipiridolina (DPYR) (Tabla 1) (3).

Luego de la fase de resorción una fase de cambio (*Reversal Phase*) caracterizada por la ausencia de células óseas antecede la fase de formación en donde los osteoblastos, provenientes de la línea de fibroblastos medulares, sintetizan hueso nuevo reemplazando el espacio o laguna dejado por los osteoclastos (Figuras 1 y 3). Marcadores séricos de la formación ósea son la fosfatasa alcalina ósea (enzima osteoblástica, probablemente involucrada en el proceso de mineralización), la osteocalcina (la proteína no-colágena más abundante de la matriz ósea) y los propéptidos del colágeno I (Tabla 1) (2, 3).

La osteoporosis, es decir la exageración del proceso de envejecimiento óseo responsable de

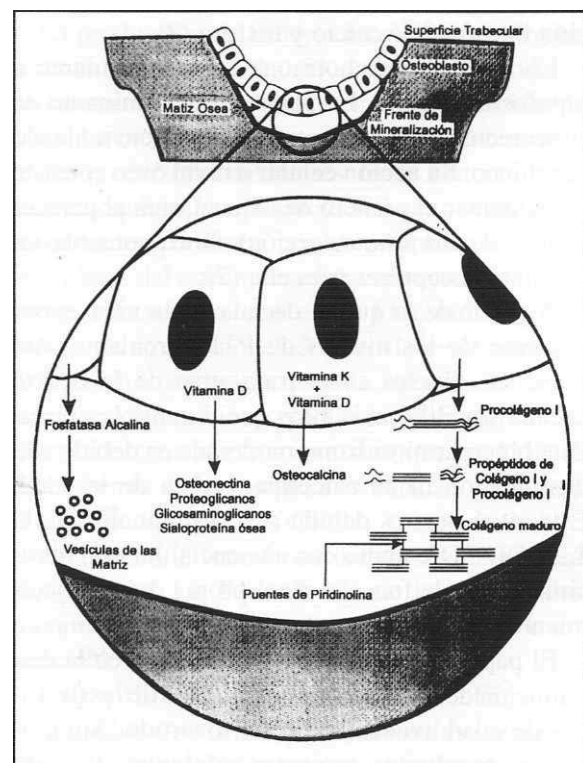


Figura 3. Fase de formación ósea, osteoblástica.

fracturas, ocurre cuando el osteoclasto resorbe en exceso, cuando el osteoblasto no produce hueso nuevo o cuando ambos mecanismos coexisten.

La fisiopatología de la osteoporosis reposa en la comprensión de las modificaciones de la células óseas secundarias a factores endocrinos, paracrinos y autocrinos que se llevan a cabo durante el envejecimiento o durante estados patológicos. Este artículo tratará de los principales aspectos de dichas modificaciones y en particular de la osteoporosis asociada a la AR.

Factores hormonales y remodelado óseo

Parathormona (PTH). La PTH es una proteína de 84 aminoácidos (aa) secretada por las células principales de la paratiroides. La PTH regula los niveles de calcio y fósforo sanguíneos a través de su acción a nivel de hueso y riñón. Estimula la liberación de calcio y fósforo del hueso. Estimula la reabsorción glomerular de calcio e inhibe la reabsorción de fósforo. Finalmente, estimula la síntesis renal de 1,25 dihidroxi coledalciferol {1,25(OH)₂D₃} y por lo tanto aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo (2).

La PTH es una hormona hipercalcemiente e hipofosforemiente. La principal determinante de su secreción es la concentración de calcio ionizado sanguíneo. Su acción celular a nivel óseo consiste en aumentar el número de osteoclastos al parecer a través de una primera acción sobre el osteoblasto, que tiene receptores para ella (2).

A partir de la quinta década de la vida existe aumento de los niveles de PTH circulante. Así pues, sus niveles en el transcurso de la octava década son 30% más altos que durante la quinta. Este hiperparatiroidismo moderado es debido a la disminución de la calcemia, propia de la edad. Esta, a su vez, es debida a la disminución de la 1,25(OH)₂D₃, como consecuencia del empobrecimiento de la función renal propia del envejecimiento (4).

El papel de este hiperparatiroidismo en la disminución del contenido mineral óseo de las personas de edad avanzada es controvertido. Sin embargo, resultados recientes sugieren que este hiperparatiroidismo podría ser responsable de la

pérdida ósea cortical, dado que la PTH induciría una pérdida ósea a este nivel y no a nivel trabecular (4).

Cálcitonina (CT). La CT es una proteína de 32 aa secretada por las células C tiroideas. Su metabolismo es hepático y renal. A pesar de que su papel en la homeostasis del calcio y en el metabolismo óseo no ha sido claramente definido en humanos, su principal efecto biológico es la inhibición de la resorción osteoclástica (2, 4). Múltiples factores modifican su secreción, entre ellos la calcemia, las hormonas sexuales (las mujeres tienen niveles inferiores a los hombres) y la edad. Difícil ha sido la evaluación correcta de los niveles fisiológicos de CT, y controvertidos por lo tanto los resultados de sus niveles durante la menopausia y el envejecimiento.

Vitamina D. En términos de metabolismo y mecanismos de acción es más acertado considerar la vitamina D como una hormona esteroidea que como una vitamina, en sentido estricto. Prueba de esto son su síntesis en la piel, que puede obviar las necesidades nutricionales; las transformaciones químicas que lleva a cabo tales como las de los glucocorticoides y de las hormonas sexuales y la regulación de la producción renal de la 1,25(OH)₂D₃, su más potente derivado. Sin embargo, el argumento de mayor valor para considerarla como una hormona esteroidea es la presencia de receptores en el intestino, en el riñón y en el hueso (2, 5).

La acción de la vitamina D, como hormona esteroidea a nivel del metabolismo fosfocálcico, tiene lugar principalmente en intestino delgado y hueso. La vitamina D es una hormona hipercalcemiente. A nivel intestinal juega papel fundamental en la absorción de calcio y fósforo. A nivel óseo la 1,25(OH)₂D₃ y en menor grado la 25-OH-D₃, favorecen la resorción osteoclástica, liberando calcio y fósforo reutilizables en la mineralización ósea. Por otra parte, favorece la osteoformación consecutiva a la osteorresorción (5).

Otra de las acciones de la vitamina D es su influencia en la diferenciación y proliferación celular. Tanto a nivel de la epidermis como en el sistema inmune existen células que expresan re-

ceptores para la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Además los macrófagos, bajo la influencia del interferón gamma ($\text{INF-}\gamma$), adquieren la capacidad de producir la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Figura 4). (2).

Los requerimientos alimenticios de calcio (entre 500 y 700 mg/día) son inferiores a las necesidades teóricas calculadas en los estudios metabólicos (80 a 1.000 mg/d en la mujeres menopáusicas hormonosustituidas y 1.500 mg/d en las no sustituidas) (4, 6). El aumento de la absorción intestinal de calcio permite teóricamente una adaptación a los aportes insuficientes.

Durante el envejecimiento la absorción intestinal de calcio disminuye progresivamente, así como las posibilidades de aumentar su absorción en caso de aportes insuficientes. Esta disminución es debida a su vez a la disminución de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ propia de la edad como consecuencia de la disminución de la filtración glomerular. Otros factores favorecedores de hipovitaminemia D en las personas de edad avanzada son la insuficiente exposición al sol y una pobre alimentación. No es raro observar en personas con niveles bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, defectos de la mineralización ósea traducidos por una osteomalacia y/o hiperparatiroidismo secundario. El porcentaje de personas de edad avanzada que presentan esta carencia de vitamina D, es variable de una región a otra y de un país a otro (4).

Estrógenos. Es claro que la menopausia coincide con una aceleración de la pérdida ósea. La menopausia se acompaña de modificaciones biológicas que traducen el aumento de la remodelación ósea: la resorción y la osteoformación están aumentadas (Tabla 1). Sin embargo, la carencia estrógenica induce un aumento más importante de la resorción que de la formación ósea, responsable de una osteoporosis tanto cortical como trabecular (4). Estas modificaciones duran aproximadamente cinco años después de la menopausia, siendo variables de una mujer a otra. Mientras que la carencia estrogénica es definitiva la disminución del contenido óseo es transitoria. Los mecanismos que explican este fenómeno no están completamente elucidados. Es claro, de todas maneras, que los estrógenos ejercen un papel

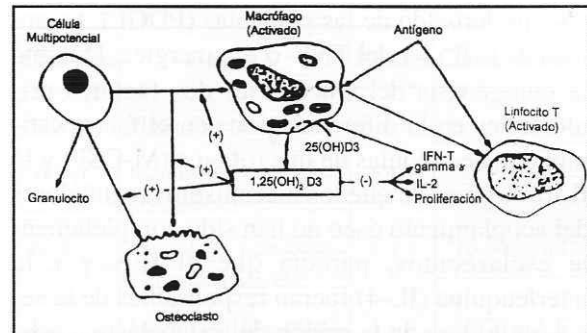


Figura 4. Sistema paracrino de la vitamina D.

protector sobre el hueso en parte a través de la modulación en la cascada de citoquinas (4, 6).

En la postmenopausia han sido constatadas elevaciones en la producción de la interleuquina-1 (IL-1) y del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) de monocitos de sangre periférica. Otro factor incriminado sería la interleuquina-6 (IL-6) (4). Estas tres citoquinas tienen acción osteoclástica, tanto separadamente como en conjunto (sinergismo) (7).

Citoquinas y remodelado óseo

La producción de factores locales necesarios en la remodelación ósea ha sido evidente en modelos de laboratorio, en los cuales la diferenciación de osteoclastos necesita la presencia de osteoblastos o de sus precursores medulares. Estos factores locales o citoquinas son producidos tanto por las células óseas, en particular por los osteoblastos, como por células del estroma medular adyacente, íntimamente relacionado con ellas. El estudio de las citoquinas en el remodelado óseo debe ser interpretado teniendo en cuenta que el acoplamiento de las funciones de resorción y producción de hueso nuevo, es un fenómeno activo y continuo; que por lo tanto dependiendo de la citoquina estudiada y de la fase celular en la que se estudie (osteoclástica u osteoblástica) la función de dicha citoquina podrá ser diferente. La Tabla 2 resume las principales citoquinas estudiadas en el remodelado óseo y sus principales acciones en éste (8-10).

Citoquinas y resorción ósea. Factores estimuladores de la acción del osteoclasto maduro son la IL-1 los TNF así como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de creci-

Tabla 3. Efectos biológicos de la Il-1, del TNF- α y de la Il-6.

Efecto biológico	Il-1	TNF- α	Il-6
Fiebre	Si	Si	Si
Excreción de Na	Si	?	Si
Anorexia	Si	Si	Si
Leucopenia	Si	Si	Si
Hipotensión	Si	Si	Si
Letalidad	?	Si	Si
Síntesis de cortisol	Si	?	Si
Síntesis de prostaglandinas ..	Si	Si	Si
Aumento de PFA*	Si	Si	Si
Hipoalbuminemia	Si	Si	Si
Hiposideremia	Si	Si	Si
Somnolencia	Si	Si	Si
Producción de Il-1	Si	Si	Si
Producción de ACTH	Si	Si	Si
Síntesis de colágeno	Si	Si	Si
Activación de linfocitos T y/o B	Si	Si	Si
Expresión de genes de citoquinas	Si	Si	Si
Actividad procoagulante de células endoteliales	Si	Si	Si
* PFA: proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, α -1-glicoproteína, etc.)			

nivel óseo en la ontogénesis de osteoclastos, la Il-6 comparte con la Il-1 y el TNF- α actividades proinflamatorias, estimulando la producción de proteínas de fase aguda a nivel hepático. Además estimula la diferenciación de los linfocitos B y favorece la síntesis de anticuerpos (Tabla 3) (10-12).

El PDGF es una proteína de 30.000 daltons producido principalmente por las plaquetas. Además de su acción osteoclástica, interviene en los procesos de neovascularización tanto fisiológicos (cicatrización) como patológicos (angiogénesis inflamatoria) (10, 13).

El INF- γ es producido por los linfocitos T activados; sus principales funciones son el estímulo de macrófagos y el antagonismo de la Il-4, producida también por los linfocitos T, con la cual comparte, sin embargo, propiedades inhibitoras a nivel óseo (Tabla 2) (8-10, 12).

El INF- γ , por otra parte, induce la expresión de proteínas HLA de clase II, teniendo acción sinérgica

Tabla 4. Citoquinas en el líquido sinovial reumatoideo.

Citoquina	Origen	Niveles	Concentración
PDGF	Plaqueta, macrófago	+ + + +	10-100 ng/mL
TGF β	Fibroblasto, macrófago Osteoblasto.	+ + +	10-50 ng/mL
Il-6	Macrófago, osteoblasto Cél. endotelial, etc.	+ + +	10-50 ng/mL
Il-8	Macrófago, fibroblastos	+ + +	10-20 ng/mL
TNF α	Macrófago, osteoblasto	+ +	100-1000 pg/mL
Il-1	Macrófago, osteoblasto Cél. endotelial, etc.	+	10-100 pg/mL
Il-2	Linfocito T	-	< 50 pg/mL
Il-4	Linfocito T	-	< 15 pg/mL
INF- γ	Linfocito T	-	< 50 pg/mL
TNF β	Linfocito T	-	< 50 pg/mL

con el TNF y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (12).

Citoquinas y formación ósea. Dos grupos pueden ser caracterizados. El primero corresponde a las citoquinas que pueden estimular la proliferación celular ósea pero que pueden inhibir la función del osteoblasto maduro; éstas son la Il-1, los TNF y el EGF, cuyo papel principal, sin embargo, es estimular la resorción. El segundo grupo son las citoquinas que pertenecen a la superfamilia del TGF- β , que incluyen el propio TGF- β , a los factores de crecimiento similares a la insulina (*Insuline-like growth factors-IGF-*) y las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). Estos tres grupos de citoquinas tienen similitudes en la secuencia de aminoácidos (por eso son consideradas como una superfamilia), y comparten funciones similares; en particular estimulan tanto a los precursores de los osteoblastos como a los osteoblastos maduros (8-10).

Los TGF- β 1,2 y 3 son un grupo de polipéptidos producidos por células mesenquimatosas, que comparten idénticos efectos biológicos. Se encuentran principalmente a nivel óseo, en donde

son producidos como propéptidos, unidos a pequeños proteoglicanos y activados por la acidificación del medio y por la plasmina (9).

Los IGF (IGF I e IGF II) son producidos por los osteoblastos; tienen similares acciones a nivel de la osteoformación; sin embargo, el IGF I es más potente que el IGF II a nivel del estímulo de la proliferación de osteoblastos y de la producción de colágeno (9, 10). La β 2-microglobulina, presente en la superficie de células nucleadas y unida de manera no covalente a la proteína HLA de clase primera, tiene a nivel óseo acciones similares a la de los IGF (9, 10, 12).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) corresponden a un grupo de proteínas de la matriz ósea con efectos osteoinductivos, estimulando la proliferación de los osteoblastos. Algunas de ellas pueden inhibir la acción de la fosfatasa alcalina (9, 10).

Prostaglandinas. La prostaglandina E2 (PGE2) aumenta la resorción ósea. Su efecto es debido a su acción en la ontogénesis de los osteoclastos. La PGE2 es producida por los osteoblastos en respuesta a la Il-1, el TNF- α y el IFN- γ ; y los efectos de estas citoquinas dependen en gran parte de las prostaglandinas. La producción de PGE2 puede ser aumentada por la PTH e inhibida por los glucocorticoides, los estrógenos y la testosterona. A su vez PGE2 activa la producción de IGF por los osteoblastos, *in vitro*. A altas dosis la PGE2 inhibe la formación de hueso tanto *in vitro* como *in vivo* (9).

Una estrecha interrelación existe entre el sistema endocrino y la regulación de citoquinas a nivel óseo (8-10). La producción de GM-CSF estaría estimulada por la PTH. La producción del TGF (3 estaría favorecida por las hormonas osteotrópicas {PTH, 1,25(OH)2D3} y por la Il-1, mientras la calcitonina inhibiría su síntesis. La PTH, la Il-1 y el TNF- α estimulan secreción de Il-6. La síntesis de los IGFs es favorecida por la PTH, la hormona del crecimiento, los estrógenos y los andrógenos (8, 10).

Osteoporosis asociada a la artritis reumatoidea

La AR se caracteriza por la inflamación persistente de las articulaciones diartrodiales y por la hiperplasia sinovial responsable de la destrucción

osteocartilaginosa. Es una enfermedad que compromete preferencialmente a la mujer joven en edad promedio de 40 años. Debido a la morbilidad elevada por el compromiso articular y extraarticular (riesgo alto de infecciones, compromiso pulmonar, cardíaco, vasculitis), la AR disminuye la esperanza de vida (-10 a 15 años). En promedio una paciente será artrítica por 30 años. Sin embargo, son los primeros cinco años en los que la enfermedad causará, en general, los principales estragos osteoarticulares. De la severidad clínica y biológica de los primeros años dependerá entonces el riesgo de las erosiones óseas, de la osteoporosis yuxtaarticular y de la osteoporosis generalizada (14).

Dos mecanismos inmunes, íntimamente relacionados, son incriminados en la patogénesis de la inflamación articular. En el primero, celular, intervienen la interacción entre los linfocitos T (LT), en particular LT-CD4+CD45+, y las células presentadoras de epitopes antigénicos (APC), presentes en la sinovial hiperplásica (pannus): macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos B, y portadoras en su superficie celular de proteínas HLA de clase II (DR) (15). El segundo mecanismo, humoral, consecuencia de la interacción LT-APC es la producción de citoquinas (Figura 5), que por su acción autocrina y paracrina son responsables de la actividad y cronicidad de la AR (p. ej. los niveles de la proteína C-reactiva son el reflejo de la producción de la Il-6) (7, 16).

Las principales citoquinas estudiadas en la AR se resumen en la Tabla 3 (7, 16, 17). La acción pleiotrópica y sinérgica de éstas hace que varias y no sólo una, jueguen un importante papel en la patogénesis de la AR, en donde existe una hiperproducción de citoquinas derivadas de macrófagos y fibroblastos, mientras que las secretadas por los LT no han sido detectadas en cantidades considerables. Este último hallazgo puede ser debido a una falta de activación de LT, a que la producción de citoquinas derivadas de éstos sea rápidamente consumida o a que existan mecanismos inhibidores de su producción. Aún no hay unanimidad sobre cuál de estos mecanismos es o son los responsables de este fenómeno.

Son pues las citoquinas estimuladoras de la resorción ósea y con efectos permisivos sobre la ontogénesis de osteoclastos, las responsables de la osteoporosis osteoclástica yuxtaarticular, y en gran parte de la osteoporosis generalizada de AR (Tablas 2 y 4). Otro factor, ampliamente estudiado e incriminado en la resorción osteoclástica de la AR es la PGE₂, mediador de algunas de las acciones de la Il-1 y del TNF- α (9). De otra parte, existen mecanismos reguladores como los inhibidores de citoquinas y citoquinas mismas que antagonizan la acción de otras. La acción estimuladora de la resorción ósea del TNF- α , la Il-1 y la Il-6 puede ser antagonizada por la acción de inhibidores naturales y aun por la acción reparadora del TGF- β , reguladora de la Il-9, o inhibidora de la Il-10 (Figura 5) (7, 18).

La osteoporosis generalizada es reconocida como una más de las complicaciones de la AR (14, 19, 20). Además de los factores de riesgo conocidos de osteoporosis (nutrición, alcohol, tabaco, etc.), la duración de la enfermedad y su severidad, la inmovilización y el tratamiento con corticoides contribuyen en la osteoporosis osteoclástica de la AR (Tabla 5) (19, 20).

Tanto la pérdida ósea yuxtaarticular, como la generalizada son más importantes durante los primeros años de la enfermedad (20, 21). La hiperproducción de citoquinas con actividad sobre la resorción osteoclástica, correlacionadas con la actividad de la AR, ha sido descrita anteriormente. Otro factor incriminado es la 1,25(OH)₂D₃, cuya producción por los macrófagos sinoviales ha sido demostrada en pacientes con AR (1). Por otra parte, la

inmovilización es otro de los principales factores que favorece la pérdida ósea generalizada en la AR. A pesar de que sus mecanismos exactos no hayan sido completamente elucidados, es claro que durante la inmovilización existe aumento de la resorción osteoclástica con tendencia a la hipercalcemia por hiperparatiroidismo secundario, por aumento en la 1,25(OH)₂D₃ y por disminución en la excreción de AMP cíclico urinario (6). Finalmente, la dosis total cumulativa de glucocorticoides más que la dosis cotidiana *per se*, favorece la osteoporosis en la AR (19, 20). Los glucocorticoides inhiben la absorción intestinal de calcio y estimulan su eliminación renal, siendo responsables de un hiperparatiroidismo secundario. Además inhiben la síntesis de

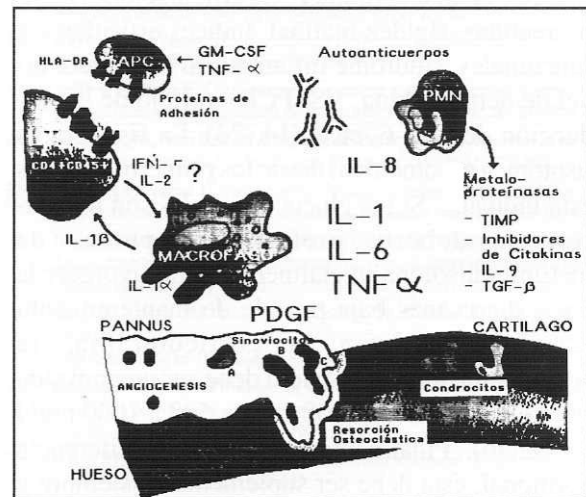


Figura 5. Fisiopatología de la artritis reumatoidea. Interacción de células presentadoras de antígeno (APC) con linfocitos T CD4⁺ CD45⁺, y la consecuente producción de citoquinas. La Il-8 es responsable de la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN) que serán a su vez responsables de la secreción de metaloproteinasas. La Il-1, la Il-6 y el TNF- α son las principales citoquinas proinflamatorias responsables de la actividad de la AR, de la osteoporosis osteoclástica yuxtaarticular y generalizada, así como de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. El PDGF interviene tanto en la osteoporosis como en la angiogénesis de la sinovial. Mecanismos reguladores son los inhibidores de metaloproteinasas (TIMP), los inhibidores de citoquinas y citoquinas reguladoras tales el TGF- β , que interviene en la cicatrización y neovascularización, la Il-9, que favorece la producción de hueso nuevo.

Tabla 5. Osteoporosis generalizada en artritis reumatoidea.

Factores de riesgo
Edad
Menopausia precoz (<45 años)
Tiempo de evolución de la AR
Severidad de la AR (Clínico/Biológica)
Inmovilización
Tratamientos asociados (glucocorticoides)

testosterona y de estrógenos. Todo lo cual estimula la resorción osteoclástica y disminuye la proliferación osteoblástica (6). No obstante, los factores que determinan la susceptibilidad individual a la pérdida ósea por los corticoides no han sido completamente definidos (20). El deflazacort, un nuevo derivado oxazolino de la prednisona, parecería influenciar menos la pérdida ósea con respecto a la prednisona (22): sin embargo, estudios a largo plazo y definitivos no han sido aún confirmados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La prevención de la osteoporosis en la AR requiere en primer lugar el tratamiento precoz y agresivo de la enfermedad de acuerdo con la severidad de la misma (número de articulaciones comprometidas, rigidez matinal, índices articulares y funcionales, síndrome inflamatorio biológico: nivel de hemoglobina, VS. PCR - reflejo de la producción de la Il-6, etc.) (14, 23). La fisioterapia (isotónica e isométrica) desde los primeros estadios está indicada. Si los glucocorticoides son necesarios se debería preferir los pulsos de metilprednisolona inicialmente, para favorecer la dosis diaria más baja posible de mantenimiento (24). Asociada a la corticoterapia, la suplementación vit. d/calcio debe ser preconizada (vit D2 o D3 800 a 1.200 UI/d y 500 a 1000 mg/d de calcio). Finalmente si existe una diferencia hormonal, ésta debe ser suplementada, siempre y cuando no existan contraindicaciones (25). Si existe menopausia, suplementación estrógeno natural/progestativo no androgénico; si hay deficiencia androgénica en hombres sustitución con testosterona -40 a 120 mg/d- (25, 26).

El tratamiento de la osteoporosis confirmada (con fracturas o riesgo de fractura, establecido por osteodensitometría) exige una sustitución hormonal si existe el riesgo postmenopáusico, asociada a una suplementación vitamínica d/calcio. Si no existe una insuficiencia hormonal o existen contraindicaciones para tratamiento hormonal, dadas las características de la osteoporosis osteoclástica y al alto remodelado de la AR, están indicados los agentes antiosteoclásticos: calcitonina o

bifosfonatos de última generación: por ejemplo: pamidronato, tiludronato (con menos riesgo de osteomalacia) asociados a un suplemento cálcico (27).

CONCLUSION

La osteoporosis, o la disminución del contenido mineral óseo, es el resultado de anomalías en el acoplamiento de las funciones, del osteoclasto y del osteoblasto. Estas están reguladas por hormonas sistémicas y factores locales o citoquinas, con acciones autocrinas y paracrinas. Las citoquinas incriminadas en la resorción son la Il-1, el TNF- α , el PDGF y el EGF, que actúan sobre el osteoclasto maduro. Lo son también la Il-6 y el M-CSF que actúan en la ontogénesis de los osteoclastos. Citoquinas responsables de la formación de hueso nuevo, son la superfamilia del TGF- β , que incluye al mismo TGF- β , los IGFs, y a las BMPs. La osteoporosis asociada a la AR, puede ser yuxtaarticular (reponsable de la desmineralización y de las erosiones óseas) y/o generalizada (responsable de fracturas óseas). En ambas existe una hiperproducción de citoquinas estimuladoras de la resorción ósea y con efectos permisivos sobre la ontogénesis de osteoclastos, correlacionada con la actividad de la enfermedad. En la osteoporosis generalizada intervienen también otros factores de osteoporosis (menopausia precoz, estilo de vida, factores nutricionales; la inmovilización y la dosis total acumulativa de glucocorticoides). Su tratamiento debe incluir en primer lugar el control de la enfermedad (tratamiento de fondo y fisioterapia), en segundo lugar la sustitución hormonal si es necesaria y finalmente la utilización de agentes antiosteoclásticos.

ABSTRACT

Bone remodeling is the physiological process which ensures renewal of the bone matrix. In areas of damaged or weak bone, osteoclast activation and action result in the resorption of a quantum of bone; this is followed by a reversal phase during which osteoclast activity ceases and osteoblasts are recruited to form new bone. This process is regulated by systemic hormones and

soluble factors, or cytokines, produced by the bone or hematopoietic cells. Interleukine (Il)-1, Il-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α), platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor and macrophage-colony stimulating factor stimulate osteoclast activity, whereas members of the transforming growth factor β family stimulate bone formation by osteoblasts. Low bone mass is a frequent abnormality in patients with rheumatoid arthritis. Both yuxta-articular bone loss and generalised bone loss are mediated by hyperproduction of proinflammatory cytokines stimulating osteoclast activity mainly Il-1 Il-6, TNF- α and PDGF. Other factors implicated in the generalized bone loss are reduced mobility and glucocorticoids. Treatment include the use of disease modifying antirheumatic drugs, rehabilitation, and antiresorptive agents.

AGRADECIMIENTOS

El autor quisiera manifestar su gratitud al Dr. Fernando Chalem y al Dr. Yesid Muñoz.

BIBLIOGRAFIA

1. **Peel N, Eastell R, Russell G.** Markers of bone and collagen breakdown in early inflammatory arthritis. *Balliere's Clin Rheum* 1992; **6**: 361-372.
2. **Martin TJ, Wah Ng K, Suda T.** Bone cell physiology. *Endocrinology Metabolism Clin NA* 1989; **18**: 833-858.
3. **Orcel Ph.** Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux: intérêt pratique dans l'ostéoporose. *Lettre Rhumatol* 1992 (**Hors Série**): 7-9.
4. **De Vernejoul MC.** Physiopathologie de l'Osteoporose. *Lettre Rhumatol* 1992 (**Hors Série**): 3-6.
5. **Benhamou CL, Harrewyn JM.** Explorations en Rhumatologie. París: Masson; 1992; 59-113.
6. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.** Kelseyville, CA: American Society for bone and mineral research; 1990.
7. **Miossec P.** Cytokine abnormalities in inflammatory arthritis. *Balliere's Clin Rheum* 1992; **6**: 373-393.
8. **MacDonald BR, Gowen M.** Cytokines and Bone. *Br J Rheumatol* 1992; **31**: 149-155.
9. **Marie PJ, De Vernejoul MC.** Local factors influencing bone remodeling. *Rev Rhum* 1993; **60**: 55-63.
10. **Canalis E, McCarty TL, Centrella.** The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinology Metabolism Clin Na* 1989; **18**: 903-918.
11. **Anaya JM.** Mesure de L'Interleukine-1 b par la methode Elisa dans la Polyarthrite Rhumatoide, la Chondrocalcinose et l'Arthrose. Tesis. Universidad Paris V, 1989.
12. **Claman HN.** The biology of the immune response. *JAMA* 1992; **268**: 2790-2796.
13. **Colville-Nash PR, Scott DL.** Angiogenesis and rheumatoid arthritis. Pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 919-925.
14. **Bellamy, N.** Prognosis in the rheumatic diseases. Londres: Kluwer Academic Publishers; 1991.
15. **Harris ED Jr.** Rheumatoid Arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1277-1289.
16. **Anaya JM, Chauvelot-Moachon L, Florentin I, et al.** Cytokines et proteines de la reaction inflammatoire dans le liquide articulaire. *Rev Rhum* 1990; **57**: 725.
17. **Firestein GS.** Mechanisms of tissue destruction and cellular activation in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; **4**: 348-354.
18. **Dayer JM, Fenner H.** The role of cytokines and their inhibitors in arthritis. *Balliere's Clin Rheum* 1992; **6**: 485-516.
19. **Joffe I, Epstein S.** Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Sem Arthritis Rheum* 1991; **20**: 256-272.
20. **Laan RFJM, Van Riel PLCM, van de Putte LBA.** Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 826-832.
21. **Fuchs HA, Pincus T.** Radiographic damage in rheumatoid arthritis: Description by nonlinear models (Editorial). *J Rheumatol* 1992; **19**: 1655-1658.
22. **Gray RES, Doherty SM, Galloway J, Coynton L, De Broe M, Kanis JA.** A double-blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum* 1991; **34**: 287-295.
23. **Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP.** Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open long term study of 191 cases. *J Rheumatol* 1991; **18**: 1323-1327.
24. **Laussadi S, Bauer-Vinassac D, Galimard E, Menkes CJ.** Effect of corticosteroid therapy on bone mineral content (BMC) in rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 1991; **34**: S127.
25. **Riggs BL, Melton III LJ.** The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; **327**: 620-627.
26. **Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S.** Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; **34**: 1-5.
27. **Burckhardt P.** Treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1992; **4**: 402-409.