

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

2023

# Valoración del metabolismo óseo en pacientes con artritis reumatoide y polimialgia reumática de inicio en el anciano

Anahy María Brandy García

Directoras:

- Laia Gifré Sala
- Mónica Gumá Uriel

Tutor:

- Jordi Tor Aguilera



***“ Incluso la persona más pequeña puede cambiar el curso del futuro “***  
***(Galadriel. El señor de los anillos)***

## Agradecimientos

En primer lugar, a mi familia, mi madre y mi hermano, por estar conmigo todos estos años, en los buenos y en los no tan buenos momentos; siempre formando el mejor equipo. A Giuli la más especial de todas por estudiar conmigo tantas horas, que le han convalidado la carrera de medicina, y por ser mi mejor mejor amiga.

A Adrián por acompañarme en cada aventura, y darme siempre fuerzas para continuar.

A esa familia que uno no elige pero que está en ocasiones más presente que los de la propia sangre. Cristina mi mitad, no hay una sin la otra, por muy lejos que estemos o lo difícil que sea cuadrar llamadas, acudes antes de que se te llame.

A Águeda mi hermana aragonesa, empezamos siendo compañeras de despacho y acabamos siendo familia. Muchas gracias por ayudarme tanto profesional como personalmente, no me puedo imaginar un planeta tierra sin ti. Eres muy especial.

A Olivé por darme la oportunidad de formar parte de un gran equipo y encender la llama de la investigación.

A Melania, mi gemela de camisas, de ti he aprendido mucho a nivel profesional y humano, y si no fuera por tus abuelos no existiría este trabajo.

A Rosa, la magnífica enfermera y mama catalana, y a David y Edu, los técnicos del densitómetro, gracias por escucharme durante horas y captar pacientes como si fuera vuestro el proyecto.

A todo el equipo de Reuma Can Ruti: Susana, Lourdes, María, Anne y los resis que ahora ya se han hecho mayores, sois un equipo excepcional, aunque he estado poco tiempo con vosotros, me habéis ayudado a ser mejor reumatóloga, y me habéis hecho sentir una más.

Especialmente mi directora, Laia, que aceptó con mucha ilusión dirigir este proyecto, y aunque con un covid por el medio y la distancia, siempre ha mantenido la ilusión y energía positiva tan contagiosa. Pau gracias por acompañarnos en las sesiones de estadística por facetime.

Mi otra directora, Mónica Gumà por la pasión con la que realizas tu trabajo, eres una todo terreno y consigues mantener mi mente y agenda llena de nuevas ideas (Lema 24/7).



## **Abreviaturas**

Algunas abreviaturas se usarán en su forma inglesa dado que no existe una versión en castellano aceptada internacionalmente.

**25-OH** 25-hidroxivitamina D

**ACPA** Anticuerpos antipéptidos citrulinados

**ACR** American College of Rheumatology

**AINE** Antiinflamatorio no esteroideo

**ALT** Alanina-aminotransferasa

**ANA** Anticuerpos antinucleares

**AR** Artritis reumatoide

**EORA** Artritis reumatoide de inicio en el anciano

**AST** Aspartato-aminotransferasa

**CDAI** Clinical disease activity index

**CK** Creatiniquinasas

**DAS** Disease activity score

**DM** Diabetes mellitus

**DMO** Densidad mineral ósea

**DXA** Dual X-ray absorptiometry

**ENA** Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo

**EULAR** European League Against Rheumatism

**EVA** Escala visual analógica

**FAME** Fármacos modificadores de la enfermedad

**FR** Factor reumatoide

**GGT** Gamma-glutamilttransferasa

**HAQ** Health Assessment Questionnaire

**HbA1c** Hemoglobina glicosilada

**IFP** Interfalángicas proximales

**IL-6** Interleucina 6

**IMC** Índice de masa corporal

**LDH** Lactato deshidrogenasa

**NAD** Número de articulaciones tumefactas

**NAT** Número de articulaciones dolorosas

**OMERACT** Outcome measures in rheumatology

**PCR** Proteína C reactiva

**PET** Tomografía por emisión de positrones

**PMR** Polimialgia reumática

**PRO** Patient reported outcomes

**RM** Resonancia magnética

**SDAI** Simplified disease activity index

**T2T** Treat to target

**TC** Tomografía computarizada

**TNF- $\alpha$**  Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**VSG** Velocidad de sedimentación globular

## ÍNDICE

RESUMEN.....	11
ABSTRACT.....	12
I.INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL ANCIANO.....	17
1.1. Artritis reumatoide.....	17
1.2. Polimialgia reumática.....	19
1.3. Diferencias entre EORA y PMR.....	21
1.2. METABOLISMO ÓSEO.....	23
1.2.1. <u>Osteoporosis: concepto, diagnóstico y factores de riesgo</u> .....	23
1.2.1.1. Osteoporosis.....	23
1.2.1.2. Factores de riesgo de osteoporosis.....	24
1.2.1.3. Diagnóstico de osteoporosis.....	25
1.2.1.4. Fracturas por fragilidad.....	30
1.2.1.5. Tratamiento antiosteoporótico.....	31
1.2.1.6. Unidades FLS ( <i>fracture liaison service</i> ).....	33
1.2.2. <u>El remodelado óseo</u> .....	35
1.2.2.1. Fases del remodelado óseo.....	35
1.2.2.2. Las células óseas implicadas en el remodelado óseo.....	38
1.2.2.3. Regulación del remodelado óseo.....	40
1.2.2.4. Marcadores del remodelado óseo.....	42
1.2.2.4.1. <u>Marcadores de formación</u> .....	42
1.2.2.4.2. <u>Marcadores de resorción</u> .....	43
1.2.2.4.3. <u>Vías de señalización</u> .....	44
1.2.2.4.4. <u>Mediadores del remodelado óseo</u> .....	46
1.3. CONCEPTO DE OSTEOINMUNOLOGIA.....	47

<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>50</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>52</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>55</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO BASAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.....</b>	<b>69</b>
<b>5.2. EORA BASAL.....</b>	<b>71</b>
5.2.1. Características clínicas.....	71
5.2.2. Índices de actividad.....	71
5.2.3. Factores de riesgo osteoporosis.....	72
5.2.4. Datos analíticos.....	72
5.2.5. Datos densitométricos.....	73
5.2.6. Mediadores del metabolismo óseo.....	74
5.2.7. Asociación mediadores del remodelado óseo, mediadores de inflamación y DMO.....	75
<b>5.3. EORA SEGUIMIENTO.....</b>	<b>77</b>
5.3.1. Evolución clínica.....	77
5.3.2. Evolución analítica.....	77
5.3.3. Evolución de los mediadores del metabolismo óseo.....	79
5.3.4. Evolución de la DMO.....	80
5.3.5. Diferencias en función de la presencia de osteoporosis densitométrico.....	84
<b>5.4 CONCLUSIONES ANÁLISIS EORA.....</b>	<b>87</b>
<b>5.5. POLIMIALGIA REUMÁTICA.....</b>	<b>89</b>
5.5.1. Características basales.....	89
5.5.2. Datos analíticos basales.....	91

5.5.3. Datos densitométricos.....	92
5.5.4. Mediadores de remodelado óseo basal y evolución.....	92
5.5.5. Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO.....	93
5.6. POLIMIALGIA REUMÁTICA EVOLUCIÓN A LOS 12 MESES.....	95
5.6.1 Evolución clínica y analítica.....	95
5.6.2 Evolución de los mediadores de metabolismo óseo.....	95
5.6.3. Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO.....	96
5.7. CONCLUSIONES ANÁLISIS POLIMIALGIA REUMÁTICA.....	97
5.8. COMPARACIÓN EORA Y PMR.....	99
5.8.1. Comparación de los datos clínicos.....	99
5.8.2. Comparación de los datos analíticos basales.....	100
5.8.3. Comparación de los mediadores de remodelado óseo.....	101
5.8.4. Comparación de los datos densitométricos.....	103
5.8.5. Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO en ambos grupos.....	104
5.9. CONCLUSIONES COMPARACIÓN EORA Y PMR.....	106
6. DISCUSIÓN.....	109
6.1. LIMITACIONES.....	124
7. CONCLUSIONES.....	126
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	129
9. BIBLIOGRAFIA.....	132



## RESUMEN

La artritis reumatoide de inicio tardío y la polimialgia reumática son patologías prevalentes entre la población por encima de los 60 años, población cada vez más numerosa. Sabemos que ambas patologías pueden confundirse desde el punto de vista clínico y ambas presentan un aumento del riesgo de osteoporosis y deterioro del hueso, pero son diferentes desde el punto de vista etiopatogénico.

En esta tesis, se presenta el estudio del metabolismo óseo en ambas patologías, analizando especialmente el comportamiento de los mediadores de remodelo óseo. La tesis incluye una revisión de la literatura sobre el comportamiento de los mediadores de remodelado óseo en pacientes con artritis reumatoide de inicio en la edad joven, marcando las diferencias con la población anciana. La investigación de la tesis incluye tanto la parte clínica de ambas patologías, como el estudio analítico del metabolismo óseo y la calidad ósea mediante densitometría y la medición del *trabecular bone score*; comparado todo ello con un grupo control sano.

Alguno de los resultados puede llegar a tener implicación clínica, parece que sCTX puede ser un predictor de osteoporosis en los pacientes con artritis reumatoide de inicio en el anciano.

Este es el primer estudio que se realiza sobre el comportamiento de los mediadores de remodelado óseo en población anciana con artritis reumatoide y polimialgia reumática, ayudándonos a entender la fisiopatología de ambas enfermedades y sus posibles efectos a nivel del hueso.

## ABSTRACT

Late-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica are prevalent pathologies among the population over 60 years of age, a population that is becoming increasingly numerous. We know that both pathologies can be confused from the clinical point of view and both present an increased risk of osteoporosis and bone deterioration, but they are different from the etiopathogenic point of view.

In this thesis, the study of bone metabolism in both pathologies is presented, analyzing especially the behavior of bone remodeling mediators. The thesis includes a review of the literature on the behavior of bone remodeling mediators in patients with rheumatoid arthritis of young age onset, marking the differences with the elderly population. The thesis research includes both the clinical part of both pathologies and the analytical study of bone metabolism and bone quality by densitometry and the measurement of the *trabecular bone score*, compared with a healthy control group.

Some of the results may have clinical implications; it seems that sCTX may be a predictor of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis of onset in the elderly.

This is the first study on the behavior of bone remodeling mediators in the elderly population with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica, helping us to understand the pathophysiology of both diseases and their possible effects at bone level.



# **1.INTRODUCCIÓN**



**1.1. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL ANCIANO.**

**1.1.1. Artritis reumatoide**

**1.1.2. Polimialgia reumática**

**1.1.3. Diferencias entre EORA y PMR**

## 1.1. ENFERMEDADES INFLAMATORIAS EN EL ANCIANO

Las enfermedades reumáticas se manifiestan de forma diferente en los pacientes mayores, en parte por los cambios metabólicos y del sistema inmune que se producen en la senectud. En los últimos años se ha descrito que las enfermedades autoinmunes, que típicamente predominan en la juventud, afectan cada vez a un número mayor de ancianos <sup>(1)</sup>. La artritis reumatoide (AR) y la polimialgia reumática (PMR) son dos de las patologías articulares inflamatorias más frecuentes en este grupo de edad, y en ocasiones similares entre sí en su forma de presentación.

### 1.1.1 Artritis reumatoide

La **AR** es una enfermedad autoinmune crónica de causa desconocida y carácter multisistémico caracterizada por el desarrollo de una sinovitis destructiva. Puede afectar a todas las articulaciones diartrodiales, pero predomina en las pequeñas articulaciones de manos y pies, con tendencia a la simetría. Los **criterios diagnósticos** se resumen en la [tabla 1](#). Puede iniciarse en todas las edades, siendo lo más frecuente entre los 30 y los 50 años, si bien la media de edad al inicio ha aumentado hasta 10 años en las últimas décadas, según datos de la población española <sup>(2)</sup>.

La **artritis reumatoide de inicio en la tercera edad** (*Elderly Onset of Rheumatoid Arthritis*, EORA) representa un tercio de los pacientes con AR y se define como la que comienza por encima de los 60 años. El número de personas que desarrollarán EORA está aumentando junto con la esperanza de vida observada en los países desarrollados <sup>(2)</sup>.

Las **diferencias en la patogénesis entre la EORA y la AR de inicio en el adulto joven** no se conocen exactamente, pero se cree que los cambios inmunológicos y metabólicos que se producen en la población geriátrica podrían estar implicados. Con esto, surge el concepto de **inmunosenectud**, que es un estado fisiológico que se caracteriza por una reducción de la proliferación de células T, una respuesta disminuida de anticuerpos a las vacunas, la elevación de citocinas proinflamatorias y el aumento de la reacción a autoantígenos por cambios en la inmunotolerancia por involución tímica <sup>(3)</sup>.

	Puntuación
<b>A. Afectación Articular</b>	
1 articulación grande afecta	1
2-10 articulaciones grandes afectas	2
1-3 articulaciones pequeñas afectas	3
4-10 articulaciones pequeñas afectas	4
>10 articulaciones pequeñas afectas	5
<b>B. Inmunología</b>	
FR negativo y ACPA negativo	0
Títulos bajos de FR o ACPA	2
Títulos elevados de FR o ACPA	3
<b>C. Reactantes de fase aguda</b>	
VSG y PCR normal	0
VSG o PCR elevadas	1
<b>D. Duración síntomas</b>	
<6 semanas	0
>6 semanas	1

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de AR del ACR/EULAR 2010.** Estos criterios sólo se podrán aplicar a pacientes que tengan al menos una articulación con sinovitis, y que ésta no sea explicada por otra enfermedad. Para clasificar como AR se deben de sumar 6 o más puntos <sup>(4)</sup>.

Hay características que **diferencian la EORA de la AR de inicio joven**. La proporción mujeres/hombres en EORA está reducida a 2:1 con respecto a la de inicio temprano que es 4:1. En la EORA la afectación de las articulaciones grandes (especialmente los hombros) es particularmente frecuente al inicio de la enfermedad, por lo que puede parecerse a la PMR en el momento del diagnóstico. Otra característica clínica descrita en EORA es un inicio de los síntomas más agudo y explosivo con un mayor síndrome constitucional, rigidez, más presencia de anemia, mayores índices de actividad al inicio y un mayor deterioro del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) que en la AR de inicio joven <sup>(5)</sup>. Por otro lado, los reactantes de fase aguda (RFA), velocidad de sedimentación (VSG) y proteína C reactiva (PCR) son habitualmente superiores en los pacientes ancianos, siendo además más frecuentes las formas seronegativas. Así, se ha descrito que la presencia de factor reumatoide (FR) o anticuerpos anti-citrulinados (ACPA) positivos en pacientes con EORA es menor que en AR de inicio joven (50% y 60%, respectivamente). Y además los pacientes con EORA presentan formas de AR más agresivas (aquellas AR más sintomáticas, mayores niveles de RFA, más erosiones y con más manifestaciones extraarticulares)<sup>(1)</sup>.

La prevalencia de manifestaciones extraarticulares en el paciente anciano es controvertida. Parece que los pacientes con EORA presentan menos manifestaciones extraarticulares que la AR de inicio en el adulto joven, exceptuando el síndrome de Sjögren secundario, aunque también hay datos contradictorios <sup>(1)</sup>. En cuanto al daño radiológico, la evidencia científica también es controvertida. La mayoría de los estudios describen una

presencia de erosiones similar entre ambos grupos de AR (anciano vs joven), aunque también existen datos que indican lo contrario <sup>(6)</sup>.

En cuanto al **pronóstico**, si bien no existen datos suficientes, parece que es peor en EORA que en la población joven. *Kram et al.* analizaron la cohorte ESPOIR (*Étude et suivi des polyarthrites indifférenciées récentes*), una cohorte multicéntrica de 14 hospitales franceses que recoge pacientes con diagnóstico reciente de AR con edades entre los 18 y los 70 años, dividiendo a estos en 3 franjas de edad (menor de 45 años, entre 45-60 años y mayor de 60 años); se reclutaron 681 pacientes con 3 años de evolución, y observaron que el grupo con EORA tenía mayor progresión radiográfica, menores tasas de remisión y un peor índice HAQ <sup>(7)</sup>. Por otro lado, la mortalidad, parece estar aumentada en las formas seropositivas frente a la población sana, mientras que en las formas seronegativas este hecho no se ha demostrado <sup>(5)</sup>.

El **tratamiento de la AR** se ha modificado en las últimas décadas, se busca un diagnóstico precoz, inicio rápido de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y estrategias dirigidas a conseguir un objetivo terapéutico (T2T, del inglés *treat to target*) <sup>(8)</sup>, dejando en un segundo plano el tratamiento con corticoides (GC), estando estos recomendados en las fases de transición terapéutica o como manejo de la fase aguda <sup>(9)</sup>. A pesar de esto, la edad al inicio de la AR condiciona la elección del tratamiento, en general, la mayoría de los estudios coinciden en que los pacientes ancianos reciben tratamientos de manera menos intensa que los pacientes jóvenes <sup>(10)</sup>. Varios estudios demuestran que los pacientes con EORA reciben con menor frecuencia FAME sintéticos o fármacos biológicos, y que además reciben dosis menores de metotrexato, pero sí una dosis mayor de GC, y además usados habitualmente en monoterapia <sup>(11)(12)</sup>.

### 1.1.2. Polimialgia reumática

Por otro lado, la **PMR** es una enfermedad inflamatoria frecuente y exclusiva de la población anciana. La mayor incidencia se produce en mayores de 65 años, especialmente entre los 75 y 80 años (13). Aunque la PMR es de 2 a 3 veces más frecuente en mujeres, la incidencia aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos <sup>(14)</sup>.

Así, **clínicamente** se presenta en individuos mayores de 50 años con un cuadro de dolor y rigidez matutina, de inicio generalmente agudo, que afecta a las cinturas escapular y pelviana <sup>(15)</sup>. La duración de la rigidez es característicamente superior a 30 minutos. La mayoría de los pacientes refieren dolor y rigidez en ambos brazos, cuello, cintura pelviana y muslos; siendo lo más frecuente la clínica en cintura escapular (50-90%). Se trata de un dolor de curso inflamatorio, que persiste en reposo y que llega a interferir con el descanso nocturno. Los movimientos activos agravan el cuadro hasta tal punto que frecuentemente limitan actividades cotidianas <sup>(16)</sup>. Típicamente los pacientes con PMR presentan elevación

de RFA: VSG y PCR <sup>(17)(18)</sup>. Otras alteraciones que se pueden observar en la analítica son la presencia de anemia, trombocitosis e hipoalbuminemia<sup>(19)</sup>. El ACPA, FR, ANA (anticuerpos antinucleares) y ANCA (anticuerpos anticitoplasma) son generalmente negativos <sup>(18)</sup>.

Dado que se trata de una enfermedad sin un marcador diagnóstico específico, seguida por varios especialistas y cuyo diagnóstico en ocasiones es incierto, existe una gran variabilidad en su manejo en la práctica clínica. Por esto, en 2012 se proponen los **criterios ACR/EULAR** para intentar unificar el diagnóstico (Tabla 2)<sup>(20)(21)</sup>. Los hallazgos ecográficos no son imprescindibles, pero aumentan la especificidad de los criterios y son especialmente útiles en la diferenciación de la patología mecánica del hombro.

	Puntuación sin ecografía (0-6)	Puntuación con ecografía (0-8)
i. Rigidez matutina > 45 minutos	2	2
ii. Dolor/limitación de la movilidad de cadera de reciente aparición	1	1
iii. FR o ACPA negativos	2	2
iv. Ausencia de afectación articular a otros niveles	1	1
v. Bursitis subdeltoidea y/o tenosinovitis bicipital y/o sinovitis glenohumeral unilateral + bursitis trocantérea y/o sinovitis coxofemoral unilateral.	-	1
vi. Bursitis subdeltoidea, tenosinovitis bicipital o sinovitis glenohumeral bilateral	-	1

**Tabla 2. Criterios de clasificación de PMR ACR/EULAR 2012.** Estos criterios son aplicables a mayores de 50 años, con omalgia bilateral de reciente instauración (menos de 12 semanas), con una VSG o PCR elevada y exclusión de otras patologías. Se considera PMR en caso de puntuación mayor o igual a 5 en el algoritmo sin ecografía (S 68%, E 78%) o mayor o igual a 4 en el algoritmo con ecografía (S 66%, E 81%)<sup>(21)</sup>.

A diferencia de los pacientes con AR, los GC son el **tratamiento** de elección en la PMR, se debería realizar en monoterapia y se recomienda que la dosis sea diaria y matutina. Esta posología se adecua el ritmo circadiano del cortisol, aunque está basada en recomendaciones de expertos y no en resultados de estudios controlados <sup>(22)</sup>. EULAR/ACR recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de prednisona entre 12.5 y 25 mg al día <sup>(23)</sup> <sup>(24)</sup>. El tratamiento se prolonga habitualmente entre 2 y 3 años, en los que se va realizando una bajada progresiva<sup>(25)</sup>. La mayoría de los pacientes responden bien a GC en monoterapia, pero en aquellos pacientes refractarios al tratamiento con GC, en los que no se consigue bajar la dosis de estos o en los que por efectos secundarios están contraindicados se emplean inmunosupresores convencionales, como por ejemplo el metotrexato <sup>(26)</sup>.

### 1.1.3. Diferencias entre EORA y PMR

En ocasiones, es difícil diferenciar entre la PMR y la EORA. Esta dificultad radica en que hasta el 35% de las EORA son seronegativas y su forma de presentación más frecuente es la clínica pseudo-polimialgica en cinturas<sup>(27)(28)</sup>; haciendo que hasta el 20% de las EORA inicialmente se diagnostican de PMR, ya que su forma de presentación clínica inicial afecta la cintura escapular<sup>(29)(30)(31)</sup>. Incluso hay autores que sugieren que la PMR y la AR del anciano seronegativa podrían ser la misma entidad<sup>(32)</sup>. Sin embargo, diversos estudios señalan aspectos inmunológicos, de imagen y de laboratorio que pueden ayudar a diferenciar estas dos enfermedades<sup>(33)(31)</sup>. En pacientes con PMR se ha descrito un mayor aumento de la IL-6 y una respuesta más rápida a los GC<sup>(34)</sup>. Las principales diferencias entre PMR y EORA se resumen en la [Tabla 3](#).

Características	EORA	PMR
<b>Epidemiología</b>		
- Incidencia	100/10 <sup>5</sup> habitantes	20/10 <sup>5</sup> habitantes
- Ratio mujer/hombre	2/1	3/1
- Epítopo compartido	Más significativo	Menos significativo
<b>Manifestaciones clínicas</b>		
- Cintura escapular	+	+++
- Cintura pélvica	+/-	++
- Sinovitis periférica	100%	25%
- Síndrome compartimental	+	++
<b>Hallazgos de laboratorio</b>		
- FR	++	+/-
- ACPA	++	-
- VSG y PCR elevada	+	++
- IL-6 elevada	+	++
<b>Pruebas de imagen</b>		
- Ecografía/RM	Afectación articular. Sinovitis	Afectación extraarticular
- PET	Menos entesitis	Más entesitis
<b>Tratamiento</b>		
- Corticoides	Sí	Sí
- FAME	Frecuente	Poco frecuente
<b>Pronóstico</b>	Variable	Benigno
<b>Funcionalidad (HAQ)</b>	Mayor deterioro	Menor deterioro

**Tabla 3.** Principales diferencias entre PMR y EORA<sup>(29)(31)(32)</sup>

## **1.2. METABOLISMO ÓSEO**

### **1.2.1. Osteoporosis: concepto, diagnóstico y factores de riesgo**

#### **1.2.1.1. Osteoporosis**

#### **1.2.1.2 Factores de riesgo de osteoporosis**

#### **1.2.1.3. Diagnóstico de osteoporosis**

#### **1.2.1.4. Fracturas por fragilidad.**

#### **1.2.1.5. Tratamiento antiosteoporótico.**

#### **1.2.1.6. Unidades FLS (*fracture liaison service*)**

### **1.2.2. El remodelado óseo**

#### **1.2.2.1. Fases del remodelado óseo**

#### **1.2.2.2. Las células óseas implicadas en el remodelado óseo**

#### **1.2.2.3. Regulación del remodelado óseo**

#### **1.2.2.4. Marcadores del remodelado óseo**

##### **1.2.2.4.1. Marcadores de formación**

##### **1.2.2.4.2. Marcadores de resorción**

##### **1.2.2.4.3. Vías de señalización**

##### **1.2.2.4.4. Mediadores del remodelado óseo**

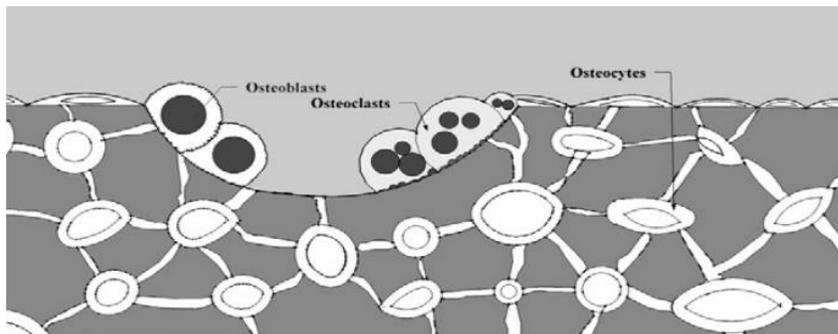
## 1.2.METABOLISMO ÓSEO

### 1.2.1. Osteoporosis: concepto, diagnóstico y factores de riesgo

#### 1.2.1.1. Osteoporosis

La **osteoporosis** se define como un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la masa ósea asociada a una alteración de la microarquitectura, lo que conlleva a una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad <sup>(35)</sup>. La osteoporosis es una enfermedad prevalente en nuestra población y generalmente asociada a la edad y sexo del individuo. Se ha estimado una prevalencia en mujeres españolas de edad superior a 50 años del 26 al 32% y que asciende al 49% en mujeres >75 años; y en los varones la prevalencia es menor, alcanzando el 6.1% a los 50 años y el 10.1% a partir de los 75 años <sup>(36)</sup>.

En cuanto a la **fisiopatología**, que más adelante explicaremos con más detalle, la osteoporosis es el resultado de un desequilibrio en el remodelado óseo, en cuya regulación intervienen factores locales y sistémicos. Así, en el alto recambio óseo hay un aumento de la frecuencia de activación de las unidades de remodelado, junto con un mayor número y profundidad de las superficies erosionadas y un adelgazamiento de las trabéculas. En este desequilibrio del remodelo óseo participan varias vías de señalización que regulan células efectoras de la formación y resorción ósea, los osteoblastos y los osteoclastos, respectivamente. Es importante recordar que hay un acoplamiento entre estas células, de forma que los osteoclastos modulan los osteoblastos y viceversa <sup>(37)(38)</sup>. [Figura 1.](#)



**Figura 1. Fisiopatología de la osteoporosis:** Los osteoclastos eliminan hueso. Una vez completada la resorción, los osteoblastos depositan capas de matriz colágena ósea que luego se mineraliza. Algunos osteoblastos se incorporan a la matriz ósea formando osteocitos que están ampliamente conectados con la superficie del hueso y entre sí mediante procesos citoplasmáticos que discurren por canalículos <sup>(39)</sup>.

### 1.2.1.2 Factores de riesgo de osteoporosis

En la [Tabla 4](#) se describen los principales **factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis**. Es importante destacar que aproximadamente en el 50% de los varones con osteoporosis hay un proceso asociado, siendo los más frecuentes la ingesta crónica de alcohol, el hipogonadismo y el tratamiento con glucocorticoides <sup>(40)</sup>.

<p><b>1. Factores claramente asociados a osteoporosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipogonadismo</li><li>• Menopausia precoz, amenorrea</li><li>• Anorexia nerviosa</li><li>• Malabsorción</li><li>• Artritis reumatoide</li><li>• Diabetes (particularmente tipo 1)</li><li>• Inmovilización</li><li>• Enfermedad de Cushing</li><li>• Fármacos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Glucocorticoides</li><li>- Inhibidores de la aromatasa</li><li>- Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas</li></ul></li></ul> <p><b>2. Otros factores de menor consistencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperparatiroidismo. Hipertiroidismo.</li><li>• Déficit de calcio</li><li>• Déficit de vitamina D</li><li>• Fármacos y tóxicos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina</li><li>- Inhibidores de la bomba de protones</li><li>- Anticonvulsivantes</li><li>- Antirretrovirales</li><li>- Alcohol, tabaco</li></ul></li></ul>
--

**Tabla 4. Enfermedades y tratamientos que constituyen factores de riesgo de osteoporosis <sup>(40)</sup>.**

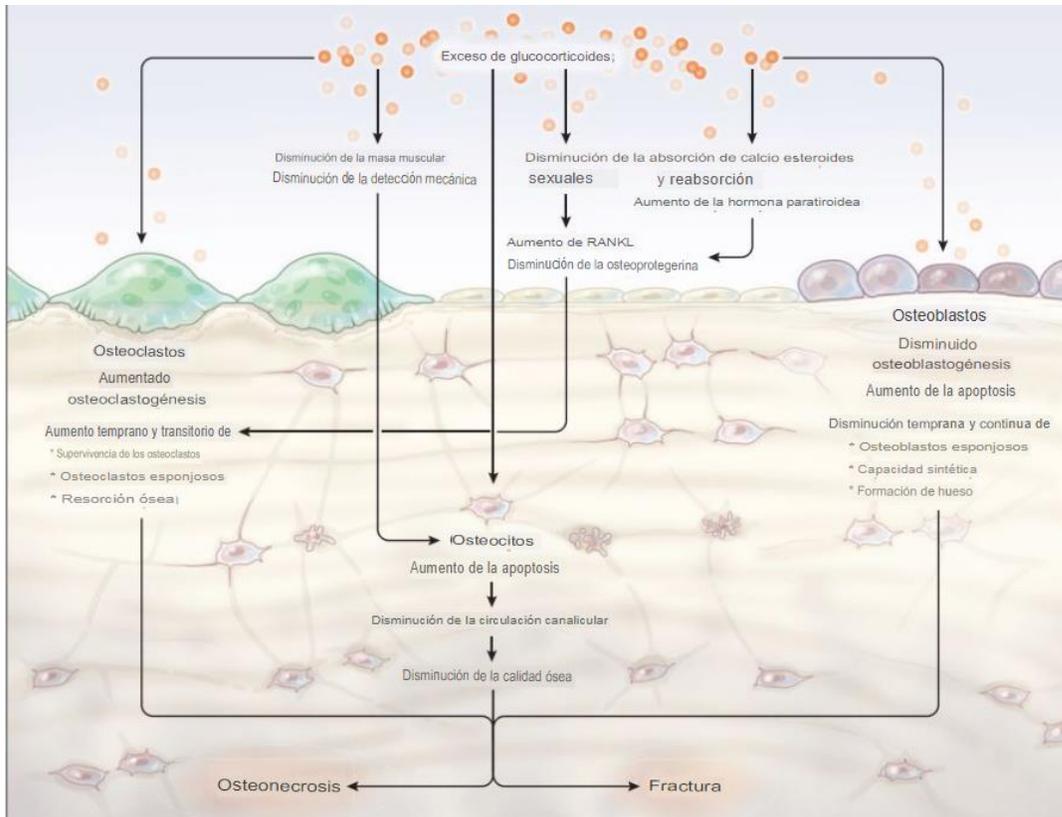
Sin embargo, no sólo la edad y el sexo son **factores de riesgo** para el desarrollo de la **osteoporosis**, debemos tener en cuenta también las propias patologías inflamatorias, de hecho, la osteoporosis es una de las principales comorbilidades que se asocian con la **AR** <sup>(41)</sup>, e incluso ha sido incluida en la valoración del riesgo de fractura de la herramienta FRAX (ver apartado 2.a.3). Pero es importante destacar el efecto del tratamiento con GC sobre el hueso que se han demostrado que ejercen efectos directos e indirectos sobre el remodelado óseo <sup>(42)</sup> ([Figura 2](#)).

Los **GC** aumentan principalmente la resorción ósea durante la fase inicial (el primer año de tratamiento) al potenciar la diferenciación y maduración de los osteoclastos, también inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de los osteoblastos y los osteocitos, lo que provoca una disminución de la formación ósea durante su uso a largo plazo. Varios efectos indirectos en el metabolismo óseo, como la supresión de la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 o de la hormona del crecimiento, están implicados en la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides <sup>(43)</sup>.

En la **osteoporosis inducida por corticoides** hay unos aspectos básicos a considerar: el riesgo de fracturas ocurre desde el inicio del tratamiento, el riesgo existe incluso cuando se administra a dosis bajas y es parcialmente independiente de la DMO basal . En estos casos, el TBS podría ser de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas <sup>(42)</sup>.

### **1.2.1.3 Diagnóstico de osteoporosis**

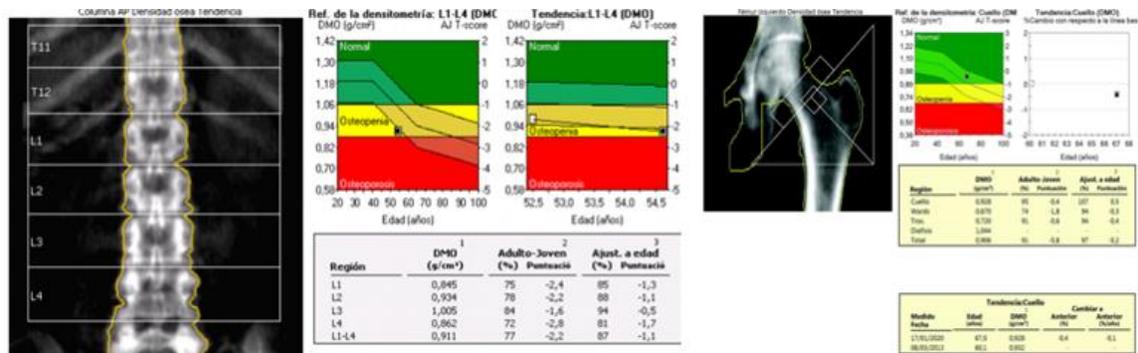
El diagnóstico se establece habitualmente mediante la realización de una densitometría o absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA), que cuantifica la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal (DMO) <sup>(44)</sup> . Los resultados se expresan en términos de índice T (o T-score), o número de desviaciones estándar (DE) en que el valor de DMO difiere del de la población adulta joven (20-29 años) normal. La OMS ha establecido que el diagnóstico de osteoporosis se realice cuando la DMO sea inferior o igual a -2.5 DE, en individuos de más de 50 años ([Tabla 5](#)) <sup>(45)</sup> ([Figura 3](#)). Además, la DMO es considerada un importante factor de riesgo para desarrollar fractura osteoporótica, junto con la edad avanzada o el antecedente de fractura previa <sup>(46)</sup>. Además, cada descenso de 1 DE en la DMO aumenta el riesgo de desarrollar fractura por fragilidad <sup>(44)</sup>.



**Figura 2. Mecanismos de la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides.** Las cantidades excesivas de glucocorticoides sistémicos provocan efectos adversos clínicamente significativos en el sistema musculoesquelético al inducir una remodelación ósea inapropiada a través de mecanismos directos e indirectos y una atrofia muscular que contribuye a la osteoporosis y a las fracturas. La pérdida ósea temprana está impulsada por los cambios en los niveles de estrógenos y de la hormona paratiroidea que estimulan la osteoclastogénesis inducida por el receptor activador del ligando del factor nuclear- $\kappa$ B (RANKL). La apoptosis de osteocitos y osteoblastos impide la mecano-sensibilidad efectiva y la formación de hueso nuevo. Extraído de Buckley L et al. <sup>(42)</sup>

Diagnóstico	Categorías densitométricas
Normal	Escala T $\geq$ -1 DE
Osteopenia o baja densidad mineral ósea	Escala T entre -1 y -2.49 DE
Osteoporosis	Escala T $\leq$ -2.5 DE
Osteoporosis grave	Escala T $\leq$ -2.5 DE con fractura fragilidad

**Tabla 5. Categorías densitométricos basadas en los criterios OMS. Adaptado del consenso de la OMS <sup>(47)</sup>**



**Figura 3.** Representación gráfica del análisis de densidad mineral ósea en región cuello del fémur mediante Lunar DPX.

Sin embargo, un grupo de expertos de varias sociedades científicas relacionadas con la patología metabólica ósea propusieron una nueva clasificación diagnóstica de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones mayores de 50 años <sup>(48)</sup>. Así, los nuevos criterios de osteoporosis (definidos en 2014) no solo valoran la presencia de osteoporosis densitométrica, sino que además incluyen la presencia de fracturas por fragilidad y los factores de riesgo de fractura (medidos por la herramienta FRAX). Así, los criterios diagnósticos propuestos incluirían:

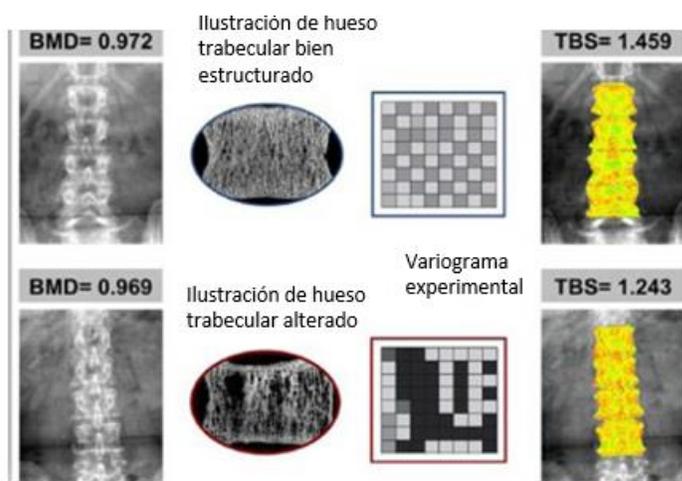
- Fractura de fémur por fragilidad (con o sin medición de DMO).
- Fractura vertebral clínica, de húmero proximal o de pelvis por fragilidad, junto con osteopenia densitométrica en la columna lumbar o fémur (T-score entre -1 y -2.5 DE).
- El valor de *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), que implique una probabilidad de fractura de fémur en los 10 años siguientes de  $\geq 3\%$  o de fractura mayor osteoporótica  $\geq 20\%$  para población americana.

\* En el caso de la fractura de radio distal, aunque presentara osteopenia densitométrica, el diagnóstico de osteoporosis dependería de la edad de la paciente.

\* *El punto de corte de FRAX se establece según el país de origen y de residencia.* En España infraestima el riesgo de fracturas principales <sup>(49)</sup>.

Es importante el **diagnostico diferencial** de la osteoporosis con otros procesos que se manifiestan por fracturas, como la osteomalacia, la hipofosfatasa o la osteogénesis imperfecta; así como también con procesos hematológicos, como el mieloma múltiple o la presencia de metástasis óseas <sup>(37)</sup>.

En los últimos años se ha desarrollado el **Trabecular Bone Score (TBS)**, a partir de la densitometría ósea. Se trata de un parámetro de textura obtenido a partir de imágenes DXA de la columna lumbar mediante la aplicación del software informático TBS iNsight® desarrollado por Medimaps<sup>(50)</sup> aportando información esquelética adicional que teóricamente analiza parámetros de la microarquitectura ósea <sup>(51)</sup>. El software analiza las variaciones de la intensidad de cada píxel estimando mediante un algoritmo matemático la microarquitectura ósea independientemente de la DMO <sup>(52)</sup>. Los valores de TBS han demostrado una buena correlación con las características 3D de la microarquitectura ósea trabecular y también con parámetros histomorfométricos del hueso y la resistencia vertebral <sup>(53)(54)</sup>. Éste está directamente correlacionado con el número de trabéculas y su conectividad, y negativamente correlacionado con el espacio entre las trabéculas. Además, el TBS parece tener un mayor poder discriminativo que la DMO para la evaluación de riesgo de fractura en pacientes tratados con GC <sup>(55)</sup> **Figura 4**. Un valor de TBS <1,230 se considera como microarquitectura ósea degradada. Este valor corresponde al umbral de alto riesgo obtenido a partir de un amplio metaanálisis de 14 cohortes de base poblacional <sup>(56)</sup>.



**Figura 4. Representación gráfica del TBS e interpretación.** Ejemplo en el que 2 pacientes con similar DMO (en g/cm<sup>2</sup>) tienen diferentes valores de TBS de acuerdo con las características de su hueso trabecular. El panel superior, con hueso bien estructurado (trabéculas más numerosas y bien conectadas), proporciona un alto valor de TBS. En el panel inferior (pocas trabéculas y mal conectadas) el valor de TBS es bajo, lo que indica un deterioro de la microarquitectura y mayor probabilidad de fractura. Imagen modificada de Silva et al <sup>(57)</sup>.

El riesgo de osteoporosis en un paciente se puede cuantificar mediante escalas de riesgo <sup>(58)</sup>, hay diferentes herramientas y la capacidad de predecir osteoporosis es similar en todas, aunque quizás las escalas que predicen el riesgo de fracturas a largo plazo tengan mayor interés, dentro de estas la escala FRAX (Figura 5) (World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool) es la más usada y cuenta con el auspicio de la OMS <sup>(59)</sup>. Nos permite estimar el riesgo absoluto de fracturas mayores (cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo) y de cadera a los 10 años en personas entre los 40 y 90 años. Tiene en cuenta los siguientes factores de riesgo: IMC, sexo, edad, antecedentes personales de fractura, fractura de cadera en uno de los progenitores, consumo de bebidas alcohólicas (> 3 raciones de 10 gramos cada una al día), tratamiento con glucocorticoides (> 7.5 mg de prednisona día o su equivalente durante 3 meses) y padecer artritis reumatoide. La introducción de la DMO de cuello es opcional. Se ha establecido un umbral de tratamiento a partir del 20% para las fracturas mayores y del 3% para fracturas de cadera en población americana <sup>(60)</sup>, en población española se recomienda utilizar el punto de corte de 3% para fractura de cadera y de 10% para fractura mayor osteoporótica (sin DMO) o de 7.5% con valores de DMO <sup>(61)</sup>.

**FRAX®** (Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS))

INICIO Herramienta de Cálculo Tablas Preguntas Más Frecuentes Referencias Selección de una lengua

### Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

País: **España** Nombre/ID:  [Acerca de los factores de riesgo: i](#)

**Cuestionario:**

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento  
 Edad:  Fecha de Nacimiento:  x  m  d

2. Sexo  Hombre  Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura Previa  No  Sí

6. Padres con fractura de cadera  No  Sí

7. Fumador: Activo  No  Sí

8. Glucocorticoides  No  Sí

9. Artritis Reumatoide  No  Sí

10. Osteoporosis Secundaria  No  Sí

11. Alcohol 3 o más dosis por día  No  Sí

12. DMO de Cuello Femoral (g/cm<sup>2</sup>)  
 Seleccione DXA:

Weight Conversion:

Height Conversion:

Figura 5. Herramienta FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)

FRAX tiene una serie de limitaciones, como por ejemplo el uso de variables dicotómicas que dan una mejor capacidad discriminadora para la evaluación de fracturas mayores osteoporóticas. Se está trabajando en el “FRAX-plus” que añade variables como la fractura reciente. Esta herramienta aún está pendiente de validar en población española. En paralelo se ha diseñado la herramienta EPIC, una nueva escala de valoración de riesgo de fracturas por fragilidad a partir de los datos poblacionales de la cohorte SIDIAR<sup>(62)</sup>.

#### 1.2.1.4 Fracturas por fragilidad

Las **fracturas por fragilidad** son la expresión clínica de la osteoporosis y de forma característica están localizadas en la columna vertebral, húmero proximal, radio distal, anillo pélvico y fémur proximal. Su desarrollo tiene una cadencia característica en la vida de la mujer con osteoporosis y distinto grados de morbilidad. Así, la fractura de radio distal suele ocurrir a edades más tempranas, con un aumento de su incidencia entre los 45 y los 60 años. Aproximadamente, un tercio de las fracturas vertebrales pueden causar raquialgia intensa y discapacidad, que aumenta con el número de fracturas. Además, se produce una alteración de la estática de la columna vertebral asociada a reducción de la talla<sup>(37)</sup>. Las fracturas por fragilidad, a excepción de la de radio distal, aumentan la mortalidad. Así, después de una fractura proximal de fémur, que suele ocurrir en individuos octogenarios, aproximadamente, hasta un 30% puede fallecer en los primeros 12 meses tras la fractura, incluso siendo más marcado en los primeros 3-6 meses. Además, conlleva una elevada morbilidad, hasta el 50% de los individuos con fractura de fémur requerirán de ayuda para las actividades básicas de la vida diaria tras la fractura<sup>(63)</sup>.

Se han descrito varios factores de riesgo de fractura, algunos de ellos independientes de la DMO<sup>(63)(64)</sup>. En la [Tabla 6](#) se indican los principales factores de riesgo. Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar una fractura es haber padecido una fractura previa. En este sentido, se denomina “riesgo inminente de fractura” aquella situación secundaria a una fractura en los dos años previos<sup>(37)</sup>.

**Tabla 6. Factores de riesgo de fractura**

<ul style="list-style-type: none"><li>- Edad avanzada</li><li>- Índice de masa corporal bajo</li><li>- Fracturas por fragilidad después de los 40 años</li><li>- Tabaquismo actual</li><li>- Alto consumo de alcohol</li><li>- Elevado número de caídas</li><li>- Amenorrea</li><li>- Menopausia precoz</li><li>- Baja ingesta de calcio</li><li>- Fármacos (glucocorticoides, inhibidores de la aromatasasa...)</li><li>- Enfermedades (artritis reumatoide, hipertiroidismo, colangitis biliar primaria,...)</li><li>- Inmovilización prolongada</li></ul>
--

#### **1.2.1.5. Tratamiento antiosteoporótico**

En cuanto al **tratamiento** en general de la osteoporosis lo dividimos en las intervenciones no farmacológicas y las farmacológicas:

##### **1. Medidas no farmacológicas:**

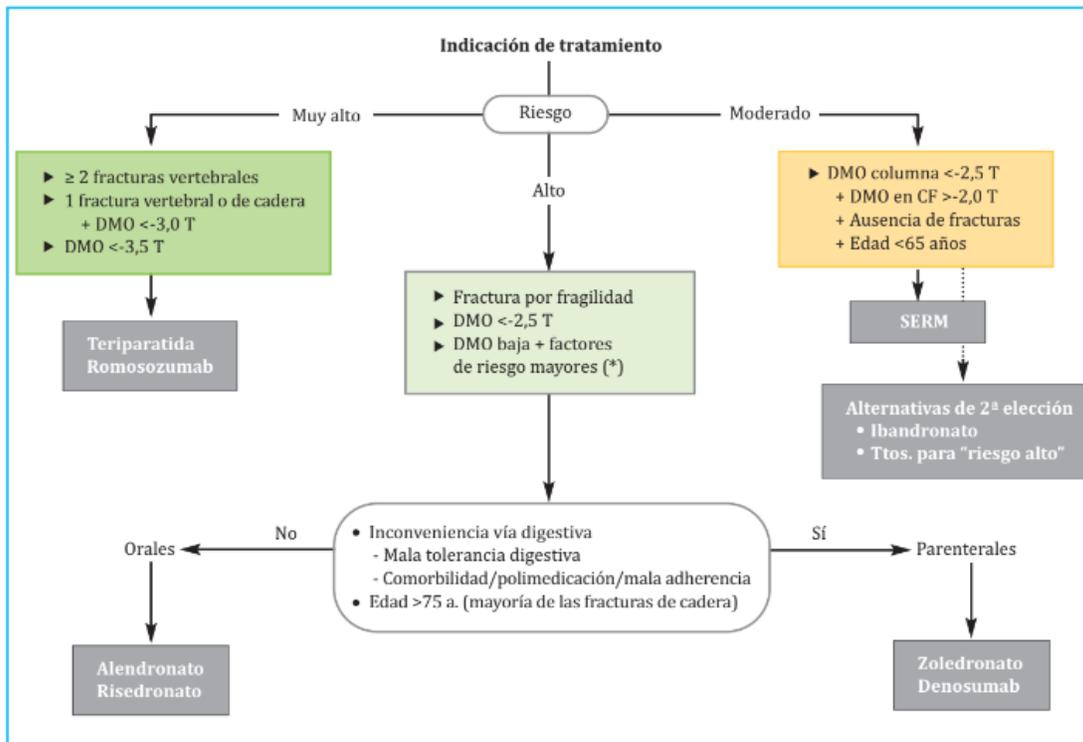
- a. La exposición solar es necesaria para la síntesis de vitamina D, pero a menudo se necesitarán suplementos adicionales <sup>(65)</sup>.
- b. Existe evidencia de que el ejercicio físico que supone carga sobre el esqueleto tiene un efecto positivo en la prevención de caídas y en la reducción del riesgo de fracturas <sup>(66)</sup>, por lo que es recomendable la práctica de este tipo de ejercicio.
- c. Deben evitarse el tabaquismo y el consumo de alcohol <sup>(67)(68)</sup>.

##### **2. Medidas farmacológico:**

- a. Suplementos de calcio: se recomiendan suplementos de calcio cuando el aporte en la dieta es insuficiente y no alcanza un mínimo de 1000 mg/día. Cabe destacar que se recomienda que los suplementos se fraccionen y que el carbonato cálcico se administre con las comidas para optimizar su absorción. Las sociedades científicas recomiendan un aporte diario entre 1000-1200 mg/día <sup>(69)(64)</sup>.

- b. Suplementos de vitamina D: se recomienda que los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D sean superiores a 30ng/ml. La dosis diaria de vitamina D recomendada generalmente es de unas 800-1.200UI al día<sup>(70)</sup>.
- c. Fármacos antiosteoporóticos: Los fármacos utilizados en la osteoporosis se clasifican según su efecto sobre el remodelado ósea en: antirreabsortivos, osteoformadores y de acción dual<sup>(37)</sup>.
- **Fármacos antirreabsortivos**: disminuyen inicialmente la resorción ósea, con posterior reducción de la formación, debido al acoplamiento de ambos procesos.  
Entre los fármacos antirreabsortivos se incluyen los bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), el denosumab, los estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
  - **Fármacos osteoformadores**: estimulan inicialmente la formación ósea y, posteriormente, ambos procesos, formación y resorción ósea, con un balance positivo para el proceso de formación. Fármaco osteoformador: teriparatida.
  - **Efecto Dual**: estimula la formación ósea mediante la inhibición de la esclerostina, y disminuye la resorción ósea, efecto asociado a cambios en la expresión génica osteocítica que afecta a múltiples vías de señalización, incluida la vía del RANKL/RANK.  
Fármaco dual: romosozumab.

Las últimas recomendaciones de tratamiento antiosteoporótico consensuadas y publicadas por SEIOMM, se muestran en la [Figura 6](#)<sup>(40)</sup>.

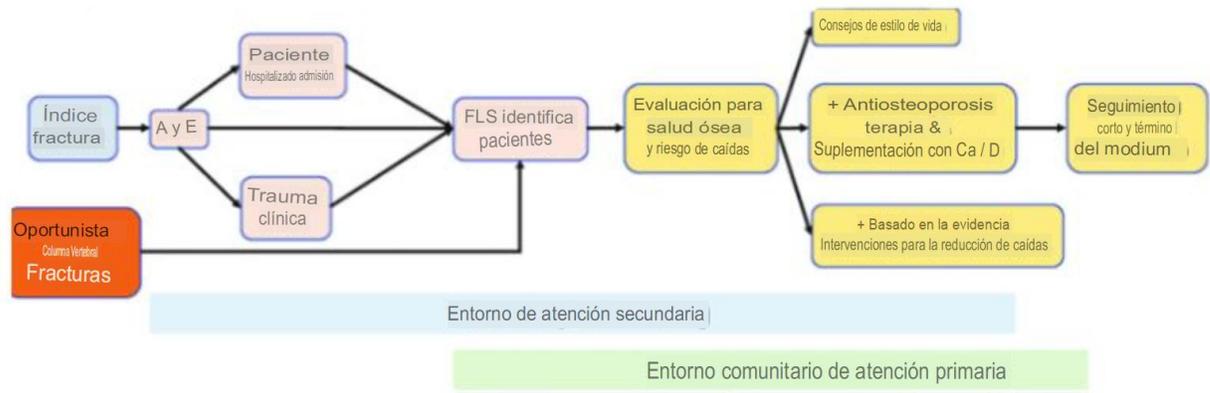


**Figura 6.** Algoritmo de selección del tratamiento inicial en la osteoporosis postmenopáusica.

### 1.2.1.6. Unidades FLS (*fracture liaison service*)

El FLS hace referencia a las unidades multidisciplinares cuya misión es la prevención secundaria de la fractura por fragilidad a través de la identificación, la investigación del metabolismo óseo, la intervención terapéutica y el seguimiento del paciente (Figura 7) (71).

El esqueleto de un FLS lo forma el personal sanitario encargado, un especialista en enfermedades metabólicas óseas, que se encarga de coordinar un equipo multidisciplinar (72). Los FLS tienen ventajas respecto al manejo estándar del paciente con fractura. En una revisión sistémica y metaanálisis sobre los méritos de las unidades FLS, tras revisar 58 estudios observacionales y 16 ensayos aleatorizados de alta calidad, los autores concluyen que: en comparación con la atención habitual, los pacientes atendidos en unidades FLS son sometidos a DXA (48% vs 28%) e inician un tratamiento con mayor frecuencia (38% vs 17%) y además tienen mejor adherencia al mismo (57% vs 34%) (73). En España, la SEIOMM ha liderado la prevención secundaria de fracturas impulsando la creación de unidades FLS, siguiendo la campaña “*Capture the Fracture*” de la IOF. En el primer trimestre de 2022 el mapa “*best practice*” de la IOF cuenta en España con 76 FLS (74).



**Figura 7. Modelo Fracture Liaison Service. Flujo de pacientes**

### **1.2.2. El remodelado óseo**

El esqueleto es un órgano de soporte, por lo que, como ocurre con todas las estructuras que tienen que resistir cargas mecánicas, está expuesto al proceso de deterioro. Sin embargo, el hueso es un órgano vivo con capacidad para renovarse y mantener sus condiciones de resistencia. Este proceso de renovación se denomina “remodelado óseo” y se lleva a cabo por las “unidades de remodelado óseo”. Éstas están formadas por un conjunto de células que inicialmente destruyen pequeñas porciones de hueso y las sustituyen por hueso nuevo <sup>(75)</sup>. Dichas células son de diversos tipos, pero los principales protagonistas son los osteoclastos (responsables de la resorción ósea) y los osteoblastos (responsables de la formación ósea), que actúan de forma sucesiva y combinada (“acoplamiento”) sobre una misma superficie ósea <sup>(75)(76)</sup>. Además, existen otras células de apoyo que intervienen en este proceso, como linfocitos, macrófagos, células endoteliales y neuronas <sup>(76)</sup>. El volumen total de hueso que es renovado por unidad de tiempo mediante el remodelado se denomina “recambio óseo”, mientras que la diferencia entre el volumen de hueso formado y reabsorbido por unidad de tiempo se denomina “balance óseo”. En el esqueleto, el remodelado óseo tiene lugar de forma continua, de tal manera que, en un momento determinado, hay más de un millón de unidades activas que aparecen y desaparecen de forma asincrónica <sup>(77)(78)</sup>. La tasa de renovación anual del esqueleto es del orden del 10% (25-30% en hueso trabecular y 3- 4% en cortical) <sup>(78)</sup>. Las principales funciones del remodelado óseo no son únicamente las de mantener y adecuar las características biomecánicas del hueso <sup>(79)</sup> y/o reparar el daño tisular, sino que también interviene en muchos procesos biológicos: en la regulación del metabolismo fosfo-cálcico, en la homeostasis del equilibrio ácido-base y en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas, entre otros <sup>(80)</sup>. Todo ello explica que este proceso esté regulado por múltiples factores de transcripción y factores humorales que actúan de forma local, paracrina y sistémica <sup>(75)(76)(78)</sup> (Figura 8).

#### **1.2.2.1. Fases del remodelado óseo**

La actuación de las unidades de remodelación se inicia con la activación de los osteoclastos en un lugar determinado del esqueleto, tras el cual se produce la resorción ósea. A continuación, y en el mismo lugar, se activan los osteoblastos, iniciando la osteoformación. La resorción se desarrolla durante 2-3 semanas, y la formación ósea durante unos 3-4 meses. Entre ambas existe una fase intermedia, denominada “de inversión” de unas 5 semanas de duración <sup>(81)</sup>. En el ciclo del remodelado óseo se han definido cuatro fases secuenciales: fase de activación, fase de resorción, fase intermedia de

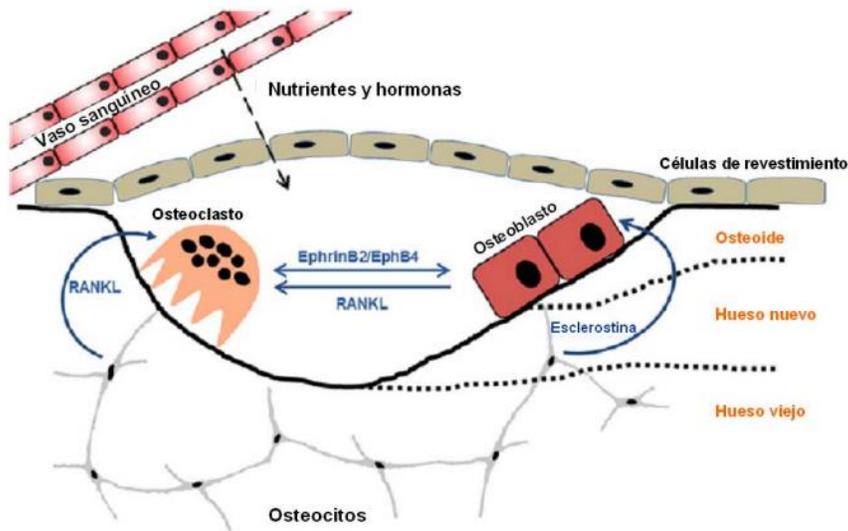
reposo y fase de formación <sup>(80)</sup>; que suceden de forma consecutiva con una duración aproximada de 6 meses

**Fase de activación:** En esta fase tiene lugar el reclutamiento de los precursores hematopoyéticos de los osteoclastos <sup>(76)</sup> iniciado por la acción de RANKL, CSF-1 y ligandos de receptores de inmunoglobulinas<sup>(76)(82)</sup>. Estos factores humorales son producidos mayoritariamente por células de estirpe osteoblástica, aunque también puede producirse por otras células como los linfocitos T y las células del estroma <sup>(76)</sup>. En esta fase, es primordial el papel de CSF-1, puesto que activa la síntesis de factores de transcripción necesarios para la diferenciación a osteoclasto (c-fos y PU.1)<sup>(76)</sup>.

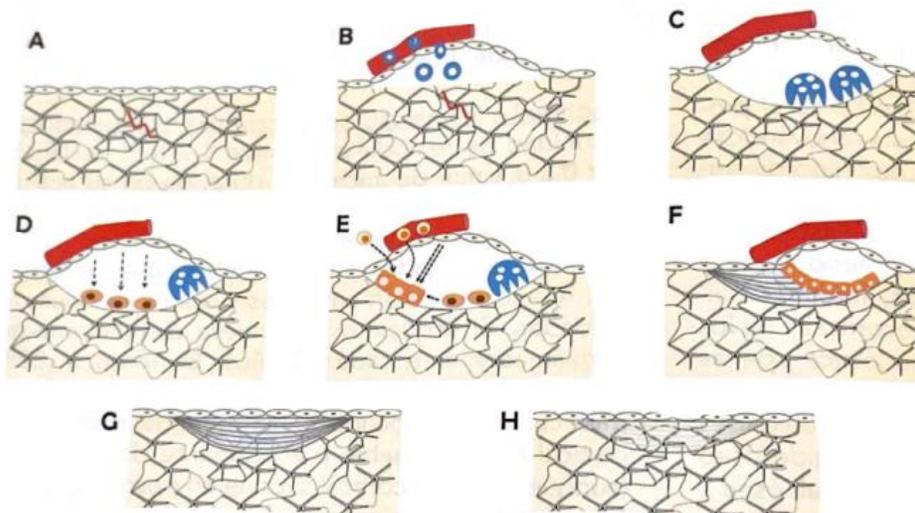
**Fase de resorción:** Es la fase de activación de la función osteoclástica. La presencia de CSF-1 activa la expresión del receptor RANK en la membrana del osteoclasto. La unión del ligando RANKL al receptor de membrana del osteoclasto RANK<sup>(82)</sup> activa el reordenamiento del citoesqueleto de actina con la polarización de la célula hacia su borde en cepillo y su anclaje a la matriz ósea para formar la laguna de Howship <sup>(76)(82)</sup> en la que el osteoclasto libera los iones de hidrógeno y las enzimas líticas lisosomales, responsables de la degradación de la matriz ósea y del colágeno <sup>(82)</sup>.

**Fase intermedia de reposo o de inversión:** Tras finalizar la resorción ósea, los osteoclastos desaparecen de la laguna mediante un proceso de apoptosis. Posteriormente, la laguna es ocupada por células mononucleares de estirpe monocito-macrófago <sup>(83)</sup>, que producen señales para la activación y migración de precursores osteoblásticos <sup>(76)(83)(84)</sup>. Los factores que regulan la comunicación entre osteoclasto y osteoblasto son denominados factores de acoplamiento.

**Fase de formación:** Finalmente, los factores de transcripción RUNX2, junto con las proteínas de la vía Wnt y las BMP, activan la diferenciación osteoblástica y la osteoformación <sup>(75)(76)</sup>. Esta fase comprende dos procesos, la síntesis de osteoide y, posteriormente, su mineralización. Así, inicialmente los osteoblastos sintetizan proteínas de la matriz ósea como la osteopontina o la osteocalcina y, posteriormente, se depositan en sucesivas capas de osteoide. Tras ello, rápidamente se inicia la mineralización primaria, seguida de un proceso de mineralización más lento llamado mineralización secundaria<sup>(78)</sup>. Los osteoblastos que van quedando atrapados en la matriz se diferencian a osteocitos con sus largas prolongaciones dendríticas. La superficie ósea quedará tapizada por osteoblastos inactivos convertidos en células de revestimiento.



**Figura 8.** Unidad básica de remodelado óseo formada por osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, recubierto por células de revestimiento, y en contacto con los vasos sanguíneos (células endoteliales). Cada célula sintetiza factores que regulan las otras células de la unidad <sup>(76)</sup>.



**Figura 9.** A) Tejido óseo con microfractura. B) Activación de la unidad de remodelación: las células del revestimiento se despegan, formando el dosel, y los preosteoclastos son atraídos desde el capilar. C) Las células mononucleares se han fusionado formando el osteoclasto maduro que ha empezado a resorber hueso. D) La fase reabsorbida es sustituida por la fase de inversión, las células mononucleares procedentes del dosel se sitúan en la superficie resorbida, limpiándola y formando la línea de cementación. E) Comienza la formación ósea. F) Los osteoblastos rellenan el espacio reabsorbido formando la matriz ósea, dispuesta en láminas e inicialmente no mineralizada. G) Los osteoblastos finalizan el relleno. H) Finalmente, el osteoide se mineraliza. <sup>(61)</sup>

### 1.2.2.2. Las células óseas implicadas en el remodelado óseo

#### **Osteoclastos**

Comprenden solamente el 1-2% de las células óseas. Su morfología es característica cuando se activan y se reconocen fácilmente en las muestras sin decalcificar, como estructuras multinucleadas fuertemente polarizadas, con una región basal de intercambio de señales externas y una zona unida al tejido óseo calcificado, que posee una estructura específica denominada ribete en cepillo. Pertenecen a la estirpe monocito-macrofágica (Figura 10) aunque, a diferencia de otros miembros de la familia, en su estado maduro tienen la capacidad de unión al hueso a través de las integrinas  $\alpha\beta3$  que se expresan en la superficie de los podosomas y que tienen la propiedad de interactuar con proteínas de la matriz, como osteopontina y vitronectina.

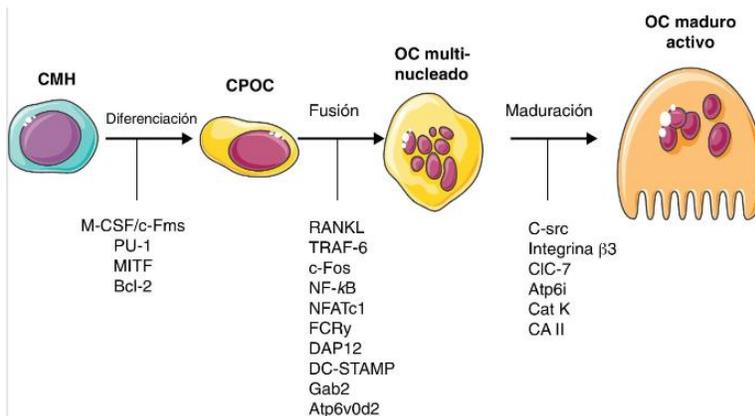


Figura 10. Control molecular de la diferenciación osteoclástica <sup>(85)</sup>

Tras la señal de activación primaria, se produce el anillo de actina y el sellado hermético de la zona, que va a permitir el intercambio de iones y proteasas necesario para la resorción ósea. Se conocen una serie de moléculas de señal que participan en la diferenciación y activación osteoclásticas <sup>(86)</sup>. En su diferenciación, es necesaria la intervención inicial del receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). En una segunda fase, la expresión de RANK en la membrana caracteriza definitivamente a la población que va a diferenciarse en osteoclastos. Cuando este receptor se une a su ligando (RANKL), la célula precursora comienza su maduración, convirtiéndose en una célula multinucleada y polarizada, capaz de activar toda su maquinaria resorptiva. La activación de RANK desencadena una señal intracelular a través del factor adaptador TRAF6 y también, mediante varias cascadas de señal paralelas en las que, finalmente, se va a provocar activación de NF- $\kappa$ B, c-Fos, fosfolipasa C y NFATc1 <sup>(87)</sup>.

## **Osteoblastos**

Proceden de un subgrupo de células madre mesenquimales con capacidad de diferenciación osteogénica. Aunque la localización exacta de estas células in vivo no se conoce, recientes estudios sugieren que podrían situarse en la superficie externa de las sinusoides medulares y que alcanzarían las superficies óseas a través de canales vasculares en respuesta a señales procedentes de los sitios de remodelado, bien de la matriz reabsorbida o de los propios osteoclastos activos. Una vez situados en la superficie ósea, los osteoblastos producen la matriz orgánica (osteoide) y finalmente mueren por apoptosis o son «enterrados» en la matriz calcificada, transformándose en osteoclastos<sup>(88)</sup>. El regulador máster de la diferenciación osteoblástica es Runx2, marcador que se expresa precozmente en este linaje celular<sup>(89)</sup>. En un estadio más avanzado de diferenciación intervienen otros factores, aunque los más relevantes son PTH/PTHrp, GH/IGF-1 (que desempeña un papel muy destacado en el mantenimiento de la masa muscular y ósea, y en el envejecimiento), la gran familia de las “*bone morphogenetic proteins*” (BMP)<sup>(90)</sup> (que pertenecen a la superfamilia del TGF- $\beta$  y son los factores osteogénicos más potentes que se conocen en la actualidad) y la vía Wnt (ver más adelante). En clínica, la BMP2 y la BMP7 se utilizan, a nivel local, en fusión espinal y en defectos de unión de los huesos largos<sup>(91)</sup>.

## **Osteocitos**

Los osteocitos constituyen más del 90% de las células óseas<sup>(92)(93)</sup> y, al igual que las células de revestimiento, son células de estirpe osteoblástica fruto de la diferenciación terminal de los osteoblastos<sup>(94)(93)(95)</sup>. Un 5–20% de los osteoblastos maduros quedan rodeados de matriz ósea extracelular y se convierten en osteocitos<sup>(92)</sup>. Cada osteocito ocupa una laguna ósea osteocitaria. La célula se adapta a las nuevas condiciones con el desarrollo de prolongaciones dendríticas de componente citoplasmático, que permiten tanto la comunicación entre osteocitos como con osteoblastos y con las células de revestimiento de la superficie ósea<sup>(92)(93)</sup>. Los osteocitos comparten gran parte de la expresión de genes con los osteoblastos, incluyendo factores de transcripción y proteínas específicas de esta estirpe celular como el gen del colágeno tipo 1 y la osteocalcina, entre otros<sup>(94)(96)(97)</sup>. Sin embargo, su expresión genética varía dependiendo del estadio de maduración del osteoblasto a osteocito<sup>(92)</sup>. El osteocito interviene en la regulación del remodelado óseo, en la homeostasis del metabolismo mineral y del fosfato, y también en el remodelado óseo local de la propia laguna ósea osteocitaria<sup>(92)(93)(98)</sup>. Además, esta célula tiene un papel fundamental en la transducción de las señales mecánicas del organismo<sup>(92)(98)</sup>.

## **Células de revestimiento**

Estas células de revestimiento residen en la médula ósea antes de diferenciarse en osteoblastos. Por un mecanismo desconocido, algunas de estas células están destinadas a convertirse en osteocitos, mientras que otras se convierten en células de revestimiento, y otros sufren apoptosis. Las encontramos cubriendo las superficies óseas inactivas (no remodeladas), se extienden en monocapa sobre la superficie ósea. Se comunican por canalículos con otras células óseas y entre sí mediante uniones GAP <sup>(99)</sup>. Durante el remodelado, se vuelven permeables, dejando pasar las células protagonistas de este. Tras la finalización del proceso, se constituyen nuevamente células de revestimiento originales y son sustituidas paulatinamente por osteoblastos <sup>(100)</sup>.

## **Osteomorfos**

Descritos recientemente por McDonald et al <sup>(101)</sup>. Estas células se han identificado en la médula ósea y circulantes en sangre. Tras estímulo con RANKL pueden movilizarse hacia nuevos sitios de reabsorción y fusionarse entre ellas para devolver la funcionalidad a los osteoclastos (reciclaje tubular).

### **1.2.2.3. Regulación del remodelado óseo**

El remodelado óseo está regulado por múltiples factores incluyendo los factores de crecimiento propios de la propia matriz ósea, los moduladores sintetizados por las células óseas (osteoclastos, osteoblastos y sobre todo osteocitos) y los factores sistémicos que están constituidos por nutrientes y hormonas que llegan a la unidad de remodelado óseo a través de la circulación sanguínea <sup>(83) (102)</sup>.

### ***Factores reguladores sistémicos***

Los principales reguladores sistémicos están constituidos por nutrientes y factores de crecimiento como el TGF- $\beta$  o el factor de crecimiento insulínico (IGF -1), así como por prostaglandinas, citosinas y hormonas. Dentro de las hormonas que intervienen en la regulación del remodelado óseo destacan la hormona paratiroidea (PTH), las hormonas sexuales, la hormona del crecimiento (Gh), los glucocorticoides y las hormonas tiroideas<sup>(83)(103)(104)</sup>. De forma resumida, la Gh, la PTH intermitente y los estrógenos tienen un efecto anabólico, promoviendo la diferenciación de los osteoblastos. Por el contrario, los GC disminuyen el número de osteoblastos, inducen la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y activan la osteoclastogénesis mediante el aumento de la expresión de CSF-1 y RANKL. Asimismo, factores como el TGF- $\beta$ , el IGF-1, las BMP, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDG-F) activan la osteoclastogénesis cuando son liberados de forma sistémica. Sin embargo, tras ser liberados de la matriz ósea subyacente durante la resorción ósea<sup>(103)</sup>, inhiben la acción de los osteoclastos y activan los precursores osteoblásticos, estimulando su diferenciación y proliferación. Así, estos factores desempeñan un papel importante en la fase intermedia del ciclo de remodelado óseo, en el acoplamiento entre osteoclastos y osteoblastos.

#### **1.2.2.4. Marcadores del remodelado óseo**

Los marcadores de remodelado óseo proporcionan información adicional y complementaria al estudio de la DMO. Destacan como marcadores de formación la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I y entre los de resorción, las piridolinas, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I (CTX en suero y NTX en orina) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b <sup>(105)</sup> <sup>(106)</sup>.

##### **1.2.2.4.1. Marcadores de formación**

Osteocalcina : Es una proteína sintetizada por el osteoblasto que se une a la hidroxapatita depositada en la matriz ósea extracelular <sup>(107)</sup>. Alrededor del 10-25% de la osteocalcina sintetizada no es depositada en la matriz ósea, por lo que es liberada a la circulación sistémica, siendo considerada un marcador de actividad osteoblástica <sup>(108)</sup>. Sin embargo, durante la resorción ósea también puede liberarse de la matriz ósea, por lo que algunos autores también la consideran un marcador de recambio óseo <sup>(107)</sup>. La osteocalcina es una proteína dependiente de la vitamina K, es decir requiere la presencia de la vitamina K para unirse a la hidroxapatita de la matriz ósea extracelular. Además, su síntesis también depende de la 1-25 dihidroxivitamina D <sup>(107)</sup>. Un aspecto para tener en consideración es la rápida degradación de la molécula intacta, in vivo e in vitro, en varios fragmentos circulantes. Ello ocasiona resultados discordantes según el método empleado para su determinación, ya que los ensayos comerciales reconocen de forma desigual los fragmentos presentes en la muestra. La eliminación de esta proteína es a través del riñón , un hecho que debe recordarse en pacientes con alteración de la función renal . Los condrocitos y los odontoblastos también expresan osteocalcina <sup>(107)</sup>.

Fosfatasa alcalina ósea: isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina es un marcador relacionado con la actividad del osteoblasto <sup>(107)</sup><sup>(108)</sup>. Se trata de un marcador de formación más tardío que el PINP, ya que la mineralización ósea se inicia a las 2 semanas tras el depósito del osteoide e indica función osteoblástica y mineralización. En algunas condiciones clínicas tales como la patología hepática y/o biliar, en las que se produce un aumento de la isoenzima hepática, los valores de fosfatasa alcalina ósea pueden aumentar hasta un ~20% por reactividad cruzada <sup>(108)</sup><sup>(107)</sup> . Al igual que ocurre con el PINP, la FA ósea es considerada un marcador de formación específico y sensible <sup>(109)</sup>.

Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP): En la fase inicial de la osteoformación, los osteoblastos sintetizan colágeno tipo I que está constituido por tres cadenas polipeptídicas de procolágeno. Tras ser liberadas por el osteoblasto, se produce la escisión proteolítica de los extremos amino- y carboxi-terminal, que divide la molécula en colágeno tipo I y sus extremos terminales (PINP y PICP). PINP es considerado el marcador de osteoformación más específico y sensible. El PINP ha demostrado ser un marcador útil en la valoración del riesgo de fractura y en la valoración de la respuesta al tratamiento antiosteoporótico <sup>(108)(110)</sup>.

#### 1.2.2.4.2. Marcadores de resorción

Piridolinas: Son puentes intermoleculares que se forman durante la maduración extracelular del colágeno fibrilar y estabilizan la molécula en la matriz ósea, así como en la mayoría de los tejidos conectivos, a excepción de la piel. Estos aminoácidos (piridinolina y deoxipiridinolina) no se metabolizan tras la degradación del colágeno y se excretan por orina de forma libre o unidos a fragmentos peptídicos. Debido a que gran parte del colágeno tipo I del organismo corresponde al tejido óseo y a que su recambio es más rápido en el esqueleto que en el resto de los tejidos conectivos del organismo, se considera que los niveles de piridolinas en orina derivan básicamente de la resorción ósea <sup>(107)(108)</sup>. Actualmente están en desuso debido a la mayor eficiencia diagnóstica de otros marcadores de resorción ósea como el CTx o el NTx.

Fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b: Es una enzima sintetizada por el osteoclasto que refleja la actividad y, sobre todo, el número de osteoclastos, por lo que constituye un marcador de resorción ósea. Actualmente, si bien este marcador presenta una buena eficacia diagnóstica, su baja estabilidad sérica tras su procesamiento en el laboratorio ha restringido su uso a la investigación clínica <sup>(108)(107)</sup>.

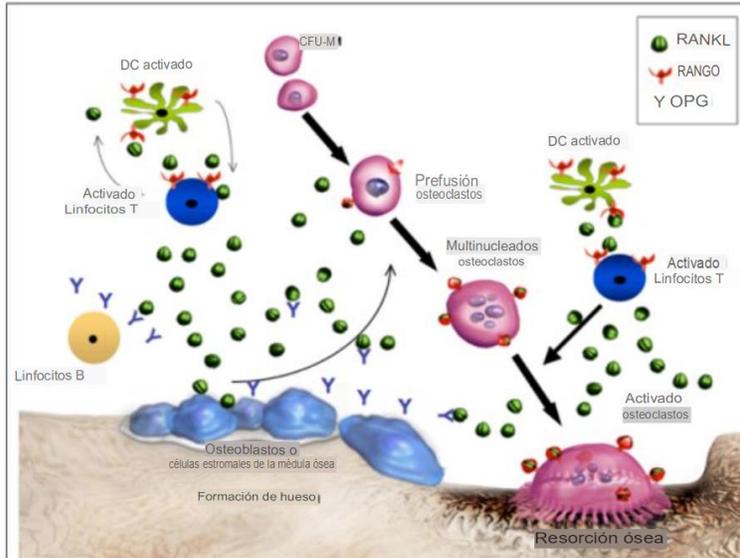
Telopéptidos amino- y carboxi-terminal del colágeno tipo 1 (NTx, CTx): merece una mención especial, ya que es el que se usa de manera habitual en práctica clínica, es el **sCTX**. Durante la resorción ósea, la triple molécula de colágeno es degradada por metaloproteasas, liberando los telopéptidos carboxi-terminal del colágeno I (ICTP) que posteriormente son degradados de nuevo por la catepsina K, generando así los extremos amino- y carboxi-terminal conocidos como NTx (se determina en orina) y sCTX (se determina en suero) <sup>(111)</sup>. El sCTX es un marcador con una elevada eficiencia diagnóstica en la predicción

del riesgo de fracturas <sup>(112)</sup>. El NTx presenta un marcado ritmo circadiano y sus valores se alteran por la ingesta y por patologías asociadas a la alteración del tracto gastrointestinal. Por ello, la IOF recomienda su cuantificación de forma estandarizada entre las 7 y las 10 de la mañana, y tras ayuno nocturno <sup>(113)</sup>.

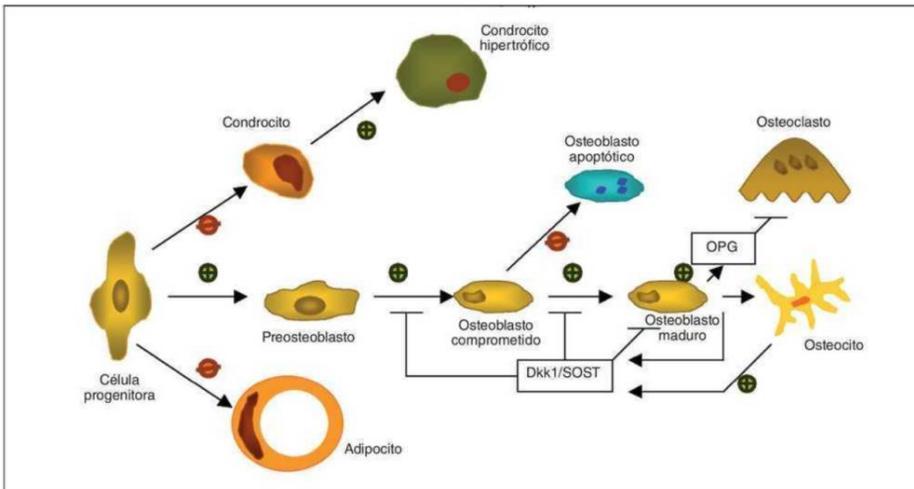
#### 1.2.2.4.3. Vías de señalización

**El sistema OPG/RANKL/RANK** tiene un papel fundamental en la regulación de la osteoclastogénesis, tanto la diferenciación como la activación de los osteoclastos. En este sentido, la unión del receptor de membrana del osteoclasto (RANK) a su ligando (RANKL) activan la diferenciación del osteoclasto. El RANKL es una citoquina perteneciente a la superfamilia del TNF, que se une al receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANK) en los osteoclastos y en los precursores de los osteoclastos y es un factor clave para la diferenciación y activación de los osteoclastos<sup>(82)</sup>. Por otro lado, la unión de la OPG con RANKL, impide la unión de RANK con RANKL, lo que inhibe la diferenciación y función de los osteoclastos. Tanto la OPG como el RANKL están mayoritariamente sintetizados por células de estirpe osteoblástica, como los osteoblastos y los osteocitos; sin embargo, también pueden expresarse en fibroblastos, condrocitos, células del estroma, células T activadas e incluso células B <sup>(114)(115)(85)</sup>. La OPG es un receptor señuelo soluble del RANKL, que se une a éste e inhibe su activación <sup>(116)</sup>(Figura 11).

Por el otro lado, **la vía Wnt** es una vía de señalización intracelular compleja con múltiples proteínas Wnt que actúan a través de receptores de membrana de vía canónica o no-canónica produciendo la activación de distintas cascadas intracelulares e induciendo diferentes efectos en la transcripción génica teniendo como objetivo final la regulación de la masa ósea. La vía Wnt canónica más conocida es la vía Wnt-β-catenina y sus antagonistas (esclerostina y Dkk1). Tanto esclerostina como Dkk1 se expresan casi exclusivamente en los osteocitos maduros, aunque Dkk1 también se expresa en células plasmáticas o plaquetas, y su principal función es inhibir la diferenciación osteoblástica induciendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos <sup>(116)</sup> (Figura 12).



**Figura 11. Representación del sistema OPG/RANKL/RANK con la regulación de la osteoclastogénesis a través de la síntesis de OPG, tras unirse a RANKL, impide la unión de este al receptor de la membrana de los osteoclastos RANK, e inhibe la diferenciación osteoclástica<sup>(117)</sup>.**



**Figura 12. Efecto de la vía Wnt y sus antagonistas en la diferenciación de células madre mesenquimales a estirpe osteoblástica. Adaptada de Baron y Rawadi. Baron R, Rawadi<sup>(118)</sup>. Papel de la vía canónica de señalización Wnt como regulador de la formación y resorción ósea, que favorece la línea celular del osteoblasto mediante el control de la proliferación, diferenciación y maduración del osteocito, mientras que inhibe la diferenciación del adipocito o del condrocito desde la célula progenitora. Los osteocitos son capaces de producir Dkk1 y SOST, que ejercen un feedback negativo sobre la diferenciación y función del osteoblasto. La vía de señalización Wnt también induce en osteoblastos la producción de osteoprotegerina (OPG), incrementando el ratio OPG/RANKL para reducir la diferenciación del osteoclasto y la resorción ósea.**

#### 1.2.2.4.4. Mediadores del remodelado óseo

Por otro lado, encontramos los **mediadores de remodelado óseo**, estos son varias moléculas relacionadas con la actividad de las células óseas y pueden determinarse en suero y/o plasma. Entre estos destacan los relacionados con la actividad osteocitaria, como la esclerostina, el Dkk-1 o el FGF-23, así como también los moduladores sintetizados por la estirpe osteoblástica como el RANKL, la OPG o la periostina, esta última de síntesis mayoritariamente en las células del periostio<sup>(105)</sup>.

La **esclerostina** regula la vía Wnt- $\beta$ -catenina a través de su inhibición<sup>(119)</sup>. Se han descrito varios factores que influyen en los valores circulantes de esclerostina, como el sexo, la edad, la función renal y el contenido mineral óseo, entre otros<sup>(120)(121)</sup>. En adultos jóvenes, sin embargo, no se ha observado esta última relación entre el contenido mineral óseo y la concentración de esclerostina<sup>(122)</sup>. El aumento de los valores circulantes de esclerostina se ha asociado con la presencia de osteoporosis en mujeres postmenopausicas y con un incremento del riesgo de fracturas<sup>(123)</sup>. Asimismo, se ha descrito un aumento de la concentración de esclerostina en pacientes con otras condiciones clínicas asociadas al desarrollo de la osteoporosis y/o factores como insuficiencia renal, diabetes mellitus tipo 2, hipercortisolismo primario, tratamiento con glucocorticoides y el mieloma múltiple entre otros. Por el contrario, se han descrito niveles disminuidos en pacientes con hiperparatiroidismo y con el tratamiento osteoformados con teriparatida<sup>(124)(125)</sup>. En individuos sanos, se ha observado una correlación negativa entre la esclerostina y los marcadores de formación (FAO y PINP) y de resorción (CTX) ósea<sup>(126)</sup>.

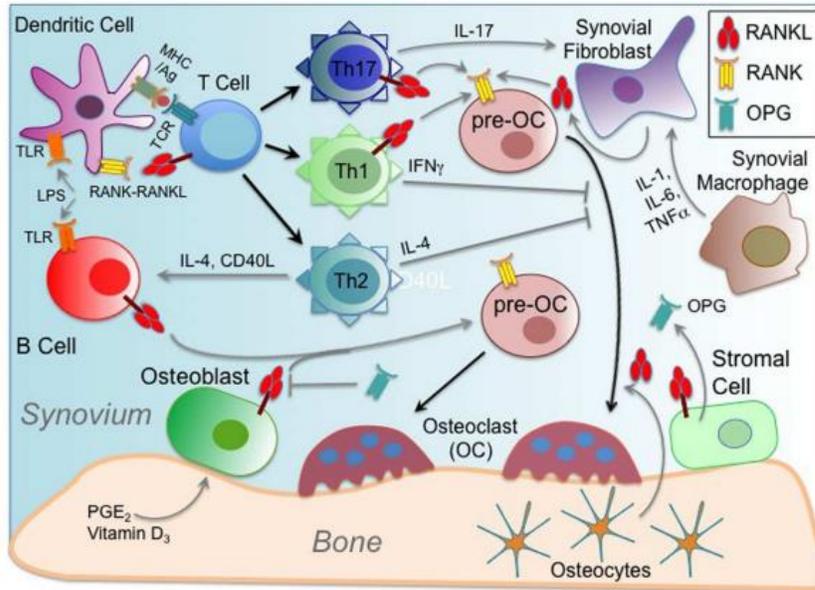
**El Dkk-1** al igual que la esclerostina, inhibe la vía Wnt- $\beta$ -catenina<sup>(109)</sup>. Su síntesis no es exclusiva de las células de estirpe osteoblástica, puesto que las células endoteliales, neurales, plasmáticas y las plaquetas también expresan Dkk-1<sup>(127)</sup>. No obstante, aunque no se ha observado relación con la edad ni con las variables antropométricas<sup>(128)</sup>, parece que los pacientes de sexo femenino presentan niveles circulantes de Dkk-1 superiores<sup>(129)</sup>. Dkk-1 se ha implicado en la progresión radiográfica en enfermedades reumatológicas, tanto en el desarrollo de erosiones óseas (en AR)<sup>(130)</sup>, como en la formación de sindesmofitos (en EA)<sup>(131)</sup>. También se ha asociado con la osteopenia y la osteoporosis generalizada<sup>(130)</sup>, aunque los datos sobre la relación de este con la DMO y los marcadores de remodelado óseo no son congruentes<sup>(132)</sup>. No obstante, los valores de este mediador no siempre se comportan como se espera, así en pacientes tratados con GC se ha observado una disminución de los valores<sup>(133)</sup> mientras que en los pacientes tratados con teriparatida están aumentados<sup>(134)</sup>. Dicha respuesta paradójica apunta a un mecanismo contra regulatoria entre ambos antagonistas de la vía Wnt<sup>(133)</sup>.

### 1.3. CONCEPTO DE OSTEONMUNOLOGIA

De la asociación entre la actividad articular inflamatoria y el metabolismo óseo surge el concepto de osteoinmunología. De forma breve, parece que las citocinas inflamatorias podrían activar el remodelado óseo a través de dos vías de señalización: el sistema OPG/RANKL/RANK y la vía Wnt- $\beta$ -catenina <sup>(115)</sup>.

La aparición del campo de la osteoinmunología ha llevado a un replanteamiento conceptual de diversos fenómenos biológicos que conectan las funciones del hueso y el sistema inmunitario <sup>(85)</sup>.

El reconocimiento de que el hueso proporciona un microambiente crucial para el desarrollo de las células madre hematopoyéticas <sup>(135)(136)</sup> (de las que derivan todas las células del sistema inmunitario de los mamíferos), junto con el descubrimiento de que los osteoclastos que restauran el hueso también derivan de las células madre hematopoyéticas <sup>(137)</sup> ha dado un gran impulso a esta línea de investigación. A nivel molecular, quizá el trabajo más importante en osteoinmunología de las dos últimas décadas ha sido el descubrimiento y la caracterización del ligando del receptor activador del RANK- RANKL-OPG <sup>(114)</sup> (Figura 13). Este sistema receptor-citocina proporciona señales clave que controlan la comunicación intercelular entre las células óseas y células inmunitarias y es un importante regulador de la homeostasis ósea y del desarrollo de enfermedades autoinmunes relacionadas con el hueso <sup>(114)(138)</sup>. Las interacciones RANK-RANKL-OPG se caracterizaron inicialmente durante las investigaciones sobre su papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis y el recambio óseo <sup>(139)</sup>. En concreto, el RANK expresado en la superficie celular de los pre-osteoclastos y osteoclastos debe unirse al RANKL en otras células del microambiente óseo, como los osteoblastos, para desencadenar programas de diferenciación y activación; sin embargo, el umbral de activación celular mediante la interacción RANK-RANKL está determinado por la expresión relativa de OPG, que interfiere en la unión de RANK-RANKL actuando como un receptor señuelo para el RANKL <sup>(114)</sup>. Este eje también puede observarse en otros tipos de células que utilizan RANK para sus funciones biológicas, incluidas las células inmunitarias. Es importante destacar que este descubrimiento ha conducido al desarrollo de un tratamiento exitoso para la osteoporosis y pérdida ósea relacionada con la metástasis, en el que el RANKL se dirige a un anticuerpo terapéutico <sup>(140)</sup>.



**Figura 13.** La característica unificadora de muchas de estas interacciones celulares suele ser la interacción entre las fuentes de RANKL y las células que expresan RANK. El efecto neto de las interacciones osteoimunes se cuenta en gran medida en función del aumento (o la regulación) de la pérdida ósea debido a una mayor diferenciación de osteoclastos <sup>(114)</sup>.



## **2.HIPÓTESIS**

## HIPÓTESIS

Se plantearon las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Los pacientes con AR y PMR de inicio en el anciano presentan varios factores de riesgo que condicionan una mayor pérdida de masa ósea y el desarrollo de osteoporosis como es la inflamación articular, la edad (inmunosenectud) y el tratamiento con corticoides. Esta pérdida de masa ósea podría estar mediada por un aumento del sistema OPG/RANKL/RANK junto con una inhibición de la vía Wnt- $\beta$ -catenina a través de sus antagonistas (esclerostina y Dkk-1).
2. El comportamiento del metabolismo óseo es diferente entre pacientes con AR y PMR basal, debido a las diferencias inmunológicas de cada patología.
3. El TBS tiene un mayor poder discriminativo que la DMO para la evaluación de riesgo de fractura en pacientes tratados con GC, siendo especialmente útil en PMR.

## **3.OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

Primario: Analizar los valores de los mediadores del metabolismo óseo (esclerostina, Dkk-1, RANKL, OPG) en pacientes con diagnóstico reciente de AR y PMR del anciano, y su relación con el remodelado óseo y la evolución de la densidad mineral ósea.

### Secundarios:

- Analizar la evolución de los mediadores del metabolismo óseo y valorar su evolución en función de la enfermedad (AR vs PMR), la actividad de la enfermedad (clínica y analítica) y los tratamientos recibidos.
  
- Analizar los factores asociados con una mayor pérdida de masa ósea y con el desarrollo de osteoporosis, en pacientes con AR y PMR de inicio en el anciano.
  
- Comparar los valores de los mediadores del metabolismo óseo con un grupo sano control.



## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio observacional longitudinal prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR y PMR de inicio reciente en el anciano atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol entre enero 2013 y diciembre 2014. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital en enero del 2013 con el código PI-13-001. Se recogieron consentimientos informados de todos los pacientes.

### **SUJETOS DEL ESTUDIO:**

La población objeto del estudio incluyó pacientes con artritis de inicio tardío visitados en el servicio de reumatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, incluidos previamente en la cohorte de artritis de inicio tardío en el anciano (ARTIEL). En esta cohorte se habían incluido pacientes con diagnóstico de artritis de inicio en el anciano o tardío, definida como aquella que empezaba a una edad igual o superior a los 60 años. Se evaluaron en una consulta monográfica por un único reumatólogo. La selección de pacientes se realizó mediante muestreo consecutivo con participación voluntaria. Se incluyeron pacientes con una edad superior o igual a 60 años con una artritis inflamatoria poliarticular, tanto rizomiélica como periférica. Se excluyeron pacientes con una causa infecciosa o tumoral, aquellos con demencia, inmunodeficiencias o alteración del eje corticoadrenal, así como los que habían recibido glucocorticoides en los últimos 6 meses. Entre enero de 2013 y diciembre 2014, se realizaron 241 primeras visitas. De estas, 82 cumplieron criterios de inclusión.

Para nuestro estudio, seleccionamos de esos 82 pacientes, aquellos que fueron diagnosticados de AR según criterios ACR/EULAR 2010 y de PMR según los criterios ACR/EULAR 2012. Se excluyeron los pacientes con un diagnóstico previo de osteoporosis o bajo tratamiento antiosteoporótico (incluyendo denosumab, bifosfonatos, teriparatida,

ranelato de estroncio, SERMs y terapia hormonal sustitutiva), así como los pacientes con otras enfermedades que afectan al metabolismo óseo (como osteogénesis imperfecta, la enfermedad de Paget, el hipertiroidismo, el hipogonadismo, el hipercortisolismo, las neoplasias, la enfermedad ósea renal, la cirrosis hepática o el trasplante), o los pacientes tratados con citostáticos, anabólicos, antiandrógenos o antiepilépticos anteriores a la inclusión en el estudio. Se incluyeron finalmente en nuestro estudio un total de 59 pacientes (43 con AR y 16 con PMR).

En los pacientes con insuficiencia de 25-OHD (< 20 ng/ml) se recomendó el tratamiento con suplementos de vitamina D. El tratamiento anti osteoporótico fue recomendado por el médico tratante cuando los pacientes desarrollaron osteoporosis densitométrica o fracturas por fragilidad durante el seguimiento y en pacientes con dosis diarias de GC > 5 mg con una duración estimada superior a 3 meses. Los pacientes que iniciaron un tratamiento anti osteoporótico durante el período de seguimiento se incluyeron en el análisis inicial, pero se excluyeron en el análisis de seguimiento. Por lo tanto, los valores de la DMO, los mediadores óseos y las mediciones de laboratorio no incluyen a los pacientes bajo tratamiento anti osteoporótico en ningún momento del análisis.

Por otro lado, se reclutaron un total de 19 sujetos sanos de sexo y edad similares, sin tratamiento anti osteoporótico, enfermedad articular inflamatoria ni criterios de exclusión, para disponer de variables analíticas de referencia en el mismo rango de edad. La mayoría se trataba de personas que acudían a la consulta de reumatología como acompañantes de un enfermo.

El tiempo de seguimiento fue de 12 meses, durante el seguimiento los pacientes fueron visitados también por un único reumatólogo. Los pacientes fueron evaluados clínicamente al inicio y a los 1, 3 y 12 meses.

### **1.Variables clínicas:**

En la visita basal se realizó a todos los pacientes una anamnesis y exploración física completa. Los datos que se recogieron en el momento basal se muestran en la [Tabla 7](#). Además, se evaluaron los factores de riesgo de osteoporosis, incluidos los antecedentes de fracturas por fragilidad, el consumo de tabaco y alcohol, la ingesta de calcio en la dieta (mg/día) y las comorbilidades asociadas, entre otros.

Se calculó la dosis diaria y acumulada de GC a 1, 3 y 12 meses. En cada visita se registraron otros tratamientos con FAME.

La evaluación clínica se llevó a cabo en cada visita incluyó: dolor global mediante una Escala Visual Analógica del Dolor, evaluación del NAD y NAT (de 28) y evaluaciones de la gravedad global de la enfermedad por parte de los pacientes y los médicos mediante una EVA que iba de 0 a 10. La actividad de la artritis periférica se calculó mediante 3 índices que tienen en cuenta para su cálculo: el recuento de NAT, NAD, EVA y el valor de la PCR; estos son el índice compuesto que valorada de forma asimétrica los 4 componentes DAS28-PCR, y por otro lado los índices simplificados, SDAI y CDA (este último no tiene en cuenta el valor de PCR). La actividad de la enfermedad alta se definió como DAS28-PCR > 5,1, SDAI > 26 o CDAI >22 <sup>(18)</sup>. Se midieron el peso, la altura y el IMC (kg/cm<sup>2</sup>) al inicio y a los 12 meses.

<b>Variables clínico-epidemiológicas</b>
<p><b><u>Antecedentes</u></b></p> <p>Sexo (hombre/mujer)</p> <p>Fecha de nacimiento</p> <p>Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o reumáticas</p> <p>Antecedentes patológicos médico-quirúrgicos</p> <p>Factores de riesgo cardiovascular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensión arterial (sí/no)</li> <li>Dislipemia (sí/no)</li> <li>DM (sí/no)</li> <li>Hábito tabáquico (paquetes/año)</li> </ul> <p>Tratamientos farmacológicos actuales</p>
<p><b><u>Síntomas</u></b></p> <p>Fecha de inicio de los síntomas</p> <p>Fecha de la primera consulta médica</p> <p>Fecha de la primera valoración por un reumatólogo</p> <p>Fiebre (sí/no)</p> <p>Pérdida de peso superior al 5% (sí/no)</p> <p>Astenia (sí/no)</p> <p>Anorexia (sí/no)</p> <p>Rigidez matutina (sí/no)</p> <p>Edema (sí/no)</p> <p>Afectación de cintura escapular (sí/no)</p> <p>Afectación de cintura pélvica (sí/no)</p> <p>Afectación de articulaciones periféricas (sí/no)</p> <p>Afectación de pequeñas articulaciones de las manos (sí/no)</p> <p>EVA de dolor del paciente (0-10)</p> <p>EVA de dolor del médico (0-10)</p>
<p><b><u>Exploración física</u></b></p> <p>Peso (kg)</p> <p>Talla (cm)</p> <p>Perímetro abdominal (cm medidos a la altura del ombligo)</p> <p>Tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg)</p> <p>NAD y NAT</p>

**Tabla 7. Variables clínicas recogidas en la visita basal**

## **2.Variables analíticas:**

Se recogieron muestras de sangre en el momento del diagnóstico y a los 1, 3 y 12 meses del reclutamiento, mediante venopunción entre las 8:00 y las 10: 00 am después de ayuno nocturno. Las muestras se procesaron inmediatamente y se separó el suero en alícuotas que se congelaron a -80°C hasta su análisis posterior.

Las mediciones de laboratorio incluyeron:

- Perfiles bioquímicos automatizados: las concentraciones de glucosa, proteína total, urea , creatinina, urato, calcio, fosfato, magnesio, sodio, potasio, cloro, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, AST, ALT, GGT, LDH, CK, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y PCR, se midieron en muestras de suero utilizando un analizador automático Cobas 711 de Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania (fabricado por Hitachi, Tokio, Japón).
- Pruebas de bioquímica hormonal: las concentraciones de hormona paratiroidea se determinaron mediando inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia (Architect, Abbott); la sensibilidad analítica fue de 1.2 pg/mL y el CV <2.8%. El rango de referencia era de 15-65 pg/mL. Las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D se midieron por inmunoanálisis de quimioluminiscencia en el analizador LIASON® de DiaSorin. La sensibilidad del ensayo fue de 4 ng/mL. Los CV fueron <8.8%.
- Prueba de hematología: la VSG se determinó en muestras de sangre total con EDTAK3 de forma automatizada mediando el método modificado de Westergren en el analizador Ves-Matic-Cube 200 (Menarini Diagnostics). El hemograma se determinó por método Coulter, con el computador automatizado STKR Coulter Counter.

En la [tabla 8](#) se resumen los valores de normalidad de los diferentes parámetros bioquímicos , hormonales y hematológicos según el laboratorio del HUGTiP.

- Pruebas inmunológicas: se determinó el FR por COBAS mediante turbidimetría. Se consideraron positivos por encima de 20 UI/mL. Los ANA y anti-DNA se determinaron mediante ANA (HEp-2) Slide 12 WellsDNA (INOVA Werfen Group) con inmunofluorescencia indirecta. Se consideran positivos por encima de 1/320. Los ENA se determinaron mediante EUROLINE: ANA Profile 3 (Euroimmun) con inmunoblot. La normalidad es la negatividad de estos. Los ACPA se cuantificaron con QUANTA Lite® CCP3 IgG (INOVA Werfen Group) mediante ELISA. Se consideran positivos por encima de 20 U/mL.
  
- Pruebas metabolismo óseo: El telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I en suero (sCTX) se evaluó mediante un inmunoensayo electroquímico luminiscente automatizado (Elecsys, Roche). Los mediadores de remodelación ósea Dkk-1, esclerostina, OPG y RANKL se midieron mediante ELISA (R&D systems) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación intra e inter de SOST y Dkk-1, según el fabricante, son los siguientes esclerostina 1,8-2,1% y 8,2-10,8%; Dkk1 1,8-2,6% y 7,7-8,7%. El rango de detección de RANKL y OPG son 78,1 - 5.000 pg/mL y 62,5 - 4.000 pg/mL, respectivamente. Todas las muestras se midieron por duplicado por personal experimentado y en una sola pasada.

Parámetro	Valores de la normalidad
<b>Hemograma:</b>	
Hemoglobina	Hombres 13.5-17.5 g/dL // Mujeres 12-16 g/dL
Leucocitos	4-11x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	1.5-6.5 x 10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	150-400 x 10 <sup>9</sup> /L
VSG	0-20mm/1 <sup>a</sup> hr
<b>Bioquímica</b>	
Glucosa	68-100 mg/dL
Proteínas totales	63-80 g/L
Urea	0-65 años: 17-50 mg/dL // > 65 años 18-71 mg/dL
Creatinina	Hombre >15 años: 0.5-0.9 mg/dl // Mujer > 15 años 0.7-1.2 mg/dL
Urato	Hombre 3.4-6.9 mg/dL // Mujer 2.4-5.7 mg/dL
Calcio	8.5-10.5 mg/dL
Fosfato	2.5-4.5 mg/dL
Magnesio	1.7-2.55 mg/dL
Sodio	136-148 mmol/L
Potasio	3.5-5.1mmol/L
Cloro	99-110 mmol/L
Bilirrubina total	0.19-1.0 mg/dL
Fosfatasa alcalina	Hombre >17 años 40-130 U/L // Mujer >17 años 35-105 U/L
AST	Hombre: 5-40 U/L // Mujer: 5-32 U/L
ALT	Hombre: 5-41 U/L // Mujer: 5-33 U/L
GGT	Hombre: 10-71 U/L // Mujer: 6-42 U/L
LDH	Hombre: 135-225 U/L // Mujer: 135-214 U/L
CK	30-220 U/L
Triglicéridos	<150 mg/dL
Colesterol total	<200 mg/dL
PCR	0-5 mg/L
Paratirina	15-65 pg/mL
Calcidiol	>30 ng/mL

**Tabla 8.** Valores de la normalidad de los parámetros de hemograma y bioquímica

En todas las visitas de seguimiento se recogieron muestras de sangre en las que se determinaron de nuevo los parámetros analíticos mencionados. Los parámetros hormonales e inmunológicos sólo fueron repetidos a los 12 meses.

En los controles sanos, se congelaron muestras de suero y sangre fresca (hemoteca y seroteca). No se realizaron otras pruebas complementarias ni visitas sucesivas en esta población.

### **3. Variables radiológicas**

Se realizaron radiografías simples de manos, pies y sacroilíacas de todos los pacientes en el momento basal y a los 12 meses de evolución. Las radiografías fueron informadas por un radiólogo especialista en enfermedades del aparato locomotor. Se describió la presencia o no de erosiones. Los pacientes con 1 o más erosiones fueron considerados pacientes con artritis erosiva

### **4. Variables de densidad mineral ósea**

En análisis de la densidad mineral ósea (DMO) se realizó mediante DXA. Se utilizó un densitómetro GE-Lunar modelo Prodigy (GE Healthcare) con software de análisis EnCore versión 14. Para asegurar la calidad de las mediciones se siguió el proceso de calibraciones del fabricante y la exploración diaria de la fantoma que simulaba en forma y densidad la columna lumbar. Se recogieron los datos de la DMO en columna lumbar y el fémur proximal, al inicio y a los 12 meses de seguimiento. Los pacientes con una puntuación  $T \leq -2,5$  de desviación estándar (DE) en la columna lumbar, el cuello femoral o el fémur total fueron diagnosticados de OP. La pérdida ósea significativa se definió por pérdidas de DMO lumbar  $> 5\%$  o pérdidas de DMO de fémur proximal  $> 3\%$  en un año de seguimiento. TBS fue medido con el programa TBS iNsight versión 2.1 (Med-Imaps). Se considera una estructura trabecular alterada cuando presenta un TBS inferior a 1.230.

## **5. Variables de actividad y funcionalidad**

En todos los pacientes con AR se calcularon los índices DAS28-VSG, DAS28-PCR, SDAI y CDAI en cada una de las visitas. Para el cálculo de la fórmula DAS28 se utilizó la aplicación ReumaHelper®.

En los pacientes con PMR, dado que no existen criterios de remisión, está se registró de manera dicotómica (SÍ/NO) teniendo en cuenta el EVA global del pacientes, síntomas y valores de RFA.

En todos los pacientes, en la visita basal y a los 12 meses se calculó el índice de comorbilidad de Charlson de acuerdo con la anamnesis y la revisión de la historia digitalizada. Se definió como índice de Charlson bajo el menor o igual a 3 y alto por encima de 3. Por otro lado, a todos los pacientes en cada visita se les registró el índice de funcionalidad HAQ.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos en el que las variables categóricas se expresaron como porcentajes (frecuencias relativas) y las variables continuas como la media  $\pm$  DE. Las diferencias entre las medias de las variables continuas se evaluaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y las diferencias entre las proporciones mediante la prueba de Fisher, chi-cuadrado y pruebas no paramétricas. En concreto se analizaron, diferencias entre pacientes (AR y PMR) con controles, entre diagnósticos (AR y PMR) y entre pacientes con y sin presencia de osteoporosis por DXA. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la asociación entre variables. La covariación de los mediadores del remodelado óseo en pacientes con AR y los cambios en la DMO se evaluó mediante modelos lineales mixtos. Se realizó la corrección de Bonferroni para las pruebas múltiples de cada mediador óseo para evitar el error de tipo I. Se utilizó el área bajo la curva ROC (AUC) para determinar el mejor valor de corte y la predictibilidad de sCTX para la osteoporosis en términos de valor absoluto (ng/mL), con un rango de confianza del 95%. Los resultados se consideraron significativos si el valor p de dos caras era inferior a 0,05. El análisis estadístico fue realizado con SPSS software versión 15.0.



## **5.RESULTADOS**

## **5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO BASAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS**

### **5.2. EORA BASAL**

**5.2.1. Características clínicas**

**5.2.2. Índices de actividad**

**5.2.3. Factores de riesgo de osteoporosis**

**5.2.4. Datos analíticos**

**5.2.5. Datos densitométricos**

**5.2.6. Mediadores del metabolismo óseo**

**5.2.7 Asociación mediadores de remodelado óseo, mediadores inflamatorios y DMO**

### **5.3. EORA SEGUIMIENTO**

**5.3.1. Evolución clínica**

**5.3.2. Evolución analítica**

**5.3.3. Evolución de los mediadores del metabolismo óseo**

**5.3.4. Evolución de la DMO**

**5.3.5 Diferencias en función de la presencia de osteoporosis densitométrico**

### **5.4. CONCLUSIONES ANÁLISIS EORA**

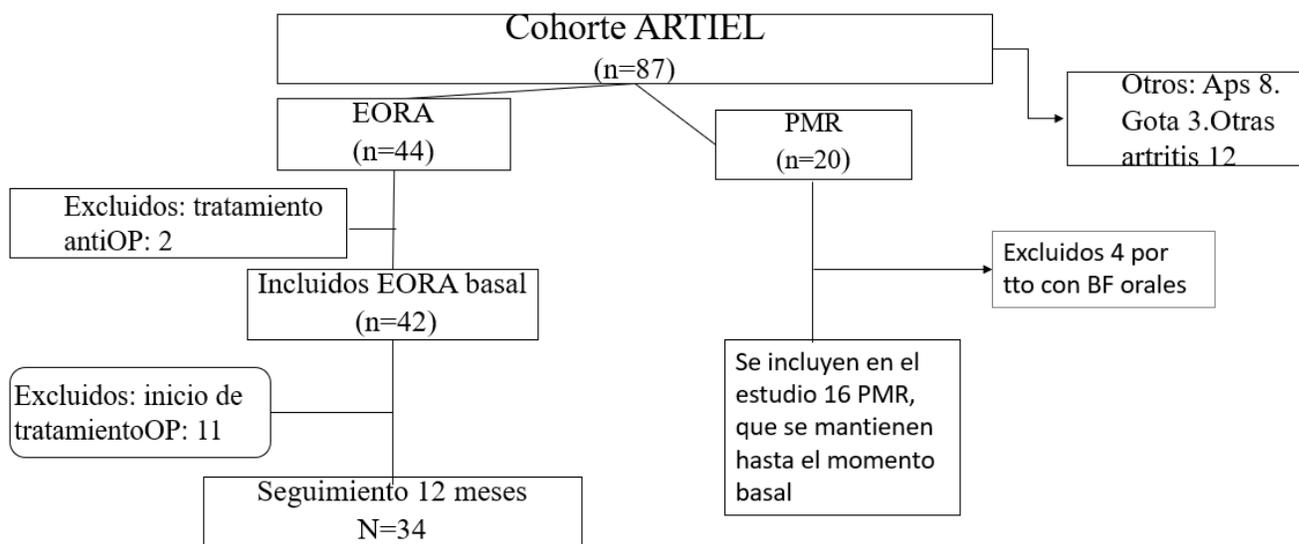
## 5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO BASAL DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

De los 82 pacientes incluidos en la cohorte ARTIEL, 73 (89%) pacientes no habían recibido previamente tratamiento antiosteoporótico, siendo así incluidos en nuestro estudio. Cuarenta y dos de los pacientes (57.5%) fueron diagnosticados de AR y 16 (21.9%) de PMR (Figura 14). La media de edad fue de  $75 \pm 7$  años, y el 50.7% (n=37) eran mujeres.

Un 38.4% de los pacientes eran diabéticos y el 75.3% (n=55) eran hipertensos. Presentaban una tendencia al sobrepeso con un IMC  $28,39 \pm 4,69$  kg/m<sup>2</sup> (rango 19,71-45,17) y un perímetro abdominal  $100,8 \pm 11,1$  cm (rango 75-141); en el momento del estudio 6 pacientes presentaban antecedente de cáncer estando curados y sin tratamiento activo oncológico.

Se recogieron factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. El 90.4% de los pacientes no habían fumado nunca y el 9.6% eran fumadores activos, con un consumo calculado de 1-2 paquetes/año ( $1.15 \pm 1.36$ ). El 43.8% aseguraba una ingesta insuficiente de calcio, entendida por menos de 500 mg de calcio al día, así mismo 9 pacientes (12.3%) no realizaban ningún tipo de actividad física. Al preguntar por los antecedentes familiares, el 12.3%, 9 pacientes, referían fractura fémur en sus progenitores. De todos ellos, sólo 2 tenían el diagnóstico previo de osteoporosis, aunque no tratada y al realizar la DMO en el momento basal del estudio, 23 pacientes (31.5%) presentaron diagnóstico densitométrico de osteoporosis. La media de DMO fue para cuello fémur  $0.831 \pm 0.144$  g/cm<sup>2</sup>, fémur total  $0.906 \pm 0.159$  g/cm<sup>2</sup> y para columna lumbar  $1.086 \pm 0.227$  g/cm<sup>2</sup>. En la analítica basal global, destacaba que el 72.6% (n=53) presentaban niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/mL, siendo la media de  $14.9 \pm 7.4$  ng/mL. No encontramos alteraciones significativas en TSH, función renal ni en niveles de fósforo/calcio.

En el grupo de control se incluyeron 19 pacientes, no observando diferencias en cuanto a edad, sexo, IMC y comorbilidades entre ambos grupos. La media de edad del grupo fue de  $72 \pm 7$  años, y el 47.4% eran mujeres (ver tabla 9 y 10).



**Figura 14.** Esquema de inclusión de pacientes en nuestro estudio.

## **5.2.EORA BASAL**

### **5.2.1.Características clínicas**

De los 73 pacientes incluidos en nuestro estudio, cuarenta y dos fueron diagnosticados de AR y 31 de estos completaron los 12 meses de seguimiento. Veinticuatro pacientes eran hombres (57.1%), por lo que la proporción hombre:mujer fue prácticamente de 1:1. La media de edad fue de  $74\pm 7$  años (rango entre 60 y 84). El 38.1% era diabéticos y el 66.7% hipertensos. Presentaban además tendencia a la obesidad con IMC  $28\pm 5$  kg/m<sup>2</sup>, con un perímetro abdominal de  $101.4\pm 11.5$  cm.

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera evaluación reumatológica fue de  $26\pm 44$  semanas. La mayoría, el 95.2%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad y un 69% astenia. El 73.8% presentaba afectación de cintura escapular pero sólo 45.2% de la cintura pélvica. Todos los pacientes presentaban artritis periférica, y en el 95.2% de los casos estaban implicadas las pequeñas articulaciones de las manos. El NAD y NAT fue de  $10\pm 6$  y  $12\pm 5$ , respectivamente. La EORA fue seropositiva (FR>20 y/o ACPA>20) en el 59.5% de los casos: un 35.7% fueron positivas para FR ( $53.96\pm 94.68$  UI/mL) y un 52.4% para ACPA ( $77.56\pm 111.28$  UI/mL). El 50% de los pacientes (n=21) tenían ANA positivos (12 con patrón homogéneo y 9 con patrón moteado). Sólo 3 pacientes presentaban erosiones al inicio (7,1%).

### **5.2.2. Índices de actividad**

La recogida de los índices de actividad está realizada únicamente en los pacientes de la serie diagnosticados de EORA. En el momento basal destacan elevadas puntuaciones en los índices de actividad, de acuerdo con el carácter explosivo, poliarticular y sistémico de la EORA. La media de DAS28-PCR fue de  $5,75\pm 1,05$  y la de DAS28-VSG de  $6.34\pm 1.06$ . La media basal del índice SDAI fue de  $41.3\pm 14.2$  y la del CDAI  $37.2\pm 11.8$ . El 71.4% de los pacientes presentaban alta actividad medida por DAS28-PCR (DAS28-PCR  $\geq 5.1$ ). Un 85.7%

tenían un Charlson por debajo de 3 al inicio (media de  $1.14 \pm 1.22$ ), y básicamente el 69% tenían un HAQ por encima de 1 (media  $1,65 \pm 0,82$ ).

### **5.2.3 Factores de riesgo de osteoporosis**

Se recogieron factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. El 11.9% eran fumadores activos, con un consumo calculado de 1-2 paquetes/año ( $1.45 \pm 1.44$ ). El 37.7% aseguraba una ingesta insuficiente de calcio, así mismo 4 pacientes (9.5%) no realizaban ningún tipo de actividad física. Al preguntar por los antecedentes familiares, el 16.7%, 7 pacientes, referían fractura fémur en sus progenitores. De todos ellos, sólo 1 tenía el diagnóstico previo de osteoporosis, aunque no tratada.

### **5.2.4 Datos analíticos**

Los datos demográficos y los perfiles bioquímicos del grupo EORA y del grupo de control se muestran en la [tabla 9](#). Como se puede ver en la tabla, al comparar el grupo EORA con el control destaca en los pacientes EORA niveles más bajos de PTH y de calcidiol en comparación con el grupo control, y niveles más altos de sCTX. Los valores medios de calcidiol en EORA fueron de  $14.5 \pm 6.4$  ng/mL, presentando el 75.6% valores de insuficiencia (<20 ng/mL) frente al 42.1% de los controles ( $p=0.031$ ). El 36.8% de los controles vs el 14.28% de los pacientes EORA presentaban elevación de la PTH por encima del rango de normalidad. Por otro lado, como es esperable, los pacientes con EORA presentaban niveles más elevados de VSG y PCR que el grupo control.

Variables	Valores normales	Grupo control (n=19)	EORA (n=42)	p
<b>Datos antropométricos y clínicos</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		24±4	28±5	0.847
Edad		72±7	74±7	0.271
Sexo (M/H)		9/10	18/24	0.288
DM (%)		26.3	38.1	0.621
Fumador (%)		5.3	11.9	0.599
<b>Parámetros bioquímicos</b>				
PCR (mg/L)	< 5	3.7±4.7	41.2±56.4	<0.001
VSG (mm/h)	0-20	17.4±16.8	52.8±27.7	<0.001
Ca (mg/dL)	8.8-10.2	9.6±0.3	9.5±0.4	0.457
P (mg/dL)	2.69-4.65	3.04±0.35	3.28±0.68	0.078
FA (UI/L)	40-13	89±3	88±33	0.954
TSH (μUI/mL)	0.27-4.2	1.8±0.89	2.41±1.69	0.143
PTH (pg/ml)	15-65	59.3±22.2	47.2±21.2	0.047
25-OHD (ng/mL)	30-100	20.3±7.2	14.5±6.4	0.002
sCTX (ng/mL)	0.458	0.289±0.106	0.497±0.183	<0.001
Il-6 (pg/mL)	-	-	17.1±15	

**Tabla 9.** Datos demográficos y parámetros bioquímicos al inicio del estudio. Los resultados se expresan como media ± DE o %. Significación estadística p<0,05

### 5.2.5. Datos densitométricos

Al realizar la DMO en el momento basal del estudio, 12 pacientes (28.6%) presentaron diagnóstico densitométrico de osteoporosis y el 45.2% (n=19) osteopenia. La media de DMO g/cm<sup>2</sup> fue para cuello fémur 0.837±0.118 g/cm<sup>2</sup>, fémur total 0.922±0.139 g/cm<sup>2</sup> y para columna lumbar 1.099±0.228 g/cm<sup>2</sup>. No encontramos diferencias en los valores densitométricos y la clasificación de osteoporosis, entre el grupo control y el grupo EORA (Tabla 10), si bien se observa una tendencia a mayor prevalencia de osteopenia en el grupo EORA (45.2% vs 26.3%) y mayor prevalencia de DMO en rango de normalidad en el grupo control (42.1% vs 26.2%).

<b>DMO</b>	<b>Grupo control (n=19)</b>	<b>EORA (n=42)</b>	<b>p</b>
Lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1.143±0.247	1.099±0.228	0.505
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0.859±0.114	0.837±0.118	0.517
Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0.935±0.139	0.922±0.139	0.329
Clasificación DMO (% , n)			
Osteoporosis	31.6 (6)	28.6 (12)	0.781
Osteopenia	26.3 (5)	45.2 (19)	0.339
Normal	42.1 (8)	26.2 (11)	0.380

**Tabla 10. Características basales de los valores densitométricos de los pacientes con EORA vs controles.** Los resultados se expresan como media ± DE. Significación estadística p<0,05

### 5.2.6 Mediadores del metabolismo óseo

Los mediadores del metabolismo óseo de los pacientes con EORA al inicio (antes de comenzar corticoterapia o tratamiento con FAME) y de los controles se muestran en la [tabla 11](#). De manera significativa encontramos mayores niveles de esclerostina y OPG en el grupo EORA respecto al grupo control, y menores niveles de Dkk-1. No hubo diferencias entre los dos grupos en los valores del RANKL; sin embargo, es importante señalar que la mayoría de pacientes y controles presentaban valores indetectables de RANKL (por debajo del límite de detección EILISA (<78.1 pg/mL). Así, hasta el 95,2% de los pacientes con EORA y el 72,2% de los controles en el momento basal.

<b>Variabes</b>	<b>Grupo control (n=19)</b>	<b>EORA (n=42)</b>	<b>p</b>
<b>Mediadores óseos</b>			
Esclerostina (ng/ml)	0.238±1.617	0.971±0.69	0.016
Dkk-1(ng/ml)	2.230±2.18	1.22±1.53	0.045
OPG (ng/ml)	2.657±1.930	4.848±2.210	0.001
RANKL (ng/ml)	0.071±0.196	0.009±0.044	0.209

**Tabla 11. Mediadores óseos y parámetros de DMO en la línea de base.** Los resultados se expresan como media ± DE o % (número). Significación estadística p<0,05. Al inicio del estudio, los pacientes con EORA mostraban mayores valores de esclerostina y OPG circulantes en comparación con los controles, mientras que los valores de Dkk-1 estaban disminuidos. No se observaron diferencias en los valores basales de DMO.

### 5.2.7. Asociación mediadores del remodelado óseo, mediadores de inflamación y DMO

Buscamos asociaciones entre los mediadores óseos y la inflamación, medida está por niveles de VSG , PCR, TNF $\alpha$  e Il-6; índices de actividad: DAS28-PCR, DAS28-VSG y HAQ; y por exploración: NAD y NAT. En un primer análisis no se encontró correlación entre los mediadores óseos y los parámetros inflamatorios, excepto una correlación positiva entre los valores de HAQ y los niveles de esclerostina( $r=0.296$ ,  $p=0.050$ ). En un segundo tiempo, al realizar ajustes por sexo e IMC, encontramos una correlación positiva entre esclerostina y RFA: con VSG ( $r=0,338$ ,  $p =0,035$ ) y PCR ( $r=0,374$ ,  $p=0,019$ ).

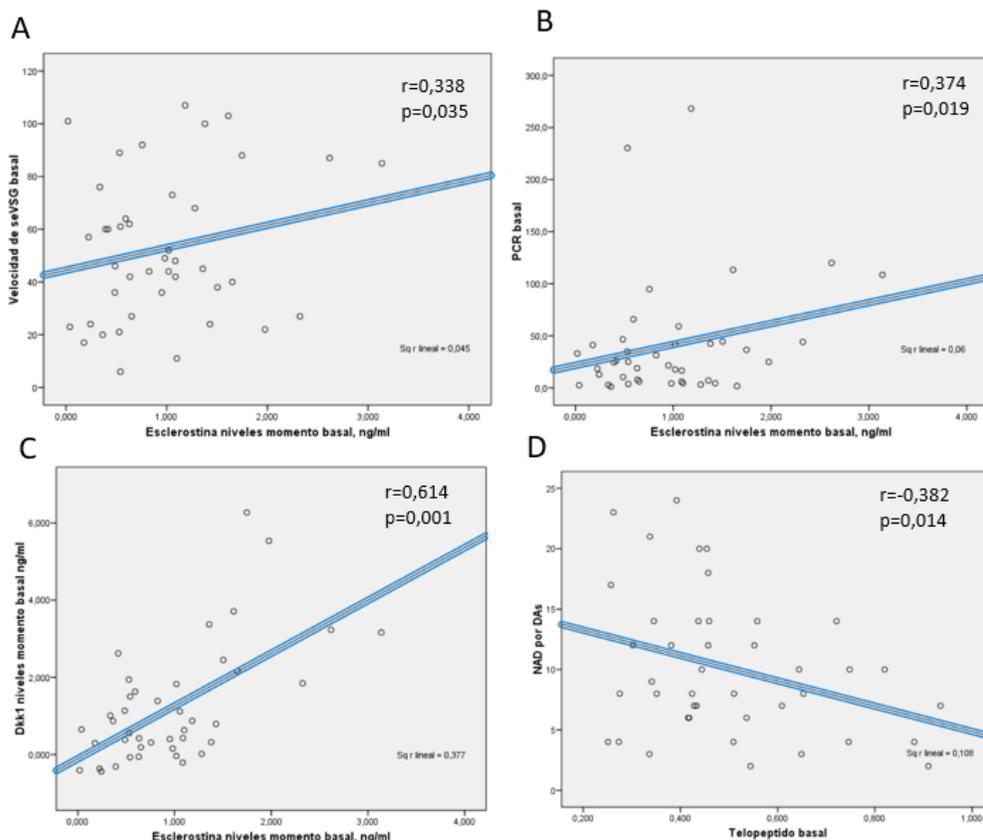
Aunque el sCTX fue significativamente mayor en el grupo EORA que en los controles, no encontramos correlación significativa con la VSG, la PCR o los mediadores óseos. Sin embargo, mostró una correlación negativa con la NAD ( $r=-0,382$ ;  $p=0,014$ ).

Por otro lado, los niveles de esclerostina también se correlacionaron positivamente con el Dkk-1 ( $r=0,614$ ,  $p =0,001$ ). Se muestran las correlaciones significativas en la [figura 15](#).

En cuanto a los valores de DMO, no hubo diferencias significativas en las mediciones totales de la DMO ni en el número de individuos con osteoporosis entre los controles y los pacientes con EORA al inicio del estudio, aunque los pacientes con EORA mostraron una tendencia mayor a presentar osteopenia, especialmente en la columna lumbar. Por otro lado, no encontramos correlaciones significativas entre DMO y marcadores de inflamación, a excepción de la relación con Il-6, observándose una correlación negativa significativa ( $r= -0.451$ ,  $p=0.004$ ). En cuanto a la relación con los mediadores óseos, se detectó una correlación negativa significativa entre los niveles de OPG y la DMO del cuello del fémur ( $r=-0,413$ ;  $p=0,009$ ) y la DMO total del fémur ( $r=-0,379$ ;  $p=0,017$ ). También los niveles de sCTX se correlacionaron negativamente con la DMO lumbar ( $r=-0,256$ ;  $p=0,026$ ) y la DMO total del fémur ( $r=-0,346$ ;  $p=0,031$ ).

Estas asociaciones no fueron significativas en el grupo de control, lo que nos sugiere una relación entre los mediadores óseos, los reactantes de fase aguda y la DMO en los pacientes con EORA.

Al centrarnos en los anticuerpos, no encontramos asociaciones de interés con FR ni ANA, pero como se describe en la bibliografía sí con los ACPA, así como cabría esperar encontramos una correlación positiva entre DMO en cuello de fémur y los ACPA positivos ( $r=0.328$ ;  $p=0.042$ ). Además, de una relación negativa entre estos anticuerpos y los niveles de sCTX ( $r=-0.361$ ,  $p=0.019$ ).



**Figura 15. Gráficos de dispersión.** Correlaciones significativas entre: A) SOST -VSG, B) SOST-PCR, C) SOST-Dkk-1 y D) sCTX-NAD.

### **5.3.EORA SEGUIMIENTO**

#### **5.3.1.Evolución clínica**

Durante el seguimiento 11 pacientes (26.2%) iniciaron tratamiento con fármacos anti-osteoporóticos, todos ellos con antirreabsortivos (4 denosumab subcutáneo y 7 bifosfonatos orales), siendo por ello excluidos de los análisis a los 12 meses. No hubo otras pérdidas en el seguimiento ni el cumplimiento de las visitas planificadas.

#### **5.3.2. Evolución analítica**

Desde el punto de vista analítico general, los cambios más relevantes se muestran en [la tabla 12](#), siendo los cambios más relevantes en los marcadores de inflamación, aunque se observa una mejoría en todos los parámetros, con una disminución de las fosfatasas alcalinas. La media de calcidiol a los 12 meses era de  $25 \pm 10,3$  mg/mL, en su mayoría con suplementación; el 54.8% estaban con niveles de suficiencia, entre 30-60 mg/mL. Además, sCTX presentó una disminución significativa del 40% ( $p < 0,001$ ), pasando a valores de rango de normalidad ( $> 0.454$  ng/mL) el 29% de los pacientes.

<b>Variables</b>	<b>Basal n=42</b>	<b>12 meses n=31</b>	<b>p valor</b>
PCR (mg/L)	41.2±56.4	6.1±6.6	< 0.001
VSG (mm/h)	52.8±27.7	29±17.8	< 0.001
Il-6 (pg/mL)	17.1±15	0.99±1.1	< 0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	13.5±6.3	9.2±4.4	0.002
Ca (mg/dL)	9.5±0.4	9.5±0.36	0.688
P (mg/dL)	3.28±0.68	3.2±0.54	0.352
FA (UI/L)	88±33	65±22	< 0.001
TSH ( $\mu$ UI/mL)	2.41±1.69	2.63±1.41	0.214
PTH (pg/ml)	47.2±21.2	51.8±18.2	0.258
25-OHD (ng/mL)	14.5±6.4	25±10.3	< 0.001
sCTX (ng/mL)	0.497±0.183	0.264±0.139	< 0.001

**Tabla 12.** Características analíticas de los pacientes EORA en la visita basal versus la visita de los 12 meses.

Al evaluar los datos de actividad y de funcionalidad a los 12 meses (Tabla 13), observamos una mejoría de los parámetros de actividad, alcanzando una media de DAS28-PCR de 2.5±1.1, estando el 83.3% de los pacientes en remisión a los 12 meses de tratamiento. También se observó una mejoría de los valores de HAQ. Sólo 3 pacientes desarrollaron nuevas erosiones radiográficas a los 12 meses.

	<b>Basal n=42</b>	<b>12 meses n=31</b>	<b>p valor</b>
<b>DAS28-PCR</b>	5.72±1.11	2.48±1.12	<0.001
<b>SDAI</b>	41.3±14.95	8.1±5.6	<0.001
<b>HAQ</b>	1.61±0.79	0.5±0.5	<0.001

**Tabla 13.** Evolución de índices de actividad y HAQ durante el seguimiento.

Por otro lado, se evaluó el tratamiento recibido por los pacientes durante los 12 meses de seguimiento, todos los pacientes iniciaron tras la primera visita en reumatología tratamiento con glucocorticoides, con una dosis media inicial de  $9.4 \pm 2.4$  mg al día. A los 12 meses, 33 pacientes (78.6%) seguían tomando glucocorticoides con una dosis media de  $4.5 \pm 1.1$  mg al día. La dosis acumulada a los 12 meses fue de  $1578 \pm 381$  mg.

El 88% de los pacientes necesitaron tratamiento inmunosupresor concomitante durante el primer año para el tratamiento de la enfermedad. En el 64% de los casos el fármaco elegido fue el metotrexato (con una dosis media de  $10 \pm 3$  mg semanales), en un 17% hidroxicloroquina y en el resto leflunomida. Sólo un paciente requirió inicio de fármacos biológicos durante el primer año, la terapia elegida fue anti-TNF.

### **5.3.3. Evolución de los mediadores de metabolismo óseo**

La [tabla 14](#) y [la figura 16](#) muestran los mediadores óseos en diferentes momentos tras el diagnóstico. El Dkk-1 mantiene niveles inferiores al grupo control durante todo el seguimiento (1, 3 y 12 meses); aunque a los 12 meses muestran una tendencia a aumentar respecto a los 3 meses no significativa. Los niveles de OPG y esclerostina, que destacaban por estar más elevados en el momento basal respecto al grupo control, persisten significativamente aumentados respecto al grupo control al primer, tercer y mes 12 del seguimiento, aunque observamos una leve disminución de los niveles de esclerostina a los 12 meses de seguimiento. Los niveles de RANKL no cambiaron durante el seguimiento.

La mayoría de los pacientes con EORA presentaban un aumento de los valores de OPG y esclerostina y una disminución del Dkk-1 al inicio y al año de seguimiento. Se analizó el porcentaje con valores por encima o debajo de la media del grupo, así que, tomando como referencia el valor medio del grupo de control (OPG= $2,657$  ng/mL; esclerostina= $0,238$  ng/mL; Dkk-1= $2,230$  ng/mL): 35 pacientes con EORA (83,3%) tenían un aumento de OPG al

inicio y 31 (88,6%) a los 12 meses ( $p=0.350$ ); el 90,2% ( $n=37$ ) tenían un aumento de SOST al inicio y el 91,4% ( $n=32$ ) a los 12 meses ( $p=0,082$ ); y, por último, hasta el 81% ( $n=34$ ) y el 85,7% ( $n=30$ ) tenían valores de Dkk-1 disminuidos al inicio y a los 12 meses, respectivamente.

sCTX mostró un patrón diferente en los pacientes con EORA, con un menor número de pacientes con valores aumentados al inicio (35,7%,  $n=15$ ) y una tendencia a la normalización después de 1 año de seguimiento (sólo el 8,6% con valores  $>0,484$  ng/mL,  $n=3$ ).

#### 5.3.4. Evaluación de la DMO

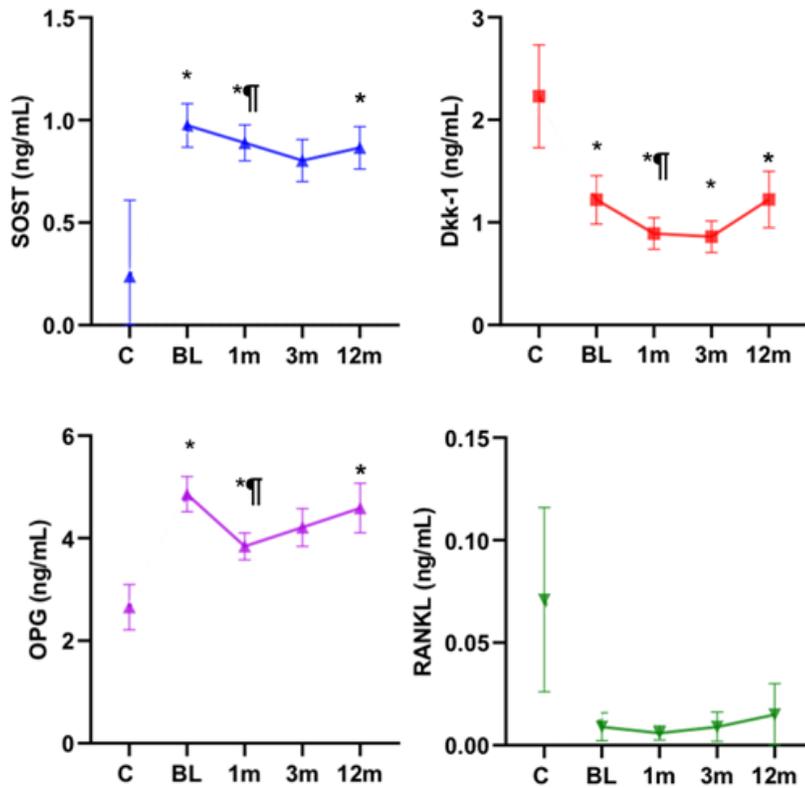
La [tabla 14](#) también muestra las mediciones de la DMO a los 12 meses. Aunque el cambio medio en la DMO sólo fue significativo en el fémur total ( $\Delta=-1,77\%$ ,  $p=0,087$ ), hasta el 69% de los pacientes con EORA tuvieron una pérdida ósea significativa a los 12 meses, que afectó sobre todo a la DMO del fémur proximal. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el recambio óseo, los mediadores óseos, la dosis de GC o los parámetros de actividad de la enfermedad entre los pacientes con o sin pérdida ósea significativa a los 12 meses. Sólo 2 pacientes sufrieron fracturas por fragilidad (2 vertebrales y 1 femoral).

Además, a los 12 meses observamos una correlación positiva entre Dkk-1 y la DMO del cuello del fémur ( $r=0,430$ ;  $p=0,032$ ) y la DMO lumbar ( $r=0,426$ ;  $p=0,033$ ). No encontramos ninguna asociación entre los mediadores óseos y el GC diario. Y al contrario de lo que se esperaba, la dosis acumulada de GC se correlacionó positivamente con la DMO total del fémur ( $r=0,542$ ;  $p=0,005$ ) y la DMO del cuello del fémur ( $r=0,411$ ;  $p=0,043$ ). [Figura 17](#).

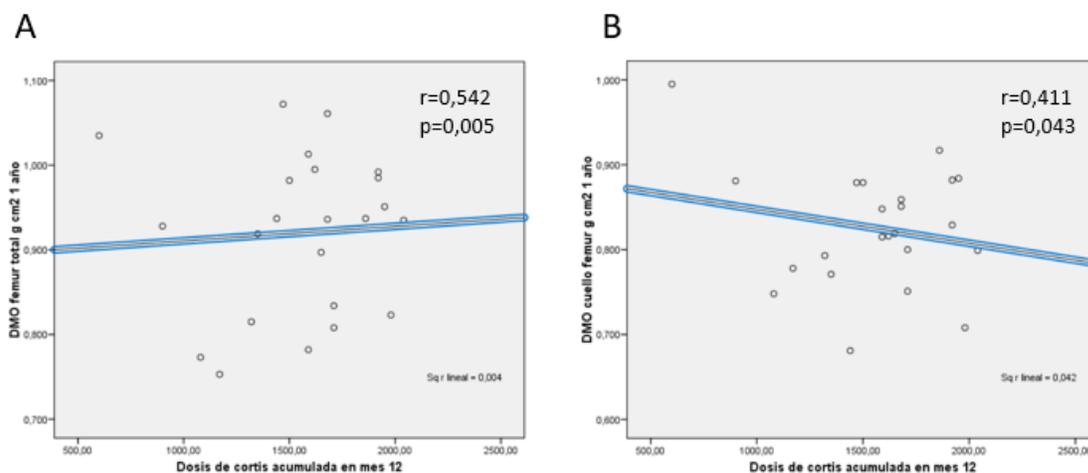
Cabe señalar que no se observaron diferencias significativas en los niveles de mediadores óseos entre los pacientes con EORA que alcanzaron o no la remisión clínica (por DAS28-CRP) a los 12 meses. Además, no se observaron diferencias en los valores de sCTX, mediadores óseos o DMO en función de la presencia/ausencia de anti-CCP.

Variable s	Grupo control N=19	EORA basal N=42	EORA 1 mes N=41	EORA 3 meses N=33	EORA12 meses N=31
<b>Parámetros inflamatorios y actividad de la enfermedad</b>					
VSG (mm/h)	17.4±16.8	52.8±27.7*	17.6±15.3¶	22.8 ±15.9¶	29±17.8*¶#
PCR (mg/L)	3.7±4.7	41.2±56.4*	6±12.6¶	4.4 ± 3.7¶	6.1±6.6¶*
DAS-28	-	5.8±1.1	2.5±1.6¶	2.4± 1.4¶	2.5±1.1¶
<b>Mediadores óseos (ng/mL)</b>					
SOST	0.238±1.61 7	0.974±0.688 *	0.889±0.559*	0.803±0.591# ¶	0.865±0.576*
Dkk-1	2.230±2.18	1.220±1.530 *	0.892±0.982*	0.861±0.882*	1.223±1.532*
OPG	2.657±1.93 0	4.859±2.210 *	3.841±1.676* ¶	4.210±2.099¶	4.589±2.685* #
RANKL	0.071±0.19 6	0.009±0.044	0.006±0.022	0.009±0.041	0.015±0.084
sCTX	0.289±0.10 6	0.498±0.184 *			0.264±0.138
<b>Datos densitometricos (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
Lumbar	1.143±0.24 7	1.099±0.228			1.057±0.169
Cuello femoral	0.859±0.11 4	0.837±0.118			0.824±0.068
Femur total	0.935±0.13 9	0.922±0.139			0.918±0.091¶

**Tabla 14. Actividad de la enfermedad, mediadores óseos y DMO en pacientes con EORA y grupo de control a lo largo del estudio.** SOST: esclerostina Los resultados se expresan como media ± DE. \*p<0,05 en comparación con los controles. ¶p<0,05 en comparación con EORA al inicio; #p<0,05 en comparación con EORA al mes tras la corrección de Bonferroni. En esta tabla se presentan los cambios prospectivos de los niveles de los mediadores del remodelado óseo y de la DMO. Señalar el comportamiento de la esclerostina y la OPG presentando ambos mediadores valores elevados en el momento basal que se mantienen en el tiempo, en cambio los valores de Dkk-1 se mantienen bajos durante todo el seguimiento respecto a los controles. También se observa una pérdida ósea leve pero significativa de DMO en el fémur total a los 12 meses de seguimiento

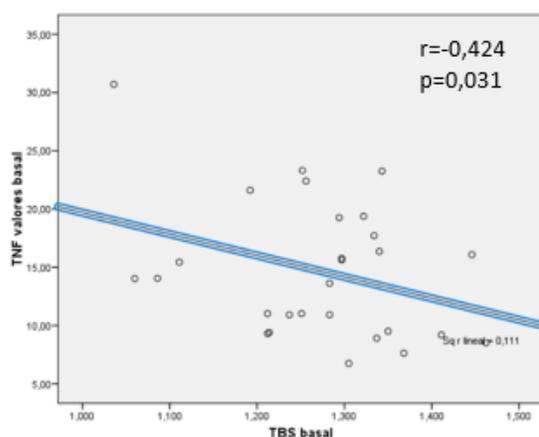


**Figura 16. Mediadores del metabolismo óseo (SOST, Dkk-1, OPG y RANKL) en pacientes y controles a lo largo del estudio.** . SOST: esclerostina . Los datos se expresan como media  $\pm$  DE. \* $p < 0,05$  en comparación con los controles. ¶ $p < 0,05$  en comparación con el EORA al inicio del estudio tras las correcciones de Bonferroni



**Figura 17. Gráficos de dispersión.** Correlaciones significativas entre: dosis acumulada de corticoides y A) DMO FT y DMO CF.

Por otro lado, al evaluar el TBS en los pacientes EORA observamos, que, en el momento basal, el 28.6% (n=8) presentan alteración del hueso trabecular (entendido como  $TBS < 1.23$ ), con una media de  $1.278 \pm 1.298$ . A los 12 meses, el 25% (n=5) presentan  $TBS < 1.23$ , con una media de  $1.269 \pm 1.298$ . Encontramos correlación negativa en el momento basal entre TBS con los niveles de  $TNF\alpha$  ( $r = -0.424$ ,  $p = 0.031$ ) y correlación con tendencia a la significación estadística entre TBS basal y OPG ( $r = 0.353$ ,  $p = 0.77$ ). [Figura 18.](#)



**Figura 18. Gráfico de dispersión.** Correlación entre TBS y anti $TNF\alpha$  basal.

### 5.3.5. Diferencias en función de la presencia de OP densitométricos

Al analizar los resultados densitométricos , en el momento basal el 28.6% de los pacientes del grupo EORA presentaban valores compatibles con osteoporosis y el 45.2% compatibles con osteopenia, sin encontrarse diferencias significativas con el grupo control (ver tabla 10).

Al subdividir tanto a los pacientes EORA como a los controles en grupos con y sin osteoporosis en el momento basal (Tabla 15), se observó en el grupo control que los individuos con osteoporosis presentaban mayores niveles de OPG y Dkk-1 que aquellos individuos sin osteoporosis; mientras que no encontramos diferencias significativas en los mediadores óseos en el grupo EORA.

En los pacientes EORA los niveles de sCTX fueron más elevados en los pacientes con osteoporosis que en los pacientes sin. Esto nos llevó a pensar que podría ser un buen predictor de osteoporosis en aquellos pacientes con EORA al menos previo tratamiento, por ello se evaluó el área bajo la curva ROC (AUC) para determinar el mejor valor de corte y la predictibilidad de sCTX para la osteoporosis. Los valores iniciales de sCTX tuvieron un AUC de 0,753 (IC95% 0,574-0,931,  $p=0,011$ ) con un punto de corte estimado en torno a 0,426 ng/mL (la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN fueron los siguientes: 0,92, 0,47, 0,41 y 0,93, respectivamente) (Figura 19).

Variables	Grupo control N=19		EORA basal N=42	
	No OP (n=14)	OP (n=5)	No OP (n=30)	OP (n=12)
<b>Mediadores óseos (ng/mL)</b>				
SOST	0.425±1.874	0.245±0.479	0.952±0.627	1.027±0.851
Dkk-1	1.392±0.759	4.765±3.587*	1.18±1.63	1.31±1.33
OPG	1.904±1.041	4.667±2.814*	4.94±2.27	4.61±2.12
RANKL	0.066±0.222	0.031±0.036	0.008±0.042	0.014±0.048
sCTX	0.273±0.106	0.306±0.111	0.452±0.164	0.611±0.187*
<b>Datos densitométricos (g/cm<sup>2</sup>)</b>				
Lumbar	1.226±0.231	0.929±0.141*	1.174±0.221	0.913±0.112*
Cuellofemoral	0.897±0.103	0.759±0.081*	0.872±0.111	0.752±0.093*
Femur total	0.973±0.141	0.836±0.076	0.966±0.128	0.816±0.109*

**Tabla 15. Diferencias entre los pacientes con o sin osteoporosis densitométrico en la línea de base en ambos grupos (pacientes EORA y grupo de control).** Los resultados se expresan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes con y sin osteoporosis, en el EORA y los controles, están marcadas con \*. En el grupo de control, los individuos con osteoporosis presentaban valores más altos de Dkk-1 y OPG en comparación con los individuos sin osteoporosis. En el grupo EORA, los pacientes con osteoporosis tenían niveles de sCTX más altos que el grupo sin osteoporosis. Como se esperaba, los pacientes y los controles con osteoporosis tenían una DMO más baja que los que no tenían osteoporosis.

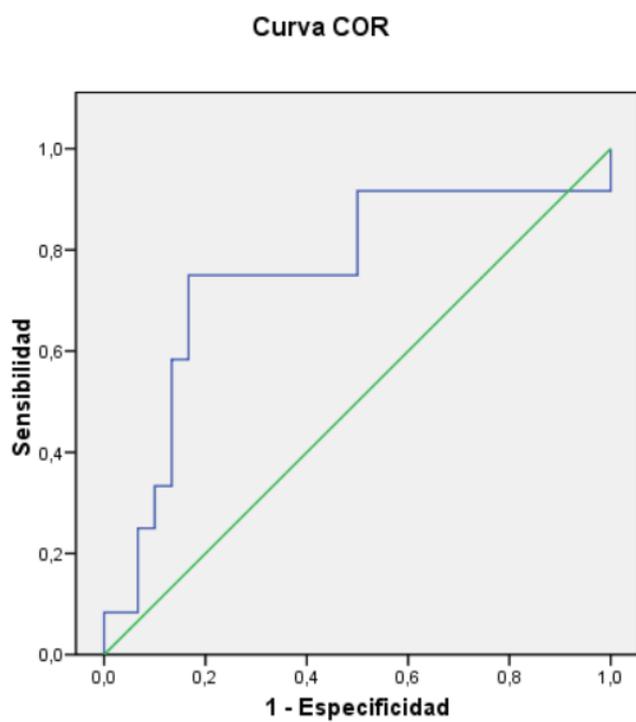


Figura 19. Curva ROC. sCTX consigue AUC de 0,753 (IC95% 0,574-0,931,  $p=0,011$ ).

#### 5.4. CONCLUSIONES ANALISIS DE LOS PACIENTES EORA

- En pacientes con EORA con enfermedad activa sin tratamiento encontramos mayores niveles de SOST y OPG en comparación con el grupo control (sano, sin inflamación); y así mismos niveles de Dkk-1 significativamente más bajos.
- Durante el seguimiento a los 12 meses, a pesar del control de la enfermedad, los mediadores del remodelado óseo en pacientes con EORA persisten alterados. Así, OPG y SOST persisten elevados y Dkk-1 inhibido.
- Además, se observa una correlación positiva entre los valores de SOST y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), aunque no con los índices de actividad.
- Los valores de sCTX fueron mayores en el grupo EORA que en el grupo control sin relación con marcadores de inflamación; y durante el seguimiento a los 12 meses alcanza valores de normalidad.
- El sCTX parece tener suficiente capacidad discriminativa para la presencia de osteoporosis en los pacientes con EORA con una AUC de 0.753 (sensibilidad 0.90, especificidad 0.47, VPP 0.41 y VVN 0.93).
- El 69% de los pacientes presentaron una pérdida significativa de DMO ( $\text{g/m}^2$ ) en fémur total; aunque sin encontrar correlaciones significativas con los mediadores de remodelado óseo ni los marcadores de inflamación (RFA, NAD, NAT, DAS28).
- Se observó una correlación negativa en el momento basal entre TBS con los niveles de TNF y una tendencia a la significación estadística entre TBS basal y OPG.

## **5.5. POLIMIALGIA REUMÁTICA**

**5.5.1. Características basales**

**5.5.2. Datos analíticos basales**

**5.5.3. Datos densitométricos**

**5.5.4. Mediadores de remodelado óseo basal y evolución**

**5.5.5. Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO**

## **5.6. POLIMIALGIA REUMÁTICA EVOLUCIÓN A LOS 12 MESES**

**5.6.1. Evolución clínica y analítica**

**5.6.2. Evolución de los mediadores de metabolismo oseo.**

**5.6.3. Asociación entre los mediadores de remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO**

## **5.7. CONCLUSIONES ANÁLISIS POLIMIALGIA REUMÁTICA**

## 5.5.POLIMIALGIA REUMÁTICA

### 5.5.1 Características basales

De los 82 pacientes de la cohorte inicial, 16 pacientes presentaron el diagnóstico de PMR y cumplían los criterios de inclusión en nuestro estudio (no tratamiento con corticoterapia, no osteoporosis ni otras enfermedades del metabolismo óseo previo ni tratamiento que afecten a este). Todos ellos mantuvieron seguimiento hasta el mes 12, ninguno comenzó tratamiento anti osteoporótico durante el seguimiento.

De estos 16 pacientes con PMR, 13 (81.3%) eran mujeres. La media de edad fue de  $77\pm 5$  años (rango 60-91). La media de retraso desde el inicio de los síntomas hasta la valoración del reumatólogo fue de  $11\pm 6$  semanas. La mayoría, el 93.8%, presentaban rigidez matutina al inicio de la enfermedad y un 75% astenia. Todos los pacientes tenían afectación de la cintura escapular y un 87.5% de la cintura pélvica. Ningún paciente presentaba artritis periférica. Ningún paciente presentó positividad para FR, y 9 pacientes presentaron ACPA positivos, pero con títulos por debajo de los 40U/mL (media de  $10\pm 17$ ). Ningún paciente fue doblemente seropositivo para AFR y ACPA. El 81% tenían un Charlson por debajo de 3 al inicio, y básicamente el 75% tenían un HAQ por encima de 1.

Los datos demográficos y los factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis se muestran en la [tabla 16](#).

Variables	PMR (n=16)	Controles (n=19)	p valor
Sexo (M:H)	13/3	9/10	0.021
Edad (años)	77±6	72±7	0.026
IMC (Kg/m2)	26,7±4,7	24,4±3,8	0.603
HTA (%)	87,5	63,2	0.264
DM (%)	31,3	26,3	0.497
Tabaquismo (%)	6,3	5,3	0.725
Fx previas (%)	12,5% (n=2)	-	
Fx fémur AF (%)	6,3% (n=1)	-	
Calcio dieta (%):	50%	-	
- Menos de 500 mg/día	18,8%		
- Entre 500-1000 mg/día	31,3%		
- Más de 1000 mg/día	87,5%		
Ejercicio (%):	12,5%	-	
- Normal sin ejercicio	10±2		
- Limitado			
Dosis día GC inicio (mg)		-	

**Tabla 16. Características demográficas y factores de riesgo para osteoporosis de la cohorte de pacientes con PMR y el grupo control.** Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). Las diferencias estadísticamente significativas p< 0.05.

### 5.5.2. Datos analíticos basales

Los perfiles bioquímicos del grupo PMR y control se muestran en la [Tabla 17](#). Desde el punto de vista analítico, los datos más relevantes fueron los niveles de sCTX, encontrándose más elevados en los pacientes con PMR que en el grupo control ( $0.458 \pm 0.169$  vs  $0.298 \pm 0.106$ ;  $p=0.003$ ). Además, como ocurría en EORA, se objetivan niveles más bajos de calcidiol en pacientes PMR que en el grupo control, aunque llegan a ser estadísticamente significativos, siendo los niveles medios de calcidiol de  $17 \pm 10$  ng/mL

Variables	PMR (n=16)	Controles (n=19)	p valor
sCTX (ng/mL)	0,458±0,169	0,298±0,106	0.003
PTH (pg/mL)	48,3±21,8	59,3±22,2	0.102
TSH (microUI/mL)	2,72±1,74	1,8±0,89	0.082
Ca (mg/dL)	9,5±0,3	9,6±0,3	0.442
P (mg/dL)	3±0,6	3,04±0,35	0.441
FA (UI/L)	85±22	89±3	0.635
Calcidiol (ng/mL)	17±10	20,3±7,2	0.286
Déficit calcidiol (% , n)	62.5 (10)	42.1 (8)	0.19

**Tabla 17. Características analíticas basales de los pacientes con PMR y el grupo control.**

Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE o n (%). Las diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$ .

### 5.5.3 Datos densitométricos

Ningún paciente recibía tratamiento con GC al llegar a su visita inicial, iniciándose en esta, con una dosis diaria media de  $9.9 \pm 1.9$  mg al día.

En cuanto a los valores de la densidad mineral ósea, 6 de los 16 (37.5%) pacientes tienen osteoporosis en el momento basal y 8 a los 12 meses. Se observó un aumento significativo en la masa ósea en cuello fémur a los 12 meses respecto a basal ( $p=0.016$ ) (ver [Tabla 18](#)). En el TBS no encontramos diferencias significativas entre pacientes y controles, ni cambios a los 12 meses del seguimiento.

### 5.5.4. Mediadores de remodelado óseo basales

En la [tabla 18](#), se muestran los datos analíticos de PMR respecto el grupo control, y su evolución.

Hay que destacar entre estos datos, que, en el momento basal, sin tratamiento corticoideo, los individuos con PMR tenían mayores valores que los controles de OPG ( $4.404 \pm 1.541$  vs  $2.657 \pm 1.930$ ,  $p= 0.007$ ). Además, también se observó una tendencia a mayores valores de esclerostina en PMR; aunque sin alcanzar significación estadística, en parte por el tamaño muestras y por las DE.

Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en los valores de Dkk-1 en el momento basal.

Por lo que refiere a los valores de RANKL, también se observa una tendencia a mayores valores de este mediador en el grupo de pacientes con PMR sin alcanzar la significación estadística. En este caso, 68.8% de los pacientes con PMR tenían valores indetectables de RANKL, mientras que en el grupo control era el 72.2% de los pacientes.

Finalmente, sCTX sí que estaba más elevado en el grupo de pacientes con PMR que en el grupo control ( $p=0.003$ ).

### 5.5.5 Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los marcadores de inflamación y DMO

Se observó una correlación positiva entre los valores de IL-6 y los niveles de Dkk-1 (( $r=0.582$ ,  $p=0.018$ ).

Por lo que refiere al TBS, se observó una correlación positiva entre los valores de TBS en el momento basal y los valores de OPG ( $r=0.604$ ;  $p=0.019$ ) y una correlación negativa con los valores de Dkk-1 ( $r=-0.645$ ;  $p=0.022$ ) (Figura 20).

No se observó ninguna correlación significativa entre los valores de TBS y los datos densitométricos.

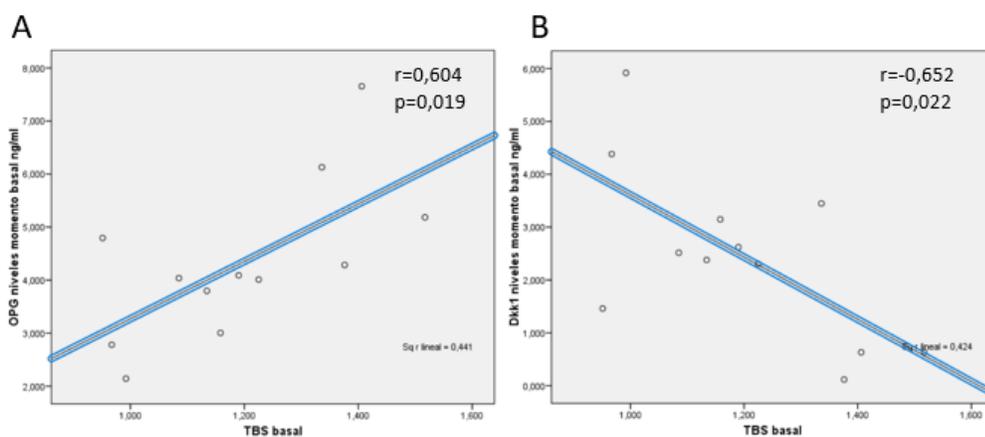


Figura 20. Gráfico de dispersión. Correlación entre TBS basal y A) OPG y B) Dkk-1

VARIABLES	Controles (n=19)	PMR basal (n=16)	PMR 1M (n=16)	PMR 3M (n=16)	PMR 12M (n=16)
<b>Actividad</b>					
VSG (mm/h)	14.4±16.7	56.2±21.6*	23±18.9	18.8±10.3	25.7±19.1
PCR (mg/L)	3.7±4.7	32.4±31.1*	6.5±8.8	3.9±3.9	3.5±3.8
Dosis diaria GC	-	-	9.9±1.9	7.1±2.9	4±4.8
Dosis Acumulada GC	-	-	485.3±142	962.5±297	1800.7±536.1
<b>Mediadores óseos (ng/mL)</b>					
SOST	0.238±1.617	0.927±0.663	0.649±0.38*#	0.592±0.498*#	0.601±0.443
Dkk-1	2.230±2.18	2.495±1.505	1.545±1.726#	1.633±1.153#¶	0.916±0.883#¶
OPG	2.657±1.930	4.404±1.541*	3.933±1.634*	4.293±1.713*	4.464±1.639*¶
RANKL	0.071±0.196	0.541±1.199	0.469±0.979	0.524±1.079	0.544±1.301
sCTX	0.289±0.106	0.458±0.168*	-	-	0.327±0.116
<b>DMO (g/cm<sup>2</sup>)</b>					
Columna	1.143±0.247	1.143±0.247	-	-	1.082±0.119
Cuello fémur	1.082±0.119	0.792±0.156	-	-	0.838±0.112
Fémur total	0.935±0.139	0.844±0.154	-	-	0.893±0.106#
TBS	1.179±0.231	1.194±0.184	-	-	1.163±0.119

**Tabla 18. Actividad de la enfermedad, mediadores óseos y DMO en pacientes con PMR y grupo de control a lo largo del estudio.** Los resultados se expresan como media ± DE. \*p<0,05 en comparación con los controles. #p<0,05 en comparación con PMR al inicio; ¶p<0,05 en comparación con PMR al mes tras la corrección de Bonferroni. Cambios longitudinales de los niveles de los mediadores del remodelado óseo y de la DMO, observándose valores elevados de OPG que se mantienen en el tiempo, así como de esclerostina, en cambio los valores de Dkk-1 se mantienen bajos durante todo el seguimiento respecto a los controles. Se observó una pérdida ósea leve pero significativa en el fémur total a los 12 meses de seguimiento.

## **5.6. POLIMIALGIA REUMÁTICA EVOLUCION A LOS 12 MESES**

### **5.6.1. Evolución clínica y analítica**

Tras el inicio de tratamiento con GC los pacientes presentaron una disminución significativa de los RFA (PCR y VSG), ya evidenciable en el primer mes de seguimiento. A los 12 meses el 100% de los pacientes presentó resolución de la astenia y debilidad en cintura pelviana, y el 91.7% de la cintura escapular. A los 12 meses, todos los pacientes continuaban tratamiento con glucocorticoides, con una dosis diaria de  $4.3 \pm 5$  mg; alcanzando una dosis acumulada de  $1610 \pm 420$  mg. Tres de los 16 pacientes precisaron inicio de tratamiento inmunosupresor concomitante, iniciándose en los 3 tratamiento con metotrexato.

### **5.6.2. Evolución de los mediadores de metabolismo óseo**

En la [tabla 18](#), se presenta la evolución de los mediadores de remodelo oseo en pacientes con PMR comparado con el grupo control.

Si bien en el momento basal solo se observan diferencias significativas en los valores de OPG, en el seguimiento (tras inicio de la corticoterapia y tras controlar la inflamación), el comportamiento de los mediadores es completamente diferente.

Empezando por la OPG, que es el mediador que estaba aumento en el momento basal respecto al grupo control, éste persiste aumento durante todo el seguimiento.

Esclerostina, también está aumentada a 1 y 3 meses de seguimiento de los pacientes con PMR.

Por lo que refiere a RANKL, los pacientes con PMR presentan una tendencia a valores aumentados de RANKL, sin embargo, sin diferencias significativas comparado con grupo control.

Finalmente, Dkk-1, que en el momento basal presenta valores similares al grupo control, posteriormente presenta un descenso significativo a 1 mes (disminución del 22.5%)

que se confirma con el análisis multivariable de Bonferroni, con posterior descenso significativo a los 12 meses ( $p=0.043$ ).

Al marcar como punto de corte de la normalidad la media de los valores analizados en el grupo control, el descenso de Dkk-1 es más marcado desde el mes 1. De hecho, 10 de los 16 pacientes presentan valores por encima del valor del grupo control ( $> 2.230$  ng/mL) en el mes 1. En cambio, ningún paciente presentaba valores por encima del grupo control a los 12 meses de seguimiento.

Los niveles basales de sCTX son mayores respecto al grupo control de manera significativa, aunque no se observa cambio significativo a los 12 meses.

### **5.6.3 Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los mediadores de inflamación y DMO en el seguimiento**

Al mes de seguimiento, se ha observado una correlación positiva entre los valores de Dkk-1 y los parámetros de inflamación (PCR, VSG, cambio absoluto y porcentual de PCR y VSG). Es decir, cuando los pacientes con PMR presentan valores disminuidos de Dkk-1 en el primer mes de seguimiento, corresponde con menores parámetros de inflamación y mayor cambio (no normalización) de los marcadores de inflamación.

No se observaron correlaciones significativas entre los mediadores de remodelado óseo y la pauta de corticoterapia, si bien el tamaño muestral puede limitar esta asociación.

Sí que se ha observado una asociación significativa entre los parámetros de inflamación y sCTX, de hecho, el cambio absoluto de VSG al mes se correlaciona positivamente con el cambio en sCTX al año ( $p=0.045$ ).

## 5.7. CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON PMR

- Los pacientes con PMR presentan valores más elevados de sCTX en el momento basal comparado con el grupo control.
- Tras el inicio del tratamiento con GC los pacientes con PMR presentaron una disminución significativa de los RFA (VSG y PCR), ya evidenciable en el primer mes de seguimiento.
- La disminución de la VSG a 1 mes también se asocia con la disminución del sCTX a 12 meses, correlacionando el control de la actividad de la enfermedad con el remodelado óseo.
- Por lo que refiere a los mediadores de remodelado óseo, los pacientes con PMR presentan valores de OPG más elevados en el momento basal, que persisten aumentados durante todo el seguimiento.
- Tras iniciar el tratamiento con GC y con la normalización de los parámetros de inflamación, estos pacientes presentan una disminución significativa de los valores de Dkk-1, que se mantiene hasta los 12 meses de seguimiento.
- Además, los pacientes con PMR también presentan mayores valores de SOST que el grupo control, si bien no se alcanza la significación estadística en el momento basal.
- En el momento basal, los valores de TBS se correlacionan de forma positiva con los valores de OPG y de forma negativa con Dkk1.
- En nuestro grupo de pacientes, no se observaron pérdidas significativas de DMO a los 12 meses de seguimiento; ni tampoco en los valores de TBS basal comparado con el grupo control, ni cambios con el tiempo. Cabe destacar, que los valores de TBS son bajos (inferiores a 1.23).

## **5.8. COMPARACIÓN EORA Y PMR**

**5.8.1. Comparación de los datos clínicos**

**5.8.2. Comparación de los datos analíticos basales**

**5.8.3. Comparación de los mediadores de remodelado óseo**

**5.8.4. Comparación de los datos densitométricos**

**5.8.5. Asociación entre los mediadores del remodelo óseo, los marcadores de inflamación y la DMO**

## **5.9. CONCLUSIONES COMPARACIÓN EORA Y PMR**

## 5.8 COMPARACION AR Y PMR

### 5.8.1. Comparación de los datos clínicos

Se realizó un análisis comparativo basal (antes del inicio del tratamiento) para valorar las diferencias clínicas y analíticas entre la EORA y la PMR.

Se observaron diferencias entre la media de tiempo de evolución desde el inicio de la clínica hasta la primera valoración por un reumatólogo ( $p=0.026$ ), los pacientes con EORA llegan más tarde al reumatólogo, con una media de  $26\pm 43$  semanas vs  $11\pm 7$  semanas en el grupo de PMR. La distribución de la edad según el diagnóstico fue similar entre ambos grupos, aunque el porcentaje de mujeres era significativamente superior en el grupo con PMR ( $p=0.023$ ). Ver [tabla 19](#).

	EORA n=42	PMR n=16	p valor
<b>Sexo</b>			
- Hombres n (%)	24 (57.1%)	3 (18.7%)	p=0.03
- Mujeres n (%)	18 (42.9%)	13 (81.2%)	
<b>Edad</b>			
- Media $\pm$ DE	$74\pm 7$	$77\pm 6$	p=0.183

**Tabla 19. Distribución por edad y sexo de pacientes con EORA y PMR.** Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE o n (%). Las diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$ .

También se observaron diferencias en las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad. Los pacientes con diagnóstico de PMR presentaron con más frecuencia afectación de cintura escapular y pélvica. Sin embargo, no tenían artritis periférica.

Se compararon también durante el seguimiento los tratamientos recibidos. Tras 12 meses de seguimiento no había diferencias entre la dosis de glucocorticoides recibida en los pacientes con EORA y los pacientes con PMR, como se muestra en la [Tabla 20](#). En cuanto al

uso de los inmunosupresores, éste fue superior en los pacientes con EORA, de acuerdo con las guías de práctica clínica habitual.

	Basal		p	12 meses		p
	EORA	PMR		EORA	PMR	
Dosis diaria GCs (mg)	9.4±2.4	9.9±1.9	0.744	4.5±1.1	4.3±1.9	0.312
Dosis acumulada (mg)	-	-	-	1578±381	1610±420	0.211

**Tabla 21. Dosis de corticoides recibidos basal y a los 12 meses en los pacientes con EORA vs PMR.** Los resultados se expresan como media ± DE. Las diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$ .

### 5.8.2 Comparación datos analíticos basales

En cuanto a la analítica general, no hubo diferencias entre diagnósticos ([Tabla 21](#))

	EORA n=42	PMR n=16	p valor
VSG (mmHr)	52.8±27.7	56.2±21.6	0.660
PCR (mg/L)	41.2±56.4	32.3±21.1	0.558
TSH (μUI/mL)	2.4±1.7	2.7±1.7	0.545
PTH (pg/mL)	47.2±21.2	48.3±21.8	0.863
Calcio (mg/dL)	9.5±0.4	9.5±0.3	0.919
Fosfato (mg/dL)	3.3±0.7	3.3±0.6	0.993
FA (U/L)	88.9±33.9	84.7±21.9	0.649
Calcidiol (ng/mL)	14.5±6.3	17.4±9.9	0.281
sCTX (ng/mL)	0.497±0.183	0.458±0.168	0.462
Il-6 (pg/mL)	22.7±26.7	13.6±26.1	0.255
TNF-α (pg/mL)	13.5±6	16.6±6.1	0.253

**Tabla 21. Características analíticas basales de los pacientes con EORA y PMR.** Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). Las diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.05$ .

En cuanto a los datos inmunológicos se observó que la positividad del FR era superior de forma estadísticamente significativa en los pacientes con EORA ( $p < 0.001$ ) respecto a los pacientes con PMR y que la presencia de ACPA tendía también a la significación estadísticas ( $p = 0.079$ ) en el mismo sentido.

Al comparar los valores de TNF- $\alpha$ , IL-6 y RFA entre ambos grupos de pacientes, no encontramos diferencias significativas, aunque los pacientes con AR tenían niveles más elevados de IL-6 que el grupo con PMR (22.7 vs 13.7 pg/mL no estadísticamente significativo).

### **5.8.3. Comparación de los mediadores de remodelado óseo**

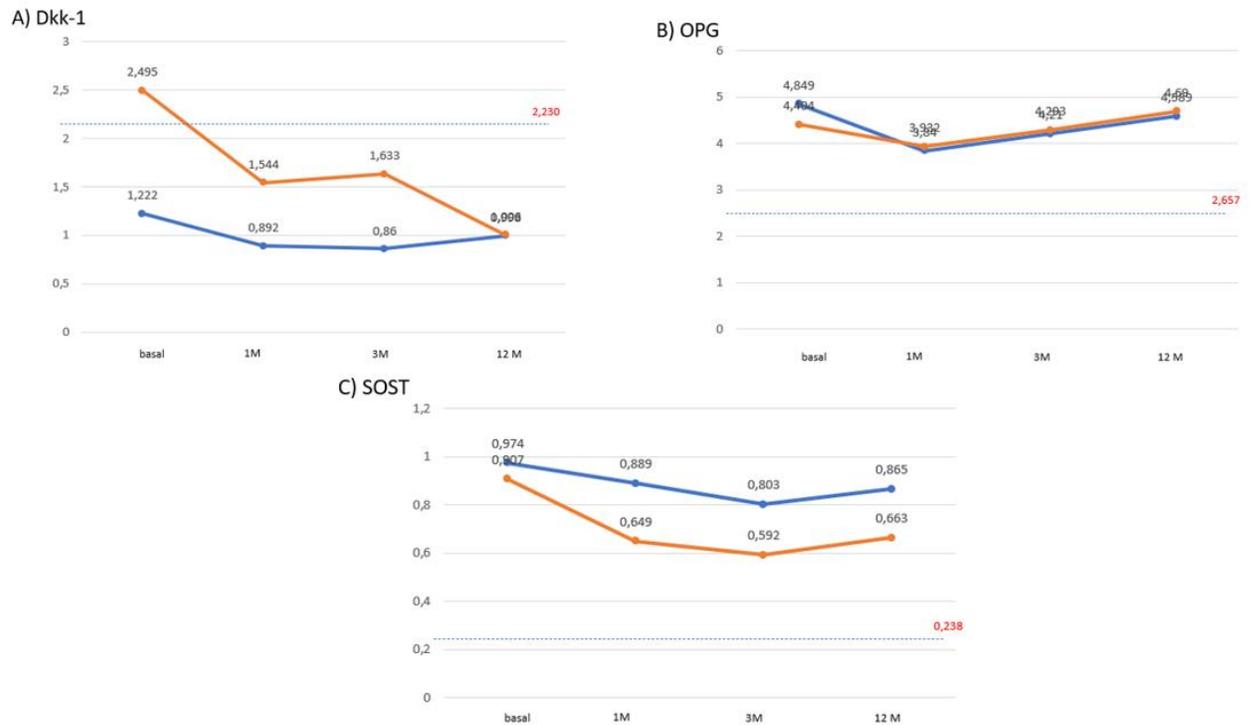
En la [Tabla 22](#) y [Figura 21](#) se muestra el comportamiento de los mediadores óseos en las 2 cohortes durante el seguimiento.

Destacan los niveles de Dkk-1, estos fueron mayores en el grupo PMR en el momento basal y aunque durante el seguimiento van en descenso según se controla la actividad inflamatoria, se mantuvieron elevados significativamente durante los 12 meses respecto al grupo de EORA. No encontramos diferencias en los otros mediadores, OPG y esclerostina; aunque los niveles de esclerostina descendieron en los 2 grupos durante el seguimiento, numéricamente el descenso fue mayor en el grupo de PMR. Por otro lado, no se encontraron diferencias relevantes en sCTX en el momento basal, aunque a los 12 meses, los niveles de sCTX son más elevados en el grupo PMR que en el grupo EORA con tendencia a la significación estadística ( $p = 0.053$ ).

	Grupo control	BASAL		1 MES		3 MESES		12 MESES	
		EORA	PMR	EORA	PMR	EORA	PMR	EORA	PMR
<b>Dkk-1</b>	2.230±2.18	1.22±1.53 *	2.49±1.35 ¶	0.89±0.98 *	1.54±1.72 ¶	0.86±0.88 *	1.63±1.15 ¶	0.98±1.43 *	1.006±0.955 ¶
<b>OPG</b>	2.657±1.930	4.85±2.21 *	4.40±1.54 *	3.84±1.67 *	3.93±1.63 *	4.21±2.09	4.29±1.71 *	4.58±2.68 *	4.69±1.69 *
<b>Esclerostina</b>	0.238±1.617	0.974±0.688 *	0.927±0.633	0.889±0.558 *	0.649±0.388 *	0.803±0.591	0.592±0.483 *	0.865±0.575 *	0.663±0.484
<b>sCTX</b>	0.273±0.106	0.497±0.183 *	0.458±0.169 *	-	-	-	-	0.264±0.138	0.361±0.097

**Tabla 22. Evolución de los mediadores del remodelo óseo en ambas poblaciones PMR y EORA.**

SOST: esclerostina. Los resultados se expresan como media ± DE. \*p<0,05 en comparación entre grupo EORA y PMR en cada uno de los cortes temporales.



**Figura 21. Mediadores del metabolismo óseo (SOST, Dkk-1 y OPG) en pacientes EORA y PMR a lo largo del estudio.** SOST: esclerostina A) Evolución de Dkk-1. B) Evolución de OPG y C) evolución de SOST. Representado PMR la línea naranja y EORA la línea azul; comparado con la media del grupo control (línea discontinua azul).

#### 5.8.4. Comparación de los datos densitométricos

Otro de los puntos a comparar en estos pacientes fueron los valores obtenidos en densitometría y TBS, como se muestra en la [Tabla 23](#). En resumen, no se observaron diferencias significativas en la DMO en el momento basal ni a los 12 meses, aunque la DMO en fémur total en el momento basal es menor en los pacientes con PMR que en AR, con tendencia a la significación estadística ( $p=0.70$ ). En términos generales, la proporción de pacientes con osteoporosis y osteopenia fue similar en ambos grupos; aunque al analizar el TBS como porcentaje  $< 1.23$ , se encontró que en el grupo con PMR tanto en el momento basal como a los 12 meses el TBS tiene inferiores valores (peor calidad de hueso trabecular)

que los pacientes del grupo EORA, con tendencia a la significación estadística (basal  $p=0.070$  y 12 meses  $p=0.060$ ).

Hay que señalar que, tan solo 1 paciente presentó una fractura por fragilidad durante el seguimiento.

	Basal		p valor	12 meses		p valor
	EORA	PMR		EORA	PMR	
Columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1.099±0.228	1.018±0.217	0.458	1.057±0.169	1.112±0.237	0.226
Cuello fémur (g/cm <sup>2</sup> )	0.837±0.188	0.792±0.156	0.239	0.824±0.067	0.869±0.094	0.125
Fémur total (g/cm <sup>2</sup> )	0.922±0.139	0.844±0.154	0.070	0.918±0.091	0.911±0.110	0.838
TBS	1.271±0.106	1.194±0.183	0.105	1.269±0.127	1.186±0.128	0.131
Osteoporosis, n(%)	12 (28.6)	6 (37.5)	0.803	8 (23.5)	1 (11.1)	0.259
Osteopenia, n(%)	19 (45.2)	5 (31.3)	0.355	16 (45.7)	4 (44.4)	0.442
DMO normal, n(%)	11 (26.2)	5 (31.3)	0.475	11(31.4)	4 (44.4)	0.762
TBS < 1.23, n(%)	8 (28.6)	8 (66.7)	0.063	5 (25)	5 (62.5)	0.072

**Tabla 23.** Evolución de DMO y TBS en pacientes EORA y pacientes PMR a lo largo del estudio. Los resultados se expresan como media ± DE.

### 5.8.5. Asociación entre los mediadores del remodelado óseo, los marcadores de inflamación y la DMO en ambos grupos

Al analizar de forma global, no observamos correlaciones significativas entre IL-6 y TNF- $\alpha$  y los mediadores de remodelado oseo en el grupo total de pacientes. Sin embargo, al analizar por subgrupo, los pacientes con EORA presentaban una correlación negativa entre IL-6 y masa ósea en fémur total ( $r=-0.401$ ,  $p=0.012$ ), es decir, a mayor marcador de inflamación, peores datos densitometricos. Además, los pacientes EORA con ACPA+( $n=22$ ) tenían valores más elevados de IL-6 que el grupo con AR ACPA- ( $n=20$ ) ( $p=0.018$ ), aunque no observamos diferencias en los mediadores de remodelado oseo, la DMO ni con los valores del TBS entre ACPA + y ACPA -.

En el grupo PMR, observamos una correlación negativa entre IL-6 y los valores de TBS ( $r=-0.755$ ,  $p=0.031$ ) y una correlación positiva con los niveles de Dkk-1 ( $r=0.582$ ,  $p=0.018$ ). En ninguno de los grupos encontramos correlaciones significativas con el TNF- $\alpha$ .

## 5.9.CONCLUSIONES COMPARACIÓN EORA Y PMR

- En nuestra cohorte inicial de pacientes ARTIEL, al comparar los pacientes con criterios de EORA vs PMR, observamos un mayor retraso diagnóstico en los pacientes con EORA (media de 26 semanas de síntomas comparado con las 11 semanas de la PMR).
- A nivel clínico, hay que destacar que los pacientes con PMR presentan con más frecuencia afectación de cintura escapular y pélvica, y con una mayor prevalencia en mujeres (81% con PMR vs 42% EORA).
- No se observaron diferencias analíticas ni densitométricas entre ambos grupos de pacientes, a excepción de la positividad de ACPA y FR en el grupo de EORA y una tendencia a mayores valores de IL6 en el grupo con EORA.
- Como es esperado, los pacientes con EORA inician fármacos inmunosupresores con mayor frecuencia que los pacientes con PMR.
- No se han observado diferencias en la dosis de GC que reciben los pacientes con EORA vs PMR, ni en la dosis diaria ni en la dosis acumulada a 12 meses.
- Los pacientes con PMR y EORA presentan algunas diferencias en el comportamiento de los mediadores del remodelado óseo.
- A nivel basal, ambos grupos de pacientes presentan valores elevados de OPG y esclerostina respecto el grupo control, que se mantienen elevados durante los 12 meses de seguimiento, con un comportamiento bastante equiparable entre ambas entidades.
- Se observan diferencias significativas en el comportamiento de Dkk-1 entre ambas entidades. Los pacientes con EORA presentan valores más bajos de DKK-1 desde el momento basal (sin tratamiento) que se mantienen en el seguimiento. Sin embargo, los pacientes con PMR parten de valores de Dkk-1 similares al grupo control y al mes 1 ya presentan una disminución significativa, siendo más marcada en el mes 12 de seguimiento. Aun así, se observan diferencias significativas de Dkk-1 en cada punto de corte.
- El sCTX en ambas entidades presenta un comportamiento similar, con valores en el límite alto de normalidad en el momento basal (superiores al grupo control) con posterior tendencia a normalización a 12 meses.

- No se observan diferencias en los datos densitométricos ni en el TBS. Tampoco en la clasificación densitométrica (osteoporosis vs osteopenia). Si bien se observa una tendencia a menores valores de TBS en PMR tanto en el momento basal como a los 12 meses de seguimiento.
- No pueden valorarse los factores asociados con la pérdida de masa ósea y el desarrollo de osteoporosis en este estudio (objetivo secundario) puesto que, por el contrario de lo esperado, no hay cambios significativos en el seguimiento.
- Con relación a los valores de IL-6, aunque son similares entre ambas entidades éstos sí que mostraron correlaciones diferentes en función de la patología. En los pacientes con EORA se observó una correlación negativa entre la IL-6 y la masa ósea en fémur total ( $r=-0.401$ ,  $p=0.012$ ), mientras que en PMR se correlacionan de forma negativa con el TBS y de forma positiva con el Dkk-1. Por lo que si que hay una correlación entre inflamación, masa ósea y mediadores en ambas entidades.



## **6.DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

En esta tesis doctoral se ha analizado el comportamiento del metabolismo óseo, en dos enfermedades cada vez más prevalentes en la población anciana, como son la AR de inicio a partir de los 60 años y la PMR. Ambas patologías son muy similares entre sí a nivel clínico e incluso analítico, lo que hace que a veces sean difíciles de diferenciar. Por ello nos planteamos la hipótesis de que ambas entidades podrían presentar diferencias en el comportamiento de los mediadores del remodelado óseo debido a las diferencias inmunológicas de cada patología. Y en relación con la hipótesis, el objetivo principal del estudio era el de analizar los valores de los mediadores del metabolismo óseo (SOST, Dkk-1, OPG y RANKL) en pacientes con diagnóstico reciente de AR y PMR del anciano, y su relación con el remodelado óseo y la evolución de la densidad mineral ósea.

La expresión clínica y analítica de EORA en ocasiones no es difícil diferenciarla de la PMR. Es importante profundizar en el conocimiento de estas patologías prevalentes en un grupo de edad cada vez mayor.

Dentro de los datos generales de nuestra cohorte, nos encontramos que durante el periodo de reclutamiento del estudio (enero 2013 – diciembre 2014) se diagnosticaron más AR que PMR (44 vs 20), lo que nos refleja una mayor prevalencia de la AR como ya han descrito otros autores<sup>(141)</sup>. En ambos grupos, predomina la afectación en mujeres y la media de edad es de 75 años. Similar a los datos conocidos, en la AR la ratio mujeres/hombre es mayor en mujeres, aunque esta reducida en la de inicio tardío (2:1) con respecto a la de inicio temprano (4:1)<sup>(2)(142)</sup> y lo que conocemos de la PMR, es que las mujeres sufren esta enfermedad de 2 a 3 veces más que en los hombres<sup>(141)</sup>.

Los datos bioquímicos y hematológicos de laboratorio no permiten diferenciar una patología de la otra. Sin embargo, el FR y los ACPA fueron más frecuentes en EORA, mientras que ningún paciente con PMR presentó ambos marcadores positivos. Es necesario conocer que la prevalencia de FR positivo aumenta progresivamente con la senectud, algo que no ocurre con los ACPA<sup>(27)</sup>.

Por otro lado, al referirnos al tratamiento, los inmunosupresores fueron más usados en EORA que en PMR de acuerdo con las guías de práctica clínica <sup>(143)(9)</sup>. Y por lo contrario de lo esperado, no se han observado diferencias en la dosis de GC que reciben pacientes con EORA vs PMR, ni en la dosis diaria ni en la dosis acumulada a los 12 meses.

El punto fuerte y diferencial de esta tesis doctoral es el análisis del comportamiento de los mediadores de remodelado óseo en una cohorte de EORA y otra de PMR, y su relación con los parámetros de inflamación y densitométricos.

En cuanto a **EORA** sabemos que desde el punto de vista clínico y analítico difiere en distintos aspectos de la artritis de inicio en el adulto joven, pero no tenemos datos a nivel de metabolismo óseo, siendo de especial interés este estudio.

De acuerdo con los datos publicados en AR de inicio en el adulto joven, sabemos que los pacientes con AR tienen una prevalencia de osteoporosis superior a la de la población general <sup>(144)</sup>. Además, la pérdida de masa ósea se produce fundamentalmente durante el primer año de la enfermedad y se correlaciona con la actividad inflamatoria. En pacientes con enfermedad activa, la pérdida de masa ósea se ha cuantificado entre el 5.5 y el 10% a los 2 años <sup>(61)</sup>. Sin embargo, en nuestra cohorte a pesar de incluir pacientes de edad superior a 60 años e incluso haber iniciado tratamiento con FAME, tan solo observamos una pérdida significativa de masa ósea en fémur total del 1.77% durante 12 meses de seguimiento, significativamente menor de lo observado. Es importante resalta que en este estudio sólo se incluyeron pacientes con artritis de inicio, sin osteoporosis ni tratamiento antiosteoporótico, además aquellos pacientes que iniciaron tratamiento antiresortivo durante el seguimiento fueron excluidos del seguimiento.

Un estudio en población escandinava mostró que aproximadamente el 17% de las mujeres con AR tenían osteoporosis en la región L2-L4 y el 15% en el cuello de fémur. El 46% tenían osteopenia en columna lumbar y el 55% en cuello de fémur <sup>(145)</sup>. En otro estudio, describen que en una cohorte de 177 mujeres con AR el 41% tenían valores densitométricos

de osteoporosis en columna lumbar y/o cuello de fémur, el 42% valores de osteopenia, y sólo el 17% tenía una DMO normal. En 116 varones, el 30% tenía osteoporosis, el 54% osteopenia y sólo el 16% tenía unas cifras dentro de la normalidad<sup>(146)</sup>. En nuestra cohorte, los porcentajes son similares, encontramos en pacientes con EORA un 28.6% de osteoporosis por densitometría y un 45.2% presentan valores compatibles con osteopenia. Debemos destacar que en nuestra cohorte ningún paciente había recibido previamente tratamiento con glucocorticoides ni otros fármacos que puedan alterar el metabolismo óseo.

La etiopatogenia de la pérdida de masa ósea en la AR se ha relacionado con los efectos de las citoquinas proinflamatorias que se liberan a la circulación desde las articulaciones inflamadas, teniendo como resultado global un desacoplamiento del remodelado óseo caracterizado por un aumento de la resorción y un descenso de la formación ósea<sup>(147)</sup>. El TNF-  $\alpha$  parece que favorece concentraciones de RANKL suficientes para inducir la osteoclastogénesis<sup>(148)</sup> y también promueve la producción de Dkk-1 y SOST<sup>(149)</sup>. En cuanto a estas citoquinas en nuestra cohorte encontramos como cabe esperar niveles elevados de IL-6 y TNF-  $\alpha$  en el momento basal, que tras conseguir control de la enfermedad descienden de manera significativa. De hecho, ya está descrito que los pacientes con EORA tienen un mayor aumento de IL-6 comparado con las AR de inicio en el adulto joven y en menor medida del TNF- $\alpha$ <sup>(150)</sup>. No obstante, cabe recordar que no existen valores de normalidad de IL-6 en la población anciana, por lo que la relevancia real de estas diferencias es difícil de interpretar y necesita más estudios. En nuestro estudio no encontramos relación entre las citoquinas y los mediadores de remodelado óseo.; aunque se observó en los pacientes con EORA una correlación negativa entre la IL-6 y la masa ósea en fémur total ( $r=-0.040$ ,  $p=0.012$ ) en el momento basal, es decir, a mayor inflamación (IL-6) menor masa ósea. Teniendo en cuenta el retraso diagnóstico de los pacientes con EORA que en nuestra cohorte alcanza las 26 semanas de media (tras el inicio de los síntomas) este dato reforzaría la necesidad del diagnóstico precoz y rápido abordaje terapéutico de los pacientes con EORA.

Al analizar los mediadores de remodelado óseo de manera individual, llama la atención los valores elevados de esclerostina y OPG en el momento basal manteniéndose elevados a lo largo del seguimiento y con Dkk-1 ocurre lo mismo, aunque en esta ocasión los niveles están más bajos respecto a los controles. En los niveles de RANKL no hemos encontrado diferencias ni asociaciones. Este es el primer estudio que evalúa el papel de los mediadores de remodelado óseo en población anciana con artropatía inflamatoria, la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha tan solo incluían población joven, o pocos pacientes entre ellos mayores de 65 años como para poder realizar un subanálisis de esa población.

La **esclerostina** se encontró elevada <sup>(151)(152)</sup>, más baja <sup>(153)</sup> o incluso en niveles similares <sup>(154)(155)</sup> en pacientes con AR en comparación con los controles, aunque la mayoría de los estudios incluyeron pacientes con AR a largo plazo en tratamiento con GC y/o diferentes fármacos antirreumáticos. En nuestra cohorte de pacientes con EORA (no tratados en el momento de la inclusión), observamos un aumento de los valores de esclerostina circulante en comparación con los controles, que se mantuvieron elevados de forma constante durante todo el estudio. Además, los valores de esclerostina fueron más elevados en varones que en mujeres (en ambos grupos, EORA y controles), un hallazgo descrito previamente en población general <sup>(122)</sup>. También se había descrito anteriormente una correlación positiva entre la esclerostina circulante y la edad de inicio de la AR <sup>(155)</sup>. Al evaluar la relación entre la esclerostina y las puntuaciones de actividad de la AR, Singh et al <sup>(155)</sup> informaron de una correlación positiva entre la esclerostina y los parámetros de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP y HAQ) y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). En nuestros pacientes, también observamos una correlación positiva entre los valores de esclerostina y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), aunque no observamos una relación con ninguna de las escalas de la enfermedad, probablemente porque nuestros pacientes eran *naïve* de tratamiento y la mayoría de ellos tenían una elevada actividad de la enfermedad articular inflamatoria al inicio. Por otra parte, ya se había descrito anteriormente una relación entre la esclerostina y la DMO en mujeres posmenopáusicas,

así como en otros trastornos clínicos, pero no observamos diferencias significativas en los valores de esclerostina en función de la presencia o no de osteoporosis de las pacientes con EORA (Tabla 15).

Este es el primer estudio que evalúa los valores de la esclerostina en la AR temprana y nuestros resultados indican que en los pacientes con EORA la esclerostina podría ser un mediador óseo cuya síntesis esté modulada por la inflamación y no tanto por la masa ósea.

Al igual que la esclerostina, la **Dkk-1** también es expresada por fibroblastos sinoviales y en artropatías inflamatorias ha sido relacionada con la progresión radiográfica<sup>(156)(157)</sup>. De hecho, en los pacientes con AR de inicio en el adulto joven se ha observado un aumento de los niveles circulantes de Dkk-1 en comparación con los controles<sup>(158)(151)</sup>. El aumento de los valores de Dkk-1 en pacientes con AR prolongada se ha asociado con la edad<sup>(158)(159)</sup>, la actividad de la enfermedad<sup>(160)</sup>, la progresión radiográfica<sup>(161)</sup> y el recambio óseo<sup>(158)(162)(161)</sup>. Sin embargo, en la AR temprana se han descrito valores de Dkk-1 aumentados<sup>(153)</sup> pero también valores disminuidos<sup>(163)</sup>, aunque este último estudio incluyó a pacientes en tratamiento con GC. En la AR de inicio precoz, el aumento de los valores de Dkk-1 se han relacionado con la progresión radiográfica<sup>(153)</sup>. Mientras que en el otro estudio con AR temprana, en el que se describieron valores disminuidos de Dkk-1, se describió una correlación positiva entre Dkk-1 y las escalas de actividad de la enfermedad (DAS24 y CDAI)<sup>(163)</sup>. En nuestra cohorte, nosotros también observamos una disminución significativa de los valores de Dkk-1 en el momento basal (previo al inicio de tratamiento con GC) y durante todo el seguimiento. La respuesta paradójica de Dkk-1 (en comparación con los valores de esclerostina) también ha sido descrita en otras situaciones clínicas, como con el tratamiento con teriparatida<sup>(164)</sup>. Además, es importante resaltar que los valores de Dkk-1 se correlacionaron positivamente con la esclerostina en nuestros pacientes al inicio y a los 12 meses de seguimiento. Esta correlación positiva entre ambos antagonistas de la vía Wnt también ha sido descrita previamente en otras situaciones clínicas e incluso en individuos sanos<sup>(165)</sup>. Aun así, en nuestro estudio, las diferencias basales en los valores de Dkk-1 entre

pacientes y controles indican una potencial regulación de la expresión de Dkk-1 por la propia enfermedad o inflamación. Como se muestra en la [Figura 14](#), aunque la esclerostina está aumentada y la Dkk-1 disminuida en comparación con el grupo control, ambas mantienen una trayectoria similar (con una disminución inicial en el primer mes y una tendencia a volver a los valores basales a los 12 meses).

La relación entre los valores de Dkk-1 y la DMO también es controvertida. En resumen, las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis presentan valores más elevados de Dkk-1 <sup>(166)</sup> (también observado en nuestro grupo de control). En la AR evoluciona del adulto joven, el aumento de los valores de Dkk-1 se ha correlacionado negativamente con la DMO total del fémur <sup>(158)</sup> y de forma positiva con la DMO lumbar <sup>(167)</sup>, pero también con una mayor pérdida de masa ósea en el cuello femoral <sup>(161)</sup>. En nuestra cohorte de pacientes con EORA, observamos una correlación positiva entre los valores de Dkk-1 y la DMO lumbar y femoral al año de seguimiento, momento en el que la mayoría de los pacientes alcanzaron la remisión clínica. La relación entre Dkk-1 y la DMO podría explicarse en parte por el tratamiento con GC, ya que los GC regulan a la baja la expresión de Dkk-1 <sup>(168)</sup>. En nuestro estudio, observamos un nuevo descenso de los valores de Dkk-1 a 1 y 3 meses de seguimiento, que podría explicarse en parte por el tratamiento con GC, aunque no se observaron diferencias en los valores de Dkk-1 a 12 meses ni con la dosis de GC recibida.

En relación con el sistema **OPG-RANKL-RANK**, observamos un aumento de la OPG al inicio y durante el seguimiento, con una correlación negativa con la DMO femoral. Los datos que evalúan el papel de la OPG en los pacientes con AR son escasos y se han descrito tantos valores aumentados <sup>(163)(160)</sup> como disminuidos <sup>(169)</sup> de OPG en la AR. Además, se ha observado que los valores de OPG se correlacionan con la edad <sup>(163)(160)</sup>, con la edad de inicio de la enfermedad <sup>(163)</sup> y con la pérdida de masa ósea <sup>(170)(162)</sup>, y se correlacionan negativamente con la DMO. En nuestro trabajo, sólo observamos una correlación negativa entre la OPG al inicio del estudio y la DMO femoral. Mientras que los controles con osteoporosis presentaban valores de OPG más elevados que los individuos sin osteoporosis, en los pacientes con EORA no se observaron diferencias en los valores de OPG según la

presencia de osteoporosis (Tabla 14). El aumento de los valores de OPG descrito en la AR de inicio precoz<sup>(163)(160)</sup> y en nuestros pacientes con EORA podría ser por un mecanismo de contrarregulación del remodelado óseo elevado, ya que la sCTX está aumentada al inicio, y se ha descrito un aumento de la actividad osteoclástica en pacientes con AR, hecho que también pudiera explicar la relación negativa entre los valores de OPG y la DMO. Como se ha mencionado con la Dkk-1, existen datos publicados en pacientes sanos sobre la regulación cruzada entre mediadores del remodelado óseo<sup>(165)</sup>. Además, por lo que se refiere al RANKL, se ha descrito un aumento de la expresión en tejido sinovial de pacientes con AR, que han relacionado con el daño radiográfico<sup>(168)(171)</sup>. En la AR de inicio precoz, también se han descrito valores similares de RANKL entre los pacientes y el grupo control<sup>(163)</sup>, aunque los valores aumentados de RANKL han sido correlacionados con la edad y la DMO (169). Además, los pacientes con AR de inicio precoz que presentan una relación OPG/RANKL baja presentan una mayor progresión radiográfica a los 5 años<sup>(172)</sup>. Lamentablemente, la mayoría de los valores de RANKL en nuestros pacientes estaban por debajo del nivel de detección del ELISA (< 78,1 pg/mL, R&D systems). Este no es el primer estudio que reporta valores bajos (o indetectables) de RANKL en suero. Esto ya se había descrito previamente en pacientes con osteoporosis asociada a una lesión medular<sup>(173)</sup> y en la enfermedad de Paget<sup>(174)</sup>. Además, la edad se correlaciona negativamente con la concentración de RANKL en suero<sup>(175)</sup>. En nuestro estudio, tanto los pacientes como los controles eran de edad avanzada, con una media de 74 y 72 años, respectivamente.

En nuestros pacientes, observamos un aumento significativo de los valores de **sCTX** en la situación basal (antes del inicio de GC o DMARD), que presentaba una correlación negativa con la DMO lumbar y femoral. A los 12 meses, los valores de sCTX mostraron un descenso significativo, alcanzando el rango normal prácticamente en todos los pacientes (~91%). Estudios previos han evaluado los valores de sCTX en la AR. De forma similar a nuestro estudio, se han descrito niveles más elevados de sCTX en pacientes con AR en comparación con los controles, lo que se asoció con mayor prevalencia de enfermedad erosiva<sup>(176)(177)(178)(179)</sup>. Cabría preguntarse por qué cuantificamos sCTX (un marcador de la

degradación del colágeno) como marcador de resorción ósea en lugar de otros marcadores como la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (TRAP5b), que dan información sobre la actividad osteoclástica y el número de osteoclastos; sin embargo, las técnicas para su determinación no están tan bien establecidas y no disponemos de valores de referencia en la literatura como en el caso de sCTX<sup>(180)</sup>.

No pudimos abordar la relación entre sCTX y enfermedad erosiva, ya que en nuestra cohorte sólo 3 pacientes presentaban erosiones al inicio y tan sólo 3 desarrollaron progresión radiográfica a los 12 meses. Por otra parte, la relación entre sCTX y DMO ya ha sido descrita previamente en mujeres posmenopáusicas. Así de forma breve, los niveles elevados de sCTX se asociaron a una DMO más baja y a un mayor riesgo de fracturas por fragilidad<sup>(164)</sup>. En nuestra cohorte, los valores basales de sCTX han demostrado una buena capacidad para predecir la presencia de osteoporosis densitométrica con un AUC de 0,753 (IC<sub>95%</sub> 0,574 - 0,931, p=0,011), con un punto de corte estimado en torno a 0.426 ng/mL y con una sensibilidad de 0.92, especificidad de 0.47, VPP de 0.41 y VPN de 0.93 (Figura 19). Así, la cuantificación de un sCTX en el momento del diagnóstico de una EORA puede permitir identificar al paciente con mayor riesgo de presentar una osteoporosis densitométrica a los 12 meses. Sin embargo, por lo que refiere al objetivo secundario de “ *Analizar los factores asociados con una mayor pérdida de masa ósea y con el desarrollo de osteoporosis, en pacientes con AR y PMR de inicio en el anciano*”, dado que los pacientes con EORA presentaron una mínima pérdida en fémur proximal (inferior al 2% anual), no hemos podido identificar otros factores de riesgo de osteoporosis y/o pérdida de masa ósea en nuestra cohorte.

Sin embargo, por lo que refiere a los mediadores del remodelado óseo, mientras que los valores de los mediadores óseos al inicio (en comparación con los controles) podrían explicarse por la propia AR, no está claro si los cambios prospectivos de los mediadores óseos podrían explicarse por el tratamiento con GC, por el control de la actividad de la enfermedad (es decir, escalas de actividad y HAQ durante el seguimiento) o por ambos (véase la tabla 13). Según los datos actuales, los pacientes en tratamiento con GC presentan valores más elevados de esclerostina y RANKL, y menores niveles de OPG y Dkk-1<sup>(181)</sup>. Sin

embargo, es importante señalar que no existen estudios que analicen los mediadores del remodelado óseo en pacientes sanos tratados con GC, por lo que los datos actuales valoran pacientes con enfermedades inflamatorias que requieren tratamiento con GC (doble efecto sobre los mediadores, la propia enfermedad y la corticoterapia). En nuestros pacientes con EORA, tras el inicio de GC (dosis media de  $9,4 \pm 2,4$  mg/día), los niveles circulantes de esclerostina, OPG y Dkk-1 disminuyeron significativamente (a 1 y 3 meses), y sólo la OPG mostró un aumento significativo a los 12 meses (ver [figura 15](#)). Hasta el 73% de los pacientes seguían en tratamiento con GC a los 12 meses, pero con una dosis diaria menor ( $4,5 \pm 1,1$  mg/día). Es importante señalar que no encontramos ninguna relación significativa entre la pauta de GC y los mediadores óseos. Y contrariamente a lo que esperábamos, la dosis acumulada de GC se correlacionó positivamente con la DMO femoral a los 12 meses. La exclusión de aquellos pacientes bajo tratamiento antiosteoporótico durante el seguimiento podría explicar en parte estos resultados (ya que se excluyeron aquellos con DMO más baja).

Por lo que refiere a los datos de los pacientes con **PMR**, este es el primer estudio que valora el papel y la evolución de los mediadores del remodelado óseo en pacientes con PMR, y su relación con la DMO, el TBS y la actividad de la enfermedad.

De hecho, al igual como ocurre con la EORA, los pacientes con PMR presentan valores más elevados de sCTX en el momento basal, comparado con el grupo control. Sin embargo, en los pacientes con PMR, los valores de sCTX no han mostrado correlación con la DMO ni capacidad discriminativa para predecir la presencia de osteoporosis. Al contrario de lo esperado, no hemos observado pérdidas significativas de DMO a 12 meses de seguimiento, y tan solo 2 pacientes desarrollan osteoporosis durante el seguimiento. A modo de resumen general de los hallazgos de nuestro estudio, el Dkk-1 parece ser el mediador de remodelado óseo más relevante en la PMR, ya que se observa una correlación positiva entre sus niveles y los cambios de RFA. Por otro lado, la OPG y la esclerostina presentan niveles elevados respecto a controles en el momento basal. Aun así, se ha

observado una correlación entre los parámetros de inflamación y el sCTX. La disminución de la VSG a 1 mes se asocia con la disminución del sCTX de basal a 12 meses. Aunque no se observan correlaciones con la DMO, en estos datos sí que permite vincular la inflamación con el remodelado óseo.

En lo que refiere a los mediadores del remodelado óseo, los pacientes con PMR presentan mayores valores de **OPG** en el momento basal comparado con el grupo control, que se mantienen aumentados a lo largo del seguimiento. Esto indica que los cambios en la expresión de OPG se producen de forma precoz, incluso previo a la inclusión de estos pacientes en el estudio (media de retraso diagnóstico de 11 semanas). Con esto se hipotetiza que la propia enfermedad o inflamación asociada condiciona el aumento de los valores de OPG. Puesto que los parámetros de inflamación disminuyen de forma muy significativa en tan solo 1 mes, y por el contrario los valores de OPG persisten elevados, muy probablemente sea la propia enfermedad la que condiciona la sobreexpresión de OPG por efecto directo o como mecanismo contrarregulador. En este sentido, se ha observado una correlación significativa basal entre los valores de OPG y el TBS, de forma que a mayores valores de OPG, mayores valores elevados de TBS (apoyando la hipótesis del mecanismo contrarregulador).

El marcador que presenta cambios significativos en su evolución a 12 meses es el **Dkk-1**. En este caso, parece que Dkk-1 realmente está implicado en la comunicación entre inflamación y hueso. Además, se ha observado una correlación positiva significativa entre los valores de IL-6 y los valores de Dkk-1 en el momento basal. Si bien en el momento basal, los valores de Dkk-1 son similares al grupo control (2.495 en PMR vs 2.230 en controles), al mes se observa una disminución significativa de los valores de Dkk-1. Este cambio coincide con los cambios en los parámetros de inflamación (VSG y PCR). La evolución de los parámetros de inflamación se correlaciona de forma positiva con los valores de Dkk-1. Así, de forma breve, a menor inflamación, menores valores de Dkk-1. Los valores más bajos de Dkk-1 son a los 12 meses de seguimiento, cuando la enfermedad está más controlada y la dosis diaria de GC disminuye de forma considerable, pero con dosis acumuladas de GC de

más de 1.5 g. Nuestros resultados van en contra de los datos recientemente publicados Fassio et al<sup>(182)</sup>. En este estudio en el que se incluyen 17 pacientes con PMR y 17 controles, se observan valores más altos de Dkk-1 en PMR que en el grupo control, pero con una disminución de los valores que alcanzan el 40% al mes de seguimiento. Por otro lado, se ha publicado, que los tratamientos con inhibidores del TNF $\alpha$  o GC disminuyen rápidamente los niveles séricos Dkk-1 (y esclerostina) mediante la reducción de citoquinas proinflamatorias en pacientes con AR<sup>(183)(184)(118)(185)</sup>. Algo similar a la AR parece estar pasando en PMR, ya que la correlación positiva entre RFA y Dkk-1 parece apoyar esta hipótesis.

En lo que se refiere a la **esclerostina**, nuestros pacientes con PMR presentan mayores valores que el grupo control, si bien no se alcanza la significación estadística en el momento basal. Sin embargo, Fassio et al<sup>(182)</sup> en PMR de inicio también describen valores similares al grupo control pero con una marcada disminución de los valores a 1 mes. En nuestros pacientes, si bien se observa una tendencia a disminuir valores de esclerostina a 1,3 y 12 meses, estos cambios no son significativos con la correlación de Bonferroni. Por otro lado, disponemos de datos publicados con PMR de larga evolución. Así, en un estudio reciente, Thiele et al<sup>(186)</sup> observaron una disminución de la esclerostina sérica en un estudio observacional transversal de 21 pacientes con PMR de más de 1 año de evolución y tratamiento. Además, estos mismos autores, en un estudio in vitro describieron una menor expresión de esclerostina en cultivos de células estromales de la medula ósea humana<sup>(186)</sup>.

Estudios previos sobre pacientes con enfermedades autoinmunes, diferentes de la PMR, aportan resultados contradictorios sobre el papel de la corticoterapia sobre la expresión de los antagonistas de Wnt<sup>(187)(188)</sup>. Por ello se ha hipotetizado un efecto doble de los GC sobre la esclerostina. Por un lado, un efecto indirecto a través de la inhibición de la inflamación (de forma similar al Dkk-1), y en paralelo también un efecto directo, independiente de la actividad de la enfermedad y la inflamación, sobre las células del linaje mesenquimal (es decir, osteocitos).

Tal como se ha comentado antes, por el contrario de lo esperado, no se observa una pérdida significativa de DMO en pacientes con PMR tratados con GC en nuestra cohorte,

aunque sí hay datos sobre el TBS que deberíamos destacar. Todos (controles y PMR) presentan valores bajos de TBS entorno al límite de clasificación de estructura degradada (~1.230). Este TBS no presenta cambios significativos en el seguimiento, ni correlaciones con la dosis diaria o acumulada de GC. Tampoco podemos valorar relaciones con la prevalencia de fracturas por fragilidad en nuestra cohorte (sólo hubo 1 fractura incidental durante el seguimiento), ya que son pocos pacientes y mayoritariamente sin fracturas (ya que se descartaron los pacientes con tratamiento antiosteoporótico previo).

El TBS basal en nuestro estudio mostró una correlación positiva con OPG y negativa con Dkk-1. Especial interés presenta el Dkk-1, lo que sugieren nuestros resultados es que a menores niveles de Dkk-1 mayores valores de TBS, es decir, a inhibir la vía Wnt, mejor calidad ósea. No encontramos datos en la bibliografía que valoren el papel del TBS en pacientes con PMR, aunque en un estudio en AR y Esclerosis sistémica<sup>(189)</sup> sí que se observa una relación inversa entre niveles de Dkk-1 y TBS. Aunque en la literatura es conocida la relación entre los valores de TBS, el género (mayores valores en varones), la edad, el índice de masa corporal y el tratamiento con glucocorticoides, en nuestro estudio no encontramos estas asociaciones (probablemente por nuestro tamaño muestral). Pero es importante señalar que, al tratarse de una cohorte de pacientes añosos, el TBS observado en nuestros pacientes y controles se ajusta a los valores publicados por edad en la literatura<sup>(190)</sup>. Tampoco observamos diferencias significativas en los valores de TBS en función del género (hombres vs mujeres). La correlación positiva entre los valores de OPG (elevados en PMR) y los valores de TBS (disminuidos en PMR) es difícil de interpretar en este estudio, sin embargo, viendo el papel de la OPG en la PMR (estando elevadas durante todo el seguimiento) apoya la hipótesis de que OPG responde a un mecanismo contrarregulador.

El grupo de *Hyoun-Ah Kim*<sup>(191)</sup> estudio por primera vez el papel del TBS en PMR, observando que aquellas pacientes con PMR presentaban TBS vertebral más baja y mayor riesgo de fractura vertebral que los pacientes con AR y que los controles sanos. También se demostró que TBS presentaba capacidad discriminativa para identificar los pacientes con fractura vertebral en pacientes, incluso tras ajustar por factores de confusión (como la edad, la presencia de fractura previa o la DMO). Otro hallazgo de este estudio que coincide con

los resultados de nuestra cohorte es que los valores de TBS fueron inferiores en los pacientes con PMR que en el grupo AR, lo que nos justifica una menor calidad ósea trabecular en los pacientes con PMR y mayor riesgo de fractura; aunque si bien este último dato no lo podemos obtener de nuestro estudio ya que solo un paciente presentó fractura vertebral durante el seguimiento. Los resultados de *Hyoun-Ah Kim et al* <sup>(191)</sup> podrían explicarse porque la carga de glucocorticoides fue mayor en el grupo de PMR, y es bien conocida la relación entre TBS y tratamiento con GC; aunque en nuestra cohorte obtenemos los mismos resultados, y en el momento basal ningún paciente ha recibido GC. Además, a los 12 meses de seguimiento no hay diferencias significativas entre las dos cohortes (EORA vs PMR) en la dosis acumulada de GC, por lo que parece que es la propia fisiopatología de la PMR la que podría asociarse con una peor microarquitectura ósea en los pacientes con PMR. Además, en pacientes con PMR, los valores de IL-6 se correlacionan de forma negativa con el TBS.

En **resumen**, nuestro estudio muestra la existencia de relación entre los mediadores de remodelado óseo y la actividad de PMR definida por los RFA. Papel especial el Dkk-1, el que parece presentar una correlación positiva con los RFA. Por otro lado, encontramos la OPG que se mantiene elevada respecto a controles durante todo el seguimiento, sin relación con los RFA ni con el tratamiento.

Al comparar ambas patologías, EORA vs PMR, encontramos similitudes entre ellas, destacando los niveles elevados de esclerostina y OPG respecto a los controles, lo que nos reafirma que este hallazgo está en relación con la actividad inflamatoria.

Quizás el mediador con mayor relevancia para diferencias entre ambas patologías es el Dkk-1. Mientras que en EORA, los valores de Dkk-1 ya están inhibidos desde el momento basal, en PMR disminuyen de forma significativa en el mes 1. Además, en PMR sí que observamos una relación con otros marcadores de actividad, los RFA y con el deterioro de la masa ósea medida por TBS; hallazgos estos no reproducibles en EORA.

A modo de resumen global de esta discusión, nuestro objetivo principal era analizar los valores de los mediadores del metabolismo óseo en pacientes con diagnóstico reciente de AR y PMR del anciano, y su relación con el remodelado óseo y la evolución de la densidad mineral ósea, ya que no hay estudios en esta población anciana. Observamos que sí hay diferencias con el grupo control y con los datos publicado en población joven, teniendo especial interés el Dkk-1 en la PMR y la esclerostina en la EORA.

## 6.1. LIMITACIONES

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra de los grupos EORA y control, y la falta de una evaluación de marcadores de formación ósea; no obstante, se trata de un estudio prospectivo con determinaciones longitudinales de mediadores óseos con 12 meses de seguimiento, que incluye una población homogénea reclutada antes del inicio del tratamiento.

La exclusión de pacientes en tratamiento antiosteoporótico (al inicio y durante el seguimiento, véase el diagrama de flujo) redujo el tamaño de la muestra de pacientes y controles, aunque era imprescindible para evitar el conocido efecto de los bifosfonatos y el denosumab sobre los mediadores óseos y la sCTX.

Así, creemos que nuestro estudio contribuye a actualizar los conocimientos en esta condición clínica que afecta a la población de adultos mayores, y a evaluar relación entre hueso e inflamación (osteoinmunología).



## **7.CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio ha demostrado que los pacientes con EORA presentan cambios sustanciales en los mediadores óseos en comparación con un grupo control. Un marcado aumento de los valores de esclerostina y OPG, y una disminución significativa de Dkk-1 en comparación con el grupo control son los resultados clave de nuestro estudio.
2. Es importante destacar que los niveles de mediadores óseos en el suero de pacientes con EORA no estaban relacionados exclusivamente con la DMO (como se observa en los controles con osteoporosis), sino con parámetros de inflamación, lo que sugiere una posible relación entre los mediadores óseos y la inflamación sinovial y la actividad de la enfermedad.
3. Además, sCTX parece ser un marcador útil en la evaluación inicial de pacientes con AR para discriminar la presencia de osteoporosis densitométrica.
4. Como hallazgo relevante en PMR, encontramos la OPG que se mantiene elevada respecto a controles durante todo el seguimiento, sin relación con los RFA ni con el tratamiento.
5. Al comparar ambas patologías desde el punto de vista del metabolismo óseo, destaca los mayores niveles de Dkk-1 en PMR y su relación con los RFA.



## **8. LINEAS DE FUTURO**

## **LINEAS DE FUTURO**

Los datos de esta tesis han sido presentados en el congreso nacional de SEIOMM (Sociedad Española de Investigación ósea y del Metabolismo óseo) octubre 2022 como comunicación oral. También publicados en el congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología 2020, 2021 y 2022 como comunicación tipo póster.

En la actualidad estamos trabajando en la elaboración de dos artículos originales para su publicación en revistas de impacto en el ámbito de la reumatología. Un primer artículo sobre el papel de los mediadores de remodelado óseo en la artritis reumatoide de inicio en el anciano y un segundo en el papel del TBS y mediadores de remodelado oseo en la polimialgia reumática.

A lo largo del 2023-2024 tenemos pensado seguir realizando estudios sobre dicha cohorte, mediante la reserva de seroteca de los pacientes. El principal estudio que se pondrá en marcha es el análisis de densidad corporal total y la miostatina.

Con esta cohorte ya se han puesto en marcha líneas de investigación previamente a este trabajo, algunas ya concluidas como el estudio de la expresión clínica y las alteraciones metabólicas relacionadas con la artritis de inicio en el anciano (Dra. Melania Martínez) y otras en marcha como el papel de los eicosanoides proinflamatorios que pueden servir como biomarcadores o sugerir patogenia de la enfermedad; y el estudio del eje cortico adrenal previo al inicio del tratamiento y tras 12 meses de evolución.



## **9.BIBLIOGRAFÍA**

1. S K, C B. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29290762/>
2. J C, T C, A B, Ma D, L C. Rheumatology (Oxford, England). 2008. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nationwide primary care registry. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511475/>
3. T M, Mm K. Advances in immunology. 1980. Age influence on the immune system. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6998260/>
4. D A, T N, Aj S, J F, Dt F, Co B, et al. Arthritis and rheumatism. 2010 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/>
5. D van S, Fc B. Seminars in arthritis and rheumatism. 1994. Elderly-onset rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939723/>
6. J CA, A C, S SA, Ma FE, JI P, V RV. Clinical rheumatology. 2005. Outcome of late-onset rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15750680/>
7. T K, A RW, D N, Y D, G T, B F, et al. Joint bone spine. 2016. Effect of age at rheumatoid arthritis onset on clinical, radiographic, and functional outcomes: The ESPOIR cohort. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26992954/>
8. N W, Md W. Journal of evaluation in clinical practice. 2017. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650675/>
9. Js S, R L, J B, G B, K C, M D, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2017. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28264816/>
10. J N, A B, R P, M S, M van O. The Journal of rheumatology. 2018. Rheumatologists' Views and Experiences in Managing Rheumatoid Arthritis in Elderly Patients: A Qualitative Study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449497/>
11. Mb A, Vp B, G B, Bp H, C H, C T, et al. Rheumatology (Oxford, England). 2014. Are there differences between young- and older-onset early inflammatory arthritis and do these impact outcomes? An analysis from the CATCH cohort. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24501240/>
12. L I, E B, B M, L L, T S, A S, et al. Arthritis research & therapy. 2014. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731866/>

13. Ma GG, Tr VR, Mj LD, Ja MF, C GJ, J M, et al. Arthritis and rheumatism. 2009. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19790127/>
14. S R, I S, Cs C, El M. Arthritis care & research. 2017. Epidemiology of Polymyalgia Rheumatica 2000-2014 and Examination of Incidence and Survival Trends Over 45 Years: A Population-Based Study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768840/>
15. El M, C D. Annals of internal medicine. 2017. Polymyalgia Rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28460395/>
16. Tornero, Jesus. Manual SER enfermedades reumaticas. 1ª edicion. Elsevier; 2014.
17. C S, F C, L B, Gg H. The New England journal of medicine. 2002. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140303/>
18. Ma GG, El M, S C. Lancet (London, England). 2017. Polymyalgia rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28774422/>
19. Ks van der G, Wh A, A R, G H, J B, S A, et al. Rheumatology (Oxford, England). 2015. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724206/>
20. F M, C S, P M. Reumatismo. 2018. Contribution of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for the diagnosis of polymyalgia rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589399/>
21. B D, Ma C, H MK, Wa S, M S, C S, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2012. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22388996/>
22. C D, Yp S, P P, A H, D C, S M, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2015. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26359488/>
23. C D, El M, F B. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2016. [Diagnostics and treatment of polymyalgia rheumatica]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488446/>
24. Ma GG, M A, C MD, O P, R B. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010. Medical management of polymyalgia rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367535/>
25. Ha K, J L, Yj H, Sh K, Ch L, Hj C, et al. Journal of Korean medical science. 2012. Induction of remission is difficult due to frequent relapse during tapering steroids in

Korean patients with polymyalgia rheumatica. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22219609/>

26. M C, A S, C P, B S, Rh S. Annals of the rheumatic diseases. 2001. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454634/>
27. F C, S R, A B, O R, S P. Clinical rheumatology. 2006 . The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16514472/>
28. M LH, C R de A, R B, J C, M P, V RV, et al. Rheumatology (Oxford, England). 2004. Clinical utility of anti-CCP antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14970400/>
29. R C, C M, O E, F BP, T M, Ma C. Annals of the rheumatic diseases. 2001. Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602472/>
30. I O, N P, S DA, A P, C S. Clinical and experimental rheumatology. 2009. Late-onset rheumatoid arthritis and late-onset spondyloarthritis. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822061/>
31. Ct P, G H, B M, Em H, Bb B, W T, et al. Rheumatology (Oxford, England). 2009. Polymyalgia rheumatica can be distinguished from late onset rheumatoid arthritis at baseline: results of a 5-yr prospective study. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18980958/>
32. Ma GG, Ah H, A D, R M, C GP, W T, et al. The Journal of rheumatology. 2001. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11196513/>
33. F C, S R, A B, O R, S P. Clinical rheumatology. 2006. The role of anticyclic citrullinated peptide antibodies in the differential diagnosis of elderly-onset rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16514472/>
34. M C, Ma C, A S. Rheumatology (Oxford, England). 2009. Polymyalgia rheumatica vs late-onset rheumatoid arthritis. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18658202/>
35. Jm L, L R, Sn K. Clinical orthopaedics and related research. 2000. Osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738423/>

36. E K, P P, E P. Bone. 2011. Prevalence of densitometric osteoporosis and osteopenia in Spain. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965296/>
37. Alejandro Balsa. Tratado de Enfermedades Reumaticas de la Sociedad Española de Reumatología. 2ª edición. Panamericana; 2022.
38. S K, Jj W, Mj O. The Journal of clinical investigation. 2008. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18246192/>
39. La A, Rr R. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2012. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22877425/>
40. S C, Mj MÁ. Revista clinica espanola. 2022. Update of the osteoporosis guidelines of SEIOMM. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908819/>
41. G H, Re Ø, T U, Ja F, Ji H, Tk K. Arthritis and rheumatism. 2002. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124854/>
42. L B, Mb H. The New England journal of medicine. 2018. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586507/>
43. P C, Ev M. Nature reviews. Endocrinology. 2020. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286516/>
44. D M, O J, H W. BMJ (Clinical research ed.). 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8634613/>
45. Ja K, Lj M, C C, Cc J, N K. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 1994 The diagnosis of osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7976495/>
46. M.T. Hermoso de Mendoza. Classification of osteoporosis. Risk Factors. Clinical manifestations and differential diagnosis. MT Hermoso de Mendoza · 2003. 2003;
47. World Health Organization technical report series [Internet]. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7941614/>
48. Es S, R A, J B, M B, B DH, Mj F, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014. The

clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577348/>

49. J GM, F M, J V, A DP. Bone. 2012. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22129640/>
50. Blanch Rubio Josep, del Río Barquero Luis, Olmos Martínez José Manuel, Montoya García María José, Muñoz Torres Manuel. Revisión de la evidencia científica sobre el uso clínico del Trabecular Bone Score (TBS) Posiciones oficiales de la SEIOMM (2018). Rev Osteoporosis Metab Miner. 2018;
51. J C. Endocrine. 2018. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691807/>
52. Diana C Gonzalez. Densitometria ósea por DXA: sobrevida asegurada. Actual Osteol. 2014;
53. Bc S, Jp B. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia. 2014. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166040/>
54. Fm U, Bc S, F S, D H, Jp B, R C. Endocrine. 2014. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853880/>
55. H F, J HR, A M, JI C, S PG, Mc C, et al. Rheumatology (Oxford, England). 2020. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628810/>
56. Ev M, A O, Nc H, Wd L, D H, H J, et al. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2016. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26498132/>
57. Bc S, Wd L, H R, O L, O L, N B, et al. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2014. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24443324/>
58. Bj E. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2017. Osteoporosis Risk Calculators. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739082/>
59. Ja K, Nc H, H J, A O, Wd L, Ev M. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2017. FRAX Update. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732576/>

60. Ja K, Ne H, C C, H J, A O, Ev M. Archives of osteoporosis. 2016. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX : A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465509/>
61. Josep Blanch Rubio, Enrique Casado Burgos. Manual SEIOMM de Enfermedades Metabólicas óseas. 1ª edición. Ibañez y Plza Asociados, S.L.; 2022.
62. Tebé C, Pallarès N, Reyes C, Carbonell-Abella C, Montero-Corominas D, Martín-Merino E, et al. Development and external validation of a 1- and 5-year fracture prediction tool based on electronic medical records data: The EPIC risk algorithm. Bone. septiembre de 2022;162:116469.
63. J C, A C, C C, N G, C G, N H, et al. Archives of osteoporosis. 2017. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425085/>
64. F C, Sj de B, Ms L, Em L, B T, S R, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182228/>
65. Ac R, Je M, Sa A, Jf A, Pm B, Sk C, et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118827/>
66. Va G, Ra A, R W, A B, Oc U, J TC, et al. BMC geriatrics. 2014. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: systematic review and meta-analysis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24495705/>
67. Ja K, H J, O J, A O, C DL, Ja E, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15455194/>
68. Ja K, O J, A O, H J, C DL, Ja E, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2005. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15175845/>
69. J C, A C, C C, N G, C G, N H, et al. Archives of osteoporosis. 2017. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425085/>

70. Mf H, Nc B, Ha BF, Cm G, Da H, Rp H, et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21646368/>
71. Ja E, Er B, R D, Jt H, Re M, A M, et al. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2012. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836222/>
72. Wf L, Ke D, H BF, M B, E C, J da S, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2017. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007756/>
73. Ch W, St T, Yf C, Dc C, Jt C, Ch L, et al. Bone. 2018. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29555309/>
74. K A, D M, Pj M, Ar M, J S, Dd P, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589162/>
75. Ef E. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2010. Cellular mechanisms of bone remodeling. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21188536/>
76. J K, J T, Sm C, J X. Clinical biochemistry. 2012. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22465238/>
77. Hm F. Calcified tissue research. 1969. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4894738/>
78. E S, Tj M. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2015. Co-administration of antiresorptive and anabolic agents: a missed opportunity. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736531/>
79. Hm F. The Anatomical record. 1987. Bone «mass» and the «mechanostat»: a proposal. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3688455/>
80. Dempster DW. Anatomia y funciones del esqueleto adulto. Version en español. 6ª edicion. Medical Trends SL; 2007.

81. Aspects of intercellular communication in bone and implications in therapy - PubMed [Internet].. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34389478/>
82. Wj B, Ws S, Dl L. Nature. 2003. Osteoclast differentiation and activation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12748652/>
83. Na S, Tj M. BoneKEY reports. 2014. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24466412/>
84. Jf C, Ao A. Trends in molecular medicine. 2014. Osteoclasts: more than «bone eaters». Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25008556/>
85. Jr A, Y C. Nature. 2000. Bone versus immune system. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11117729/>
86. M A, H T. Bone. 2007. The molecular understanding of osteoclast differentiation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17098490/>
87. L A, S C. Reumatologia clinica. 2013. Osteoimmunology: the study of the relationship between the immune system and bone tissue. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727459/>
88. Pj M, M K. European journal of endocrinology. 2011. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543379/>
89. Wy B, Je K. Frontiers in bioscience (Scholar edition). 2011. Transcriptional regulation of bone formation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21196363/>
90. G C, C D, Yp L. International journal of biological sciences. 2012. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22298955/>
91. Y H, S S, A A, Sy S, P D. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2012. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491965/>
92. T B. Calcified tissue international. 2014. Osteocyte-driven bone remodeling. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002178/>
93. Bellido T. . Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8<sup>a</sup> edicion. John Wiley & Sons, Inc; 2013.
94. Ta FO, Bk H, Pe W. Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists. 2006. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16258960/>

95. Lf B, Ml J. Bone. 2008. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18280232/>
96. Gy R, S P, Cl B. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2010. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204595/>
97. F P, Jc I, R N, Ms K, T F, P H, et al. Bone. 2009. Identification of differentially expressed genes between osteoblasts and osteocytes. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539797/>
98. Mb S, Od K. Current osteoporosis reports. 2012. Osteocyte signaling in bone. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552701/>
99. Sc M, L de SG, Bm B, Ws J. Scanning microscopy. 1989. Bone lining cells: structure and function. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2694361/>
100. E S. Critical reviews in eukaryotic gene expression. 2009. Bone modeling and remodeling. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19883366/>
101. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33636130/>
102. Am P. Bone. 2000. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10787232/>
103. T NK, H T. BoneKEy reports. 2012. Bone cell communication factors and Semaphorins. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171101/>
104. H T, Ar M, A K, A P, I D. Gut. 2008. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408105/>
105. Pd D, R E, P G, Mj S, J S. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2000 [. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193237/>
106. A DP, J GM. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2008. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18546031/>
107. K N, R E. Nature reviews. Rheumatology. 2012 Bone turnover markers: use in osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22664836/>

108. Guañabens N, Peris P, Monegal A. Bone Turnover Markers: A Clinical Review. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 22 de junio de 2015;13:83-97.
109. P G. Bone. 2014]. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909537/>
110. R E, Jh K, P C, Ev G, Jy R. Current medical research and opinion. 2006. Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16393431/>
111. L A, N G, P P, S V, I R, A M, et al. Bone. 2001. Usefulness of biochemical markers of bone turnover in assessing response to the treatment of Paget's disease. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11704497/>
112. B O, Ac W, Ma N, Sn Z. *Medicina.* 2005. Serum beta-type I collagen carboxyterminal telopeptide (beta-CTXs) and bone involvement in chronic renal failure]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16193710/>
113. Cm RB, S MA, M RP. *Reumatologia clinica.* 2012. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22089065/>
114. Mc W, Y C. *Frontiers in immunology.* 2014. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368616/>
115. P G, Wf L. *Arthritis research & therapy.* 2011. Osteoimmunology and osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996023/>
116. Mc W, N T, H K, Y C. *Nature reviews. Rheumatology.* 2018. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323344/>
117. Ferrari S, Seeman E, Deng HW, Little D, Matsumoto T. *Clinical and Basic Research Papers - December 2009. Ibms Bonekey.* 1 de noviembre de 2009;6:459-64.
118. D C, A C, C R, Fp C. *International journal of molecular sciences.* 2019. Wnt Signaling and Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31703281/>
119. N G, L G, P P. *Current osteoporosis reports.* 2014. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488619/>
120. Bl C, Mt D. *BoneKEy reports.* 2013. Clinical utility of serum sclerostin measurements. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578825/>

121. S P, L D, Mc C, A HA, D F. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430206/>
122. Ui M, Ka H, S A, Lk M, Sj A, Bl R, et al. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20721932/>
123. P G, E SR, F M, O B, Rd C. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525978/>
124. D C, R M, N K, M P, T R, A G, et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014. Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24187403/>
125. A GM, P RM, R RG, S MS, B GF, Ja GS, et al. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22031520/>
126. C D, A van L, S F, T C, S P, R R. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013. Association of circulating sclerostin with bone mineral mass, microstructure, and turnover biochemical markers in healthy elderly men and women. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23864703/>
127. Jj P, Bm H, Nk T, M V, Yw Q, Tj R, et al. Blood. 2009 . The role of Dickkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687985/>
128. P S, M S, Td R, R C, Lc H. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014. Severe abdominal aortic calcification in older men is negatively associated with DKK1 serum levels: the STRAMBO study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276456/>
129. A GM, R RG, B GF, S MS, A CM, M MG, et al. PloS one. 2014. Relationship of Dickkopf1 (DKK1) with cardiovascular disease and bone metabolism in Caucasian type 2 diabetes mellitus. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369286/>
130. Js B, Dw M, Cj H, J O, Pp D, Jm O. Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society. 2011. The role of Dkk1 in bone mass regulation: correlating serum Dkk1 expression with bone mineral density. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20939046/>

131. H A, G RH, J L, J Z, M H, R M, et al. Arthritis and rheumatism. 2009. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877044/>
132. G H, S E, S C, Gm B, I F, Ml F. Bone. 2013 . The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23702386/>
133. L G, S RG, A M, B N, X F, N G, et al. Bone. 2013. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981659/>
134. Ad A, Sa P, A A, Ka T, A P, E T. Clinical endocrinology. 2010. The effect of teriparatide on serum Dickkopf-1 levels in postmenopausal women with established osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19832854/>
135. Mc W, N K, Y K, J R, Sy L, J L, et al. Annual review of immunology. 2006. Osteoimmunology: interplay between the immune system and bone metabolism. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551243/>
136. Vw Y, Dt S. Current topics in developmental biology. 2016. Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27137653/>
137. P A, Jf L, Km T. Nature. 1980. Osteoclasts derived from haematopoietic stem cells. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7354855/>
138. H T. Nature reviews. Rheumatology. 2012. New developments in osteoimmunology. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23070645/>
139. K F, B W, S F, Y C, Tj C. The Journal of experimental medicine. 1998 TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9730902/>
140. G G, Ma S, S A, Ar S, K A. Current medical research and opinion. 2016. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451465/>
141. Ma GG, C GP, C S, I O, Gg H. The Journal of rheumatology. 2000. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10990231/>
142. Dm van der H, Pl van R, Ma van L, Ma van 't H, Mh van R, Lb van de P. The Journal of rheumatology. 1991. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1757926/>

143. Bf L, Ha B, G N, I A, W H, D L, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2003. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14644857/>
144. G H, T U, Ja F, Ji H, Tk K. Arthritis and rheumatism. 2000 . Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10728744/>
145. Tk K, G H, T U, Ja F, Ji H, Wf L, et al. Annals of the rheumatic diseases. 2000. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11005782/>
146. Mateo Soria L. Aproximación a la osteoporosis en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2001;28(3):129-34.
147. G S. Arthritis research & therapy. 2009 . Osteoimmunology in rheumatic diseases. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19232069/>
148. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088434/>
149. G S, Kg S, Jw B. Annals of the rheumatic diseases. 2010 . From bone biology to clinical outcome: state of the art and future perspectives. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20650876/>
150. Dy C, Ty H, Ym C, Cw H, Jl L, Fj L. Gerontology. 2009 . Proinflammatory cytokine profiles of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18849599/>
151. A S, Mk G, Sp M. Drug discoveries & therapeutics. 2019. Study of correlation of level of expression of Wnt signaling pathway inhibitors sclerostin and dickkopf-1 with disease activity and severity in rheumatoid arthritis patients. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880318/>
152. A F, R E, M F. Clinical rheumatology. 2020 . Evaluating the role of serum sclerostin as an indicator of activity and damage in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: university hospital experience. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865506/>
153. R S, S B, S P, G N, T S, A S, et al. Scientific reports. 2016 [citado 4 de mayo de 2023]. Increased Dickkopf-1 in Recent-onset Rheumatoid Arthritis is a New Biomarker of Structural Severity. Data from the ESPOIR Cohort. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26785768/>

154. Serum Sclerostin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28553652/>
155. Da M, M E, S A, S FED. Acta reumatologica portuguesa. 2015. Serum Sclerostin Level Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients: Relation to Disease Activity, Bone Mineral Density and Radiological Grading. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26535777/>
156. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling - PubMed [Internet]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17237793/>
157. R H, M J, A N, J T, Eh R, A F, et al. Arthritis research & therapy. 2012. Synovial DKK1 expression is regulated by local glucocorticoid metabolism in inflammatory arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079210/>
158. M R, O V, S A, E F, L I, C D, et al. Clinical and experimental rheumatology. 2015. In patients with rheumatoid arthritis, Dickkopf-1 serum levels are correlated with parathyroid hormone, bone erosions and bone mineral density. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25438096/>
159. Y M, X Z, M W, Q X, J Y, M W, et al. International immunopharmacology. 2018. The serum level of Dickkopf-1 in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665496/>
160. Yy L, L L, Sy W, Jp G, H Y, Lf C, et al. Chinese medical journal. 2010. Circulating Dickkopf-1 and osteoprotegerin in patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819596/>
161. C GV, I M, A Z, P A, E L, L C, et al. Current rheumatology reviews. 2021. Relation of the Serum Levels of DKK-1 and Osteoprotegerin with Bone Mass in Tightly Controlled Rheumatoid Arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349216/>
162. M B, T V, R L, J P, L C, F SV, et al. Rheumatology international. 2017. Serum serotonin levels and bone in rheumatoid arthritis patients. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993870/>
163. D B, Al F, B T, A B, L P, C DM, et al. Frontiers in medicine. 2021. Systemic Bone Density at Disease Onset Is Associated With Joint Erosion Progression in Early Naive to Treatment Rheumatoid Arthritis: A Prospective 12-Month Follow-Up Open-Label Study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732715/>
164. P G, Dc B, E M, Jp B, Sl G, C R, et al. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2008 Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442311/>

165. W K, I S, Z K, P S, W M. Journal of clinical medicine. 2021 . Antibodies to Citrullinated Proteins (ACPA) Associate with Markers of Osteoclast Activation and Bone Destruction in the Bone Marrow of Patients with Rheumatoid Arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921836/>
166. N G, X F, A M, C GV, M B, D B, et al. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2016. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26088062/>
167. M B, T V, R L, J P, L C, F SV, et al. Rheumatology international. 2017. Serum serotonin levels and bone in rheumatoid arthritis patients. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993870/>
168. Ar P, Nc W, C M, Sr G, Em G. Rheumatology (Oxford, England). 2006 . RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490750/>
169. S X, Y W, J L, J X. Rheumatology international. 2012 . Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-induced osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22057136/>
170. L Z, H O, Z X, Zh L, Xw W. Experimental & molecular medicine. 2016. Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis: a meta-analysis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103566/>
171. Q F, C Z, Ks N. Mediators of inflammation. 2020. Molecular and Cellular Pathways Contributing to Joint Damage in Rheumatoid Arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256192/>
172. Pp G, Rb L, P G, D C, Cr D, Wf L, et al. Arthritis and rheumatism. 2006. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736519/>
173. L G, S RG, JI C, E P, J V, A M, et al. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2017. Effect of recent spinal cord injury on the OPG/RANKL system and its relationship with bone loss and the response to denosumab therapy. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580511/>
174. L A, P P, N G, S V, I R, F P, et al. Arthritis and rheumatism. 2003. Serum osteoprotegerin and its ligand in Paget's disease of bone: relationship to disease activity and effect of treatment with bisphosphonates. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12632438/>
175. Jm L, Hy Z, G N, Yj Z, Y C, Zh Z, et al. Calcified tissue international. 2005. Relationships between the changes of serum levels of OPG and RANKL with age,

- menopause, bone biochemical markers and bone mineral density in Chinese women aged 20-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15455183/>
176. R S, Ja GP. *Reumatologia clinica*. 2011. [Biomarkers in rheumatoid arthritis]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794768/>
  177. Sw S, Gl G, D van der H, R L, Pi G, S O, et al. *The Journal of rheumatology*. 2009. Cartilage and bone biomarkers in rheumatoid arthritis: prediction of 10-year radiographic progression. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132792/>
  178. O S, M W, M H, C von S, J L, S H, et al. *Arthritis and rheumatism*. 2010. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20039432/>
  179. Sw S, R L, D van der H, Jm B, M B, Vp B, et al. *The Journal of rheumatology*. 2009. Testing of the OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage in rheumatoid arthritis: a systematic literature search on 5 candidate biomarkers. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19671812/>
  180. Aj J, Dh N, Lt Y. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008. Significance of serum TRACP in rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410226/>
  181. N G, L G, P P. *Current osteoporosis reports*. 2014. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488619/>
  182. A F, G A, L I, A G, O V, E V, et al. *Frontiers in medicine*. 2020. Wnt Inhibitors and Bone Turnover Markers in Patients With Polymyalgia Rheumatica and Acute Effects of Glucocorticoid Treatment. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015101/>
  183. A F, G A, D G, G O, A G, L I, et al. *International immunopharmacology*. 2019. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients with early rheumatoid arthritis results in acute changes of bone modulators. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30599401/>
  184. A F, G A, A G, O V, N M, G S, et al. *Calcified tissue international*. 2020 . Acute Effects of Glucocorticoid Treatment, TNF $\alpha$  or IL-6R Blockade on Bone Turnover Markers and Wnt Inhibitors in Early Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897527/>
  185. G O, A F, M R, G A, A G, C C, et al. *Pharmacological research*. 2019. Effects of biological and targeted synthetic DMARDs on bone loss in rheumatoid arthritis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31306774/>

186. S T, A H, M W, U B, H W, M N, et al. Endocrine connections. 2019. Regulation of sclerostin in glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) in mice and humans. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234141/>
187. M K, K K, K S, N K, T N, S K. Clinical rheumatology. 2018. Glucocorticoid therapy causes contradictory changes of serum Wnt signaling-related molecules in systemic autoimmune diseases. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551822/>
188. Nft B, Np R, Elm V, Rs G, Ig B, Ob M, et al. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2017. Negative impact of high cumulative glucocorticoid dose on bone metabolism of patients with myasthenia gravis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488158/>
189. B R, A C, S P, C P, M G, C S, et al. Clinical rheumatology. 2018 . Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291470/>
190. Ac L, N SI, B F, Ja S. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016 . Trabecular bone scores and lumbar spine bone mineral density of US adults: comparison of relationships with demographic and body size variables. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952009/>
191. Ha K, Hy L, Jy J, Ch S, Ys C, Yj C. Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2020]. Trabecular Bone Score Is a Useful Parameter for the Prediction of Vertebral Fractures in Patients With Polymyalgia Rheumatica. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31174962/>