



Original

# Efecto del bloqueo del factor de necrosis tumoral $\alpha$ sobre el metabolismo óseo en las enfermedades inflamatorias articulares crónicas



Francisco Javier Aguilar del Rey<sup>a,\*</sup>, Rosa García Portales<sup>a</sup>, Manuel Haro Liger<sup>a</sup>, José Rodríguez Andreu<sup>a</sup>, José Luis Casals Sánchez<sup>a</sup> y Rita Pérez González<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud (FIMABIS), Málaga, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2015

Aceptado el 31 de marzo de 2016

On-line el 18 de mayo de 2016

### Palabras clave:

Densidad mineral ósea

Marcadores de remodelado óseo

Osteoprotegerina

Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-beta

Anti-factor de necrosis tumoral

Enfermedad inflamatoria articular crónica

## R E S U M E N

**Fundamento y objetivo:** Evaluar el efecto de los tratamientos anti-TNF sobre la densidad mineral ósea (DMO), los marcadores de remodelado óseo (MRO) y la ratio *receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand* (RANKL, «ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B»)/osteoprotegerina (OPG) en los pacientes con enfermedades inflamatorias articulares crónicas.

**Métodos:** Estudio longitudinal prospectivo en condiciones de práctica clínica sobre 31 pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante que estuvieron durante un año en tratamiento con fármacos anti-TNF alfa. Al inicio y al final del estudio se evaluaron la DMO, la OPG y la forma soluble de RANKL (sRANKL), y durante el estudio (0, 3, 6, 9 y 12 meses), la actividad de la enfermedad (SDAI, BASDAI y PCR), la capacidad funcional (HAQ, BASFI), los MRO y la vitamina D.

**Resultados:** La DMO no se modificó después de un año de tratamiento. Los pacientes que consumieron corticoides tuvieron una pérdida media de masa ósea del 3% en el raquis lumbar ( $\pm 1,6$ ,  $p=0,02$ ). En cuanto a los MRO, no experimentaron cambios significativos a lo largo del estudio. Disminuyó la actividad de la enfermedad, tanto SDAI ( $p=0,002$ ) como BASDAI ( $p=0,002$ ). La OPG se mantuvo sin cambios durante el año de tratamiento, mientras que disminuyeron significativamente tanto el sRANKL ( $0,28 \pm 0,22$ ,  $p=0,013$ ) como la ratio sRANKL/OPG ( $0,04 \pm 0,03$ ,  $p=0,031$ ).

**Conclusión:** Los pacientes en tratamiento con anti-TNF no presentaron una pérdida de DMO significativa durante el seguimiento (un año), a la vez que experimentaron una mejora de la actividad de la enfermedad. Estos resultados han sido más evidentes en los pacientes respondedores.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Effect of tumour necrosis factor $\alpha$ blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases

### A B S T R A C T

**Background and objective:** To evaluate the effect of anti-TNF treatments on bone mineral density (BMD), bone remodelling markers (BRM) and receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in patients with chronic inflammatory joint diseases.

**Methods:** A longitudinal prospective study was performed under clinical practice conditions on 31 patients diagnosed of rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis who had received treatment with anti-TNF alpha drugs for one year. BMD, OPG and RANKL soluble form (sRANKL) were studied at the onset and end of the study. During the study (0, 3, 6, 9 and 12 month), disease activity (SDAI, BASDAI and CRP), functional capacity (HAQ, BASFI), BRM and vitamin D were studied.

### Keywords:

Bone mineral density

Bone remodelling markers

Osteoprotegerin

Receptor activator of nuclear kappa-beta

Anti-tumor necrosis factor

Chronic inflammatory joint disease

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fjaguilarrey@yahoo.es](mailto:fjaguilarrey@yahoo.es) (F.J. Aguilar del Rey).

**Results:** BMD was not modified after one year of treatment. The patients who took corticosteroids had a mean bone mass loss of 3% in the lumbar spine ( $\pm 1.6$ ,  $P = .02$ ). In regards to the BRM, did not experience significant changes over the course of the study. Disease activity, both SDAI ( $P = .002$ ) and BASDAI ( $P = .002$ ), decreased. OPG was maintained without changes during the year of treatment while both the sRANKL ( $0.28 \pm 0.22$ ,  $P = .013$ ) and sRANKL/OPG ratio significantly decreased ( $0.04 \pm 0.03$ ,  $P = .031$ ).

**Conclusion:** The patients being treated with anti-TNF did not present with a significant loss of DMO during the study (one year), at the same time experiencing an improvement in disease activity. This protection has been clearer in the responding patients.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades inflamatorias articulares crónicas tienen en común el desarrollo de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas<sup>1</sup>. Y aunque el proceso inflamatorio difiere según sea artritis reumatoide (AR) o espondiloartropatía (EpA), existen cada vez más evidencias de que la propia inflamación desempeña un papel fundamental en su desarrollo<sup>2,3</sup>. En el caso de la AR, además de la osteoporosis generalizada, se produce osteoporosis periarticular y erosiones<sup>4</sup>, mientras que lo que caracteriza a las EpA es la afectación de las entesis, con tendencia a producir fibrosis, osificación y formación de hueso nuevo, con el resultado de anquilosis ósea<sup>3</sup>. Pero a pesar de este crecimiento óseo, la osteoporosis y las fracturas son complicaciones frecuentes en la espondilitis anquilosante (EA), incluso en fases iniciales<sup>5</sup>.

La causa de la osteoporosis en estas enfermedades es multifactorial (inmovilización, corticoides, inmunosupresores, etc.), pero se piensa que la inflamación tiene un papel fundamental en su desarrollo<sup>2</sup>. El aumento de producción de citocinas proinflamatorias, especialmente *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , «factor de necrosis tumoral  $\alpha$ »), por los linfocitos T activados y los macrófagos, estimula la formación y la activación de los osteoclastos, bien directamente actuando sobre las células de linaje osteoclasto, bien indirectamente por el incremento en la expresión del *receptor activador for nuclear factor  $\kappa$ B ligand* (RANKL, «ligando de unión al receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B») por los osteoblastos<sup>6</sup>, favoreciendo la osteoclastogénesis.

En los últimos años se han producido importantes descubrimientos a nivel molecular que han permitido identificar los mecanismos implicados en la regulación del remodelado óseo. El descubrimiento del sistema osteoprotegerina (OPG), RANK y su ligando (RANKL), constituido por varios miembros de la familia de los receptores y ligandos del TNF, ha contribuido al mejor conocimiento de la fisiopatología ósea y a abrir una nueva vía terapéutica en la lucha contra estas enfermedades<sup>7</sup>.

Si consideramos que la pérdida de masa ósea está relacionada con la inflamación y con la actividad de la enfermedad, la estrategia más importante para su prevención sería el control de la inflamación<sup>2</sup>. Por tanto, el bloqueo del TNF- $\alpha$  podría mejorar el metabolismo óseo en estos pacientes. Incluso, esta mejora puede ser independiente de la actividad de la enfermedad, como se ha observado en diversos estudios<sup>8</sup>.

## Material y métodos

Es un estudio prospectivo, observacional y longitudinal, realizado durante un año en condiciones de práctica clínica habitual en un solo centro hospitalario. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes con AR, artritis psoriásica (APs) o EA activas que iban a ser sometidos a tratamiento anti-TNF según las recomendaciones de consenso de la Sociedad Española de Reumatología de 2006<sup>9</sup>, y que previamente habían fracasado a fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), metotrexato (MTX) sobre

todo. Se excluyeron: pacientes con osteoporosis densitométrica, con fracturas vertebrales morfométricas, con alguna enfermedad endocrina con algún efecto conocido sobre el metabolismo mineral u óseo y que estuvieran en tratamiento con cualquier fármaco antirresortivo u osteoformador.

Antes de iniciar el tratamiento biológico se les realizó una evaluación basal donde se recogieron datos demográficos, se valoraba la actividad de la enfermedad mediante el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), cumplimentaban unos cuestionarios como el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y el *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), y se les extraía sangre para los análisis (analítica habitual, marcadores de remodelado óseo [MRO], OPG y la forma soluble de RANKL (sRANKL). A todos los sujetos se les realizó una densitometría ósea (DMO) de raquis lumbar y cadera (DEXA Lunar de General Electric) y una evaluación radiológica para valorar la presencia de fracturas vertebrales morfométricas, ya que su presencia era motivo de exclusión.

Las muestras de sangre total para los MRO se extrajeron entre las 8.00 y las 10.00, basalmente y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Los MRO que se analizaron fueron el *beta C-terminal telopeptide type I* ( $\beta$ -CTX, «telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I  $\beta$ -isomerizado») como marcador de resorción y el propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I (P1NP) como marcador de formación.

Para minimizar la variabilidad analítica y biológica de los biomarcadores óseos, las extracciones se realizaron en ayunas, y por su inestabilidad se centrifugaron rápidamente. El suero, del que una parte se analizaba de forma sistemática, se congeló inmediatamente a  $-80^\circ\text{C}$  porque todas las determinaciones de OPG y sRANKL se analizarían al final del estudio para evitar la variación interensayo. Los kits utilizados, tanto de OPG (modelo Osteoprotegerin con referencia BI-20402) como de sRANKL (modelo Ampli-sRANKL con referencia BI-20452), son de la marca BIOMEDICA (Austria). El coeficiente de variación total fue del 15,4% para la OPG y del 6,8% para el sRANKL.

El seguimiento se realizó a los 3, 6, 9 y 12 meses. En estas visitas se les realizaron análisis, evaluación de la actividad de la enfermedad y cumplimentaron los cuestionarios citados anteriormente. Además, en la visita final se les hizo una extracción para valorar OPG y sRANKL, además de un estudio densitométrico.

La actividad la hemos medido con diferentes parámetros dependiendo de la enfermedad. Hemos utilizado la proteína C reactiva (PCR) en todos los pacientes, SDAI para la AR y APs (ya que todos los pacientes presentaban solo afectación periférica) y BASDAI para la EA (ningún paciente presentaba afectación periférica, solo axial). Hemos utilizado el HAQ para los pacientes con AR y APs y el BASFI para la EA (por los mismos motivos argumentados anteriormente). Al tratarse de un estudio longitudinal se han producido pérdidas en el seguimiento, en algunas determinaciones analíticas, que han afectado a los MRO (P1NP y  $\beta$ -CTX); por esta razón dichos marcadores se han analizado de forma conjunta en los pacientes con artritis (AR y APs). Una buena respuesta clínica se definió como una mejora de 16 puntos en el SDAI<sup>10</sup>, y en los pacientes con EA, un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798580>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798580>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)