

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XIV Número 20, 2012 ISSN: 1817-5996

Versión digital: <http://www.sld.cu/sitios/reumatologia/temas.php?idv=23736>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Formación de hueso nuevo y Espondilitis Anquilosante

*Suárez Martín Ricardo**, *Martínez Larrarte José Pedro***, *Molinero Rodríguez Claudino**, *López Cabrejas Gilberto****, *Prada Hernández Dinorah*****, *López Mantecón Ana Marta*****, *Lemagne Pichardo Yamilet******

*Especialista en 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología

** Especialista en 1er y 2do Grado en Reumatología

***Especialista 1er Grado en Reumatología

****Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología

***** Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral

Servicio Nacional de Reumatología, Hospital Clínico Quirúrgico Docente 10 de Octubre, Facultad de medicina 10 de Octubre, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, La Habana, Cuba

RESUMEN:

La formación de hueso nuevo en la Espondilitis Anquilosante es uno de los temas de mayor interés en la patogenia de la enfermedad y al cual se le ha prestado gran atención en el transcurso de los últimos años, revolucionado la opinión inicial de la patogenia de la enfermedad y de que el tratamiento de la inflamación de la entesis con los anti TNF lograría el control de la formación de hueso nuevo (sindesmofitos y la anquilosis ósea) que se produce en la Espondilitis Anquilosante. Es real y está demostrado que el tratamiento con anti TNF prácticamente logran controlar el proceso inflamatorio, pero no ocurre lo mismo con la formación de hueso nuevo en la Espondilitis Anquilosante.

PALABRAS CLAVES: espondilitis anquilosante, sindesmofitos

DESARROLLO

Las manifestaciones clínicas (dolor lumbar inflamatoria, rigidez, inflamación articular y pérdida de la función) en la Espondilitis Anquilosante (EA) derivan de lesiones inflamatorias (entesitis, osteítis y sinovitis) y de cambios estructurales óseos los sindesmofitos.¹

El daño esquelético puede manifestarse como erosión, pero es la neoformación ósea en forma de entesopatías calcificantes (axial o periférica) y la anquilosis ósea la marca distintiva en la EA.^{2,3}

Las alteraciones del remodelado óseo en las artropatías inflamatorias parece mostrarse con dos fenotipos distintos: en forma de progresiva resorción del cartílago y del hueso (patrón catabólico o erosivo) o en forma de neoformación cartilaginosa

u ósea (patrón anabólico u osteoformador), dependiendo de qué moléculas se activen en el tejido articular.²

En la Artritis Reumatoide (AR) la lesión característica es la erosión (fenotipo erosivo), mientras que el daño estructural en la EA principalmente está determinado por nueva formación ósea (fenotipo formador).

El descubrimiento y la definición del sistema constituido por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL) ha permitido conocer el complejo mecanismo molecular que regula la interacción entre el osteoblasto y el osteoclasto, las dos células principales del remodelado óseo. El RANKL lo producen los osteoblastos e induce la diferenciación y la activación del osteoclasto, y se ha identificado como el principal mediador en la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos.

La OPG es una glicoproteína que también es producida por los osteoblastos, cuya función principal es estimular la apoptosis de los osteoclastos y bloquear su formación y activación. La OPG se une al ligando RANK, neutraliza sus efectos y así inhibe la resorción ósea.⁴

Las alteraciones de la proporción RANKL/OPG son esenciales en la patogenia de las enfermedades óseas que tienen como resultado un aumento de la resorción ósea.⁵

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citosina proinflamatoria que juega un papel relevante en el proceso de la diferenciación osteoclastica, sinergia y potencia la función de RANKL en las fases finales de activación del osteoclasto, con lo que aumenta la resorción ósea, y ello podría explicar la eficacia que las terapias anti-TNF muestran frenando el daño erosivo óseo en las artropatías inflamatorias y en las espondiloartritis en particular en la EA.^{6,7}

En los exámenes de biopsias sinoviales de articulaciones periféricas de pacientes con EA, se observa abundante expresión de RANKL y de OPG por las células inflamatorias (sinoviocitos, pseudofibroblásticos y linfocitos T), especialmente intensa en los infiltrados perivascuales. En la EA, al igual que lo que ocurre en la AR, el aumento de RANKL por el TNF sería muy importante en la fase erosiva ósea.⁸

Sin embargo, en la EA la marca diferenciadora del remodelado óseo, es la formación ósea patológica que ocurre en las enteses y puede evolucionar a una entesitis calcificante, ya sea vertebral o de las articulaciones periféricas.⁹⁻¹²

En contraste con el remodelado óseo erosivo, el fenotipo osteoformador esta mediado por el osteoblasto. En la diferenciación y activación del osteoblasto (célula descendente de la stem cell mesenquimal) para inducir la formación ósea, intervienen principalmente dos complejas vías de señalización molecular: la vía de las proteínas wingless (WNTs) y la vía de las proteínas morfogenéticas óseas denominadas Bone Morphogenetic Protein (BMP). Los diferentes tipos de BMP incluye un número de diferentes ligandos, que pueden ser receptores y antagonistas endógenos. El mismo juega un papel importante en las fases iniciales de la enfermedad.¹³⁻¹⁷

Las proteínas WNTs regulan la embriogénesis, la tumorigénesis y la homeostasis ósea entre otras funciones. La formación ósea por las proteínas WNTs es más compleja, pertenece a la familia de las glicoproteínas, algunos ligandos de la WNT, principalmente el WNT3A y el WNT10B están relacionados directamente con la formación ósea membranosa durante el desarrollo y crecimiento.¹⁸ Su unión a determinados receptores de membrana plasmática en las células del mesénquima, induce a la diferenciación de estas células a las de la estirpe osteoclastica y por lo tanto colaboran en la formación ósea. La vía WNT requiere la interacción de LRP 5 (péptido relacionado con el receptor de lipoproteína) y de receptores frizzled. Las BMP son factores proteínicos pertenecientes a la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) y han sido identificadas como proteínas que pueden inducir una cascada de deformación ósea endocondral. El mediador de la vía canónica WNT, la betacatenina puede obtener sinergia de BMP2 para aumentar la

diferenciación osteoblástica y la formación ósea endocondral.¹⁸⁻²² El BMP7 participa en la prehipertrofia de los condrocitos y el BMP6 está asociado con la hipertrofia de los condrocitos.¹⁸

Las proteínas WNT inhibe la condrogenesis en estadios tempranos, sin embargo la sobre expresión de la misma en estadios tardíos estimula la maduración del condrocito y formación ósea endocondral.²³

El papel de BMPs y WNTs en la formación de hueso endocondral desde el punto de vista de la formación fisiológica de hueso endocondral es estimulado por las proteínas morfogenéticas (BMPs) y Wingless (WNTs) juega un papel en relación a BMPs. Sin embargo, algunos WNTs tienen un efecto negativo sobre la diferenciación temprana del condrocito. En presencia de inflamación el TNF puede estimularse la BMPs significativamente pero también la expresión del DKK1, la cual actúa como antagonista sobre WNTs. El balance entre TNF, BMPs y WNTs puede determinar el comienzo y progresión de la anquilosis.

Lories et al¹⁹ plantean la hipótesis de que mientras la familia de las BMPs son importantes en fases tempranas de anquilosis en la EA y que el WNTs juega un papel crucial a través de la betacatenina en la formación de hueso subcondral en estadios avanzados de la EA.

Por otro lado, existen también inhibidores de la formación ósea, entre los que destacamos la esclerostina, una proteína codificada por el gen SOST, que se expresa en los osteocitos e interfiere con la señalización de las BMPs y de la vía WNTs y el Dickkopf (Dkk-1) un inhibidor endógeno del receptor LRP5, necesario para la señalización WNTs.^{13,16,24,25}

Señalando el camino como potencial regulador entre la destrucción erosiva articular y formación de hueso nuevo en las artritis inflamatorias. Para entender esta relación es clave el estudio de Diarra et al²⁵ realizado en un modelo animal de artritis reumatoide. El autor muestra que el TNF, al mismo tiempo que aumenta el RANKL, aumenta también el Dkk-1 que, inhibiendo la vía WNTs inhibe la formación ósea e induce la apoptosis del osteoblasto.^{25,26}

Appel H, et al²⁷ hacen referencia a la esclerostina proteína del osteocito, por alteración de la expresión esquelética en la progresión radiográfica de la EA. Los niveles de esclerostina se encuentran bajos en pacientes con EA, por lo que es probable que las citosinas producidas en el tejido sinovial inflamatorio supriman en cierta medida una formación ósea adecuada.

En su modelo animal, Diarra et al²⁵ fueron capaces de revertir la erosión ósea mediante la inhibición de Dkk-1, lo que aumenta la concentración de osteoprotegerina, con el consiguiente aumento de la formación ósea. Los autores, en su estudio original, objetivaron que la concentración sérica de Dkk-1 era muy baja o estaba ausente en pacientes con EA, comparados con los valores que encontraron en pacientes con AR, lo que sentó la base para un fenotipo formador de hueso en esta enfermedad.

Las terapias anti-TNF, al inhibir aún más la producción de Dkk-1, facilitarían la estimulación de la vía WNTs y la

formación de hueso, por lo que no resulta extraño que no tengan efecto en la osteoproliferación. Estos hechos sirven de base para formular la hipótesis que considera que la inflamación y la formación ósea son hechos independientes, y sería posible que la anquilosis se desarrolle pese a que el paciente esté en remisión del cuadro inflamatorio.²⁸

Podríamos analizar algunos hechos que indican que anquilosis e inflamación pueden discurrir por vías independientes; son datos procedentes de estudios animales, estudios clínicos de imagen y datos ecográficos. Esta hipótesis se inicia con el modelo murino de entesitis anquilosante del ratón DBA/18. Este modelo animal tiene una serie de peculiaridades, pues en la enfermedad intervienen factores como el sexo (sólo se desarrolla en machos) y el estrés (los ratones están hacinados). En el modelo se produce un corto periodo de inflamación, proliferación celular del periostio y de la entesis, la diferenciación condrogénica y, por último, la formación ósea. En este modelo, la inflamación y las erosiones tienen poca relevancia y la anquilosis en el ratón es el resultado de la activación de los procesos de señalización WNTs y BMPs de la formación ósea.²

Pacientes con tratamiento con anti TNF a pesar de la mejoría clínica y de los parámetros de los reactantes de la fase aguda, la evolución radiográfica de los pacientes sugiere que el tratamiento no afecta la formación de hueso nuevo.⁹ Sin embargo un estudio con tratamiento con celecoxib, un antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa II parece influenciar en la anquilosis de los pacientes con EA.¹² Esto hace pensar que la inflamación y formación de hueso nuevo son esenciales en la EA.

Recientemente, Lories et al²⁹ demostraron que en este modelo de ratón la inhibición de TNF alpha con etanercept no impidió la formación ósea ni la anquilosis y no afectó a la incidencia ni la gravedad de la entesitis anquilosante. En ese mismo modelo los autores consiguieron inhibir la anquilosis administrando Noggin, un inhibidor natural de BMPs,²⁰ encontrando signos de incremento en la activación del BMPs en entesitis del tendón de Aquiles en pacientes con EA no presentando calcificación del mismo, al mismo tiempo mostraron que la inhibición de Dkk-1 estimulaba la anquilosis en articulaciones periféricas y articulaciones sacroilíacas.¹⁹

Todos estos hechos daban protagonismo a la vía de señalización WNTs y de las BMPs en la patogenia de la formación ósea endocondral que ocurre en el proceso de osificación entesítica. El balance entre TNF, BMPs y WNTs podría ser importante en el comienzo y la progresión de la anquilosis.¹²

La vía sobre la relación entre inflamación y anquilosis en las espondiloartritis y EA, según Lories³⁰ el evento primario es considerado el "estrés de la entesis". Factores biomecánicos y de microdaño juegan por igual un papel en esto. El estrés de la entesis es el punto gatillo que desencadena la reacción inflamatoria aguda y la proliferación de células progenitoras. Si no existen los factores predisponentes se restaura la homeostasis. Bajo algunas circunstancias específicas, el evento agudo puede tener una evolución hacia la cronicidad situación en la cual la inflamación y/o la anquilosis son prominentes. Diferentes vías pueden regular la inflamación crónica y

formación de nuevos tejidos, esos caminos pueden tener influencias de unos con otros. Factores genéticos son igualmente importantes en la inflamación crónica y nueva formación de tejidos. Aspectos más tardíos pueden ser incluidos en la formación ósea de la enfermedad como son ERAP1 aminopeptidasa del retículo endoplasmático 1; enfermedad inflamatoria intestinal; IL23R, receptor de interleuquina-23.

La reciente introducción de la resonancia magnética (RM) como estudio de imagen para valorar el grado de inflamación en las espondiloartritis, ha sido útil para confirmar el efecto de los fármacos biológicos en la inflamación vertebral y entesítica en la EA.^{9, 31} Sin embargo, estos fármacos no parecen ser capaces de evitar la progresión de la anquilosis ósea, el aspecto patológico y radiológico más característico de la progresión de la anquilosis en la enfermedad.

Un estudio controlado realizado por Van Der Heijde en el 2008⁹ que utiliza como control la cohorte histórica OASIS (Outcome of Ankylosing Spondylitis International Study), formada por pacientes con EA evolucionada no tratados con biológicos, no observa diferencias significativas en la tasa de progresión radiológica a los 2 años en el grupo de pacientes tratados con Etanercept, respecto al control histórico. Los resultados no cambiaron de manera significativa, había tendencia a mayor daño radiológico en el subgrupo histórico.

No obstante, en ese estudio, tras realizar un subanálisis que incluyó sólo a los pacientes de la cohorte OASIS que hubieran cumplido los criterios de elegibilidad para el ensayo clínico con Etanercept.

Mc Gonagle et al³ estudiaron la localización de las alteraciones óseas en la entesis del tendón de Aquiles de pacientes con espondiloartritis en distintos estadios de evolución, y relacionaron los hallazgos con las características microanatómicas de la zona donde ocurren.

Las erosiones óseas se detectan preferentemente en la inserción proximal o en la tuberosidad superior del calcáneo, en zonas cubiertas con periostio fibrocartilaginoso, mientras que las francas proliferaciones óseas se detectaron sólo en la inserción distal del tendón de Aquiles, en una zona que anatómicamente presenta mayor densidad trabecular (reflejada por un mayor índice hueso/médula) y con la entesis más fibrosa, lo que indicaría que la presencia de osificación dependería más de la microanatomía regional y de las fuerzas biomecánicas que de la presencia previa de inflamación y erosión. Las erosiones se desarrollarían en regiones de compresión y las proliferaciones óseas en zonas de mayor fuerza tensil.

Datos moleculares en modelos animales, evolución radiológica y clínica así como estudios ecográficos confirmarían que los procesos de inflamación y proliferación ósea serían independientes o en todo caso, no se debería considerar la proliferación como un simple proceso reparativo reactivo al proceso inflamatorio. Sin embargo, todos estos hechos tienen sus limitaciones como la falta de estudios aleatorizados con controles adecuados, métodos radiológicos con escasa sensibilidad al cambio, errores estadísticos, entre otros. Además, la presentación típica de la enfermedad, con síntomas y signos causados por la inflamación en una primera fase y una

fase más tardía con anquilosis y limitación funcional, indica un orden cronológico de eventos, lo que plantea la hipótesis contraria a la expuesta.

Inflamación y formación ósea pueden desarrollarse como procesos independientes. Según algunos autores que proponen esta hipótesis, plantean que se produce un patrón de inflamación más fluctuante en la EA, comparado con el más estable de la AR, y el daño estructural ocurriría en varios escalones: un primer escalón con daño erosivo potenciado por el efecto osteoclastogénico del TNF, que aumenta el RANKL y el inhibidor de la formación ósea Dkk-1 y causa un defecto óseo que induciría la reparación con tejido fibroso; a medida que la inflamación disminuyera o se controlase de manera espontánea en un patrón de inflamación más fluctuante o por la intervención terapéutica, disminuiría Dkk-1 inducido por TNF y permitiría la actuación de la vía WNTs y de otros factores de crecimiento como las BMPs, que osificarán ese tejido fibroso de reparación; sólo en el último escalón y por factores desconocidos, la formación ósea se podría perpetuar de manera independiente de la inflamación. Una vez que el proceso de formación ósea se ha puesto en marcha como probable respuesta fisiológica reparadora, ya no se podrá frenar con terapia anti-TNF. Sí se podría detenerlo si se suprime la inflamación antes de que se haya producido el daño erosivo. También esta hipótesis se sustenta en algunos hallazgos clínicos y en estudios de imagen.^{2, 19}

Maksymowych et al³¹ estudiaron en pacientes que inician terapia biológica la evolución de lesiones inflamatorias por RM y de daño estructural por radiología. El seguimiento radiológico a los 2 años muestra que los nuevos sindesmofitos se desarrollaron significativamente más en los bordes vertebrales con inflamación previa (20%) que en aquellos sin inflamación en la RM basal (5,1%). Y más interesante fue el hallazgo de que los sindesmofitos se desarrollaron más frecuentemente en los bordes donde la inflamación se había resuelto (14,3%) que en aquellos donde la inflamación persistía (2,9%), lo que respalda el concepto de inflamación como reparación ósea.

Hay estudios realizados con biomarcadores óseos séricos los cuales proporcionan otros medios de estudiar el proceso de anquilosis, algunos de ellos parecen respaldar la hipótesis de que la supresión de la inflamación induce la nueva formación ósea.³²⁻³⁴

Pacientes con EA tratados con Adalimumab, se observó un significativo aumento del marcador de formación ósea fosfatasa alcalina a las 36–52 semanas de tratamiento, lo que se correlacionó de manera inversa con la metaloproteinasas 3 (MMP3), un marcador enzimático de actividad inflamatoria; por lo tanto, la resolución de la inflamación sería seguida de nueva formación ósea, lo que se puede interpretar como formando parte del proceso de reparación tisular. Estos cambios no se objetivaron en los pacientes con EA sin intervención terapéutica.¹¹

En estudio realizado por Diarra et al²⁵ encontró bajos niveles séricos de DKK1 en pacientes con EA comparado con pacientes portadores de AR.

Lories et al³⁰ proponen una explicación alternativa que puede formar parte de ambas hipótesis. Lo primero que acontece es “estrés/lesión entesítica”, en lo que probablemente intervengan factores biomecánicos y de micro daño óseo. Por un lado, se pone en marcha una reacción inflamatoria aguda y, por otro, se induce la diferenciación de células progenitoras mesenquimales residentes en la articulación, en células óseas que tenderían en una primera fase a restaurar la integridad tisular. Muchas veces esta agresión aguda se autolimita (sobre todo en ausencia de predisposición genética) y se restablece la homeostasis tisular; pero en otras condiciones específicas dependiendo de las propiedades estructurales del HLA B27, de las aminopeptidasas del retículo endoplasmático, de la interleucina del receptor de la interleucina 23, en las infecciones, en las enfermedades inflamatorias intestinales, entre otras situaciones, se suele instaurar un estado de inflamación crónica, con TNF en un papel estelar, y también un proceso de osificación continuo y anquilosis.

La inflamación crónica y la osificación se desarrollan en vías moleculares diferentes, pero con probable influencia recíproca. La perpetuación de la formación ósea dependerá en mayor o menor parte de la inflamación, pero también de factores genéticos, aún no identificados y diferentes de los que determinan la susceptibilidad a la enfermedad inflamatoria al igual que en otras enfermedades osificantes como la hiperostosis idiopática difusa o la fibrodisplasia osificante progresiva, así como de factores biomecánicos que llevan a las respuestas de estrés o micro daño en la entesis, que se deberá explorar.

CONCLUSIONES

Todas estas hipótesis sobre la formación de hueso nuevo participando en la patogenia de la EA se encuentran en estudio en los últimos años, las cuales podría proporcionar los medios necesarios para la producción de nuevos fármacos que no solo actúen sobre la inflamación, sino también sobre la formación de hueso nuevo en esta enfermedad, que es el resultado que evoluciona a la limitación funcional y pérdida de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Mei, Faming Pan, Jing Gao, Rui Ge, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 269- 73.
2. Aguado Acín P. Lo que el clínico debe saber sobre los mecanismos de conexión entre la inflamación y la formación de hueso. ¿Es suficiente el bloqueo de la inflamación para prevenir la osificación? *Reumatol Clin*.2010; 6(S1):28–32.
3. Mc Gonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino M A, Toumi H, Hayashi K, et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis. Implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*.2008; 58: 2694-9.
4. Boyle W J, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003; 423: 337- 42.
5. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK System for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004; 292: 490- 5.
6. Braun J, Sieper J: Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007, 369: 1379-90.

7. Walsh C, Gravalles EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16: 419–27.
8. Vandooren B, Cantaert T, Noodenbos T, Tak PP, Baeten D. The abundant synovial expression of the RANKL/RANK/Osteoprotegerin system in peripheral spondyloarthritis is partially disconnected from inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 718–29.
9. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008, 58:1324- 31.
10. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al.: Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 3063- 70.
11. van der Heijde D, Landewe R, Maksymowych W, et al.: Adalimumab (HUMIRA®) therapy for Ankylosing spondylitis over 2 years does not demonstrate inhibition of radiographic progression compared with a historical control group. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 413.
12. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1756- 65.
13. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3318– 25.
14. Tam, LS, Gu, J, David Y. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 399–405.
15. Lories, R. J, Luyten, F. P. Bone morphogenetic protein signaling in joint homeostasis and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005; 16: 287– 98.
16. Winkler, D. G. et al. Noggin and sclerostin bone morphogenetic protein antagonists form a mutually inhibitory complex. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 36293– 98.
17. De Vlam K, Lories RJ, Luyten FP: Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; 8:332-7.
18. Macsai CE, Foster BK, Xian CJ: Roles of Wnt signaling in bone growth, remodeling, skeletal disorders and fracture repair. *J Cell Physiol.* 2008; 215: 578- 87.
19. Lories R.J.U, Luyten F. P, de Vlam K. Progress in spondyloarthritis. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11: 221.
20. Lories RJU, Derese I, Luyten FP: Modulation of Bone Morphogenetic Protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. *J Clin Invest.* 2005; 115:1571- 79.
21. Schett, G., Zwerina, J, David, J. P. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4: 473– 80.
22. Chen Y, Whetstone HC, Youn A, et al: Beta-catenin signaling pathway is crucial for bone morphogenetic protein 2 to induce new bone formation. *J Biol Chem* 2007, 282:526-533.
23. Tamamura Y, Otani T, Kanatani N, et al. Developmental regulation of Wnt/betacatenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification. *J Biol Chem.* 2005; 280: 19185- 95.
24. van Bezooijen, R. L. et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 805–814.
25. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007; 13: 156- 63.
26. Daoussis, D. et al. evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 150– 58.
27. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3257–62.
28. Maksymowych, W. P. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010; 6: 75– 81.
29. Lories R J U, Derese I, De Bari C, Luyten FP. Evidence for uncoupling of inflammation and joint remodeling in a mouse model of spondylarthritis. *Arthritis & Rheum.* 2007; 56:489–97.
30. Lories RJ, Luyten FP, DeVlam K. Mechanisms of new bone formation in spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: 221.
31. Maksymowych WP, Chiochanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine of magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. Evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:93–102.
32. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, Braun J: Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 175-82.
33. Woo JH, Lee HJ, Sung IH, Kim TH: Changes of clinical response and bone biochemical markers in patients with ankylosing spondylitis taking etanercept. *J Rheumatol.* 2007; 34:1753- 59.
34. Appel H, Janssen L, Listing J, Heydrich R, Rudwaleit M, Sieper J: Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: 125.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 11 de agosto 2012

Aprobado: 23 de octubre 2012

Contacto para correspondencia: Dr. Ricardo Suárez Martín rsuarez@infomed.sld.cu

Cervantes No 97 % Goicuría y D´Strampe. Sevillano. 10 de Octubre, La Habana, Cuba