

Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Osteoporosis en la artritis psoriásica

Manuel Riesco Diaz^{a,*} y Francisco Manzano Gómez^b

^a Unidad de Reumatología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Unidad de Gestión Clínica, Centro de Salud Huelva-Centro, Huelva, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2013

Aceptado el 22 de abril de 2013

Palabras clave:

Osteoporosis

Artritis psoriásica

Patología ósea

R E S U M E N

La artritis psoriásica (APs) se define como una artritis inflamatoria asociada a psoriasis; la presencia de artritis, entesitis, la ausencia de factor reumatoide y los hallazgos radiográficos típicos son algunas de sus principales características. El aumento de células inmunes e inflamatorias de la sinovitis articular genera citoquinas y otras moléculas que pueden influir en el remodelado óseo, produciendo una mayor frecuencia de osteoporosis y fracturas por fragilidad. Esta comorbilidad se ha documentado con más contundencia en la artritis reumatoide, mientras que en la APs ha sido menos valorada y existe menos información con respecto a la masa ósea de estos pacientes. Se ha estudiado con menor profundidad y en grupos heterogéneos de pacientes, y los resultados obtenidos son controvertidos al no existir coincidencia en mostrar una mayor frecuencia de osteoporosis.

En esta revisión repasamos los mecanismos etiopatogénicos sugeridos, las posibles estrategias en el manejo clínico y terapéutico, y realizamos una revisión de los distintos estudios publicados sobre el tema. La activación de la osteoclastogénesis por la propia enfermedad inflamatoria y el tratamiento con corticoides serían los principales mecanismos implicados en la osteoporosis de la APs.

La APs constituye una patología frecuente en nuestra práctica clínica habitual, por lo que sería conveniente disponer de más evidencias sobre la osteoporosis en estos pacientes, para tomar decisiones en su manejo.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteoporosis in psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Psoriatic arthritis (PA) is defined as an inflammatory form of arthritis associated with psoriasis. This condition is mainly characterized by the presence of arthritis, enthesitis, typical radiographic findings, and the absence of rheumatoid factor. The increase in immune and inflammatory cells of the synovitis produces cytokines and other molecules that may influence bone remodelling, increasing the frequency of osteoporosis and fragility fractures. Osteoporosis has been better documented in rheumatoid arthritis than in PA and there is less information on the bone mass of PA patients. Osteoporosis in PA has been studied less extensively and in heterogeneous groups of patients, and the results are contradictory since not all studies have shown a higher incidence of osteoporosis. The present review summarizes the suggested etiopathogenic mechanisms and possible strategies in the clinical management and treatment of this entity and provides a review of the studies published on the topic. The main mechanisms involved in osteoporosis in PA would seem to be the activation of osteoclastogenesis by the inflammatory disease itself and corticosteroid therapy. PA is a common condition in clinical practice and it more data on osteoporosis in these patients would help to improve decision making in the management of the PA.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Osteoporosis

Psoriatic arthritis

Bone disease

Introducción

Clásicamente la osteoporosis (OP) se ha definido como una disminución de la masa ósea por unidad de volumen, en relación con la normal para una determinada edad, sexo y raza, manteniéndose inalterada la estructura orgánica y el contenido mineral. Sin embargo, la definición de OP más aceptada en la actualidad es la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: riesco@manjo.e.telefonica.net (M. Riesco Diaz).

de una enfermedad generalizada del esqueleto que se caracteriza por una disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del hueso, que provoca un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas¹. En esta definición, aceptada en el *Osteoporosis Consensus Development* en Hong Kong en el año 1993 por un grupo de expertos, el concepto de OP pasa de ser un valor cuantificable (densidad ósea) a una situación más compleja que se concreta en un aumento de la fragilidad del hueso.

La alteración de la microarquitectura del hueso requiere estudios de biopsia ósea que no se pueden realizar de forma sistemática en la práctica clínica, y además la histomorfometría carece de suficiente reproducibilidad², por lo que la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO) mediante la densitometría constituye la técnica fundamental para el diagnóstico y el manejo de la OP.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)³ estableció una clasificación de la DMO para el diagnóstico de la OP en mujeres posmenopáusicas, en la que se establecen 4 categorías según los resultados de la densitometría por absorciometría de rayos x de doble energía (DXA) de columna lumbar o cuello femoral:

- Normal: DMO superior a –1 DE de T-score.
- Osteopenia: DMO entre –1 y –2,5 DE de T-score.
- Osteoporosis: DMO inferior a –2,5 DE de T-score.
- Osteoporosis grave (establecida): cuando a la situación anterior se añade la presencia de fracturas.

Sin embargo, estos criterios no son aplicables en mujeres premenopáusicas y hombres de menos de 50 años, ya que la relación entre la disminución de la DMO y el riesgo de fractura está menos definida en estas poblaciones que en las mujeres posmenopáusicas, por lo que debería utilizarse la Z-score, considerándose que una disminución de –2,0 DE se encuentra por debajo del rango esperado para su edad⁴, y en estos casos habría que investigar cuidadosamente otros factores que puedan ser una causa subyacente de OP, entre los que se encuentran algunas enfermedades reumáticas inflamatorias, fundamentalmente la artritis reumatoide (AR).

La artritis psoriásica (APs) se define como una artritis inflamatoria asociada a psoriasis⁵; la presencia de artritis y entesitis, la ausencia de factor reumatoide y hallazgos radiográficos típicos^{6,7} son otras de sus características.

Los cambios que ocurren en las articulaciones de los enfermos con APs son debidos a una sinovitis inflamatoria, que inicialmente se describió como similar a la que aparecía en la AR. Una de las características principales de las artritis inflamatorias crónicas es la de destruir cartílago y hueso, lo que se asocia a OP sistémica y mayor susceptibilidad de padecer fracturas por fragilidad⁸. También en la espondilitis anquilosante (EA) se ha encontrado una masa ósea baja, sobre todo en hombres, de etiología no suficientemente aclarada⁹. Sin embargo, en la APs esta comorbilidad ha sido menos valorada y existe menos información con respecto a la masa ósea de estos pacientes. La OP yuxtaarticular que existe es menor que en la AR y no se ha relacionado tan claramente con la inflamación, y la OP generalizada se ha estudiado con menor profundidad, en grupos de pacientes pequeños, utilizando técnicas y localización de densitometría ósea diferentes, lo que limita en gran medida las conclusiones que pueden extraerse de estos estudios.

Etiología y patogenia

El hueso es una estructura dinámica, en un proceso en el que se forma durante el crecimiento (modelado) y se reconstruye en la edad adulta (remodelado). El remodelado es una combinación de la actividad osteoclástica o resorción y de la osteoblástica o formación, con la participación de osteoclastos y osteoblastos, respectivamente, en la que el hueso viejo se reemplaza por tejido óseo

nuevo¹⁰. En la OP se produce un desequilibrio entre la resorción y la formación ósea que causa una pérdida ósea y mayor predisposición a la fractura¹¹.

El hueso de la APs puede afectarse por el proceso patológico de la enfermedad y también por los fármacos que frecuentemente utilizamos en ella, como los glucocorticoides (GC), los inmunosupresores o las terapias anti-TNF, que van a producir un desequilibrio del remodelado óseo y OP.

Osteoporosis en la artritis inflamatoria

En la APs se produce hipertrofia e hiperplasia sinovial, aumento de la angiogénesis y un infiltrado de células inflamatorias que consiste predominantemente en células mononucleares como linfocitos T y macrófagos activados, y algunas células B, aunque también se pueden detectar algunas células polimorfonucleares.

Las citoquinas inflamatorias producidas por las células inmunes que estimulan la formación y la activación de los osteoclastos se han referido como el mecanismo de relación principal entre el sistema inmune y el metabolismo óseo, tanto en la psoriasis cutánea¹² como en la APs^{13,14}, y como posible causa para justificar una mayor frecuencia de OP.

La inflamación crónica de la sinovial reumatoide genera citoquinas, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el factor estimulante de colonias-macrofágico (M-CSF) y ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β (RANKL), que aumentan la osteoclastogénesis^{15–17} y la destrucción del hueso artrítico.

El patrón de citoquinas producidas por las células inflamatorias de la sinovial y en el líquido sinovial en la APs muestra un perfil Th1, similar al de la AR^{18,19}, aunque se aprecian algunas diferencias, como más IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-2 y sobre todo IL-10 en la APs, y menos de otras como IL-4 e IL-5²⁰, circunstancias que podrían justificar distintos aspectos etiopatogénicos en estas enfermedades y ocasionar una alteración diferente en el hueso de estas artropatías crónicas. También se ha referido un número aumentado de precursores de osteoclastos en sangre periférica de pacientes con APs erosiva, en comparación con controles sanos²¹.

No obstante, experimentos de ablación genética realizados en ratones²² han mostrado el sistema RANKL/RANK/osteoprotegerina (OPG) (fig. 1), de la superfamilia TNF/receptor del TNF, como la base molecular fundamental de la osteoclastogénesis^{22,23} y, por tanto, un mecanismo primordial en la participación del remodelado óseo en la artritis crónica. Los efectos del RANKL están mediados por su unión a un receptor altamente específico: el RANK, al cual activan. Es una proteína transmembrana expresada por los osteoclastos. La unión del RANK con su ligando RANKL induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y a la activación de los osteoclastos y a una mayor resorción ósea. La OPG funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos, que actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo; ocupa e impide su unión con el RANK, inhibiendo el desarrollo de osteoclastos.

Las citoquinas inflamatorias, como TNF α , IL-1, IL-6 o IL-17, aumentan la expresión por parte de las células estromales de RANKL o reducen la expresión de OPG, promoviendo de esta forma la osteoclastogénesis y la reabsorción ósea. Entre las citoquinas proinflamatorias la que ha sido mejor estudiada es el TNF α , que gracias a sus propiedades pleotrópicas sobre multitud de células se considera la citoquina dominante para la destrucción ósea en la artritis^{24,25}, al aumentar la diferenciación y la proliferación de los osteoclastos en presencia de RANKL.

Sin embargo, en la APs la neoformación ósea es un hecho primordial, y por datos recientes conocemos que la inflamación también disminuye la formación ósea. Así, el TNF α es un potente supresor de la formación ósea; facilita la expresión de DKK1,

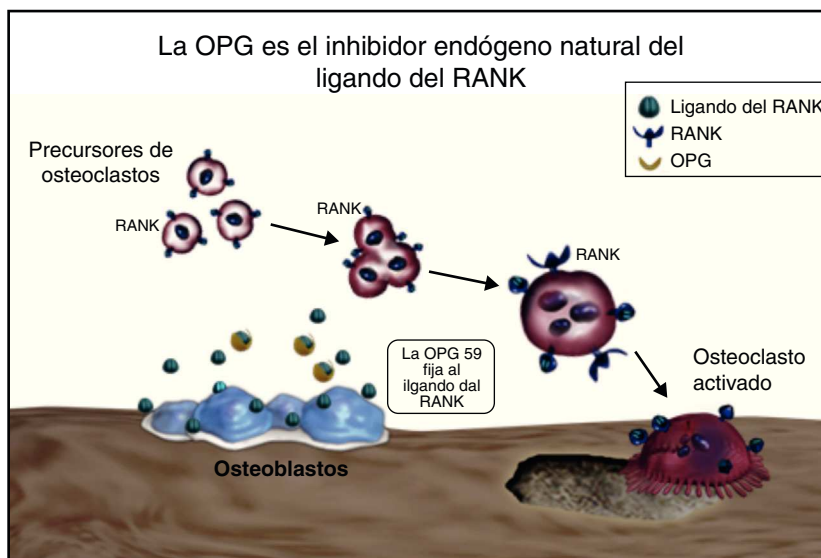


Figura 1. Sistema RANKL/RANK/OPG.

molécula que regula negativamente la vía de señalización Wnt²⁶, que a su vez influye en la osteoclastogénesis facilitando la expresión de OPG que bloquea la formación de osteoclastos²⁷.

De este modo, la actuación sobre el balance de las proteínas Wnt y sus inhibidores se convierte en una potente estrategia para el control de la homeostasis ósea: una baja actividad Wnt va a producir una baja formación ósea y una elevada resorción, mientras que niveles elevados de Wnt producirán un aumento de la formación ósea y, simultáneamente, un bloqueo de la resorción, constituyendo este último un mecanismo que justificaría la formación de sindromos y neoformación ósea en la APs, al unirse las proteínas Wnt a receptores de superficie de las células mesenquimales, permitiendo la señalización a través de la β -catenina, que activaría mecanismos involucrados en la formación ósea¹³.

Influencia de los factores de riesgo de osteoporosis

La pérdida ósea generalizada que puede aparecer en la APs, además de la que se puede justificar por el proceso inflamatorio mediado inmunológicamente, puede tener otras múltiples etiologías que actúan de forma aislada o conjuntamente, como los factores genéticos, los niveles hormonales principalmente estrogénicos, la disminución de la actividad física, la edad, el sexo y el uso de medicación, en especial los GC. Todos estos factores han sido mejor estudiados en la AR, y el más importante para la pérdida ósea generalizada fue la actividad inflamatoria de la enfermedad²⁸, mientras que los datos al respecto en la APs son muy escasos. En un reciente estudio, Grazio et al.²⁹ no observan asociación entre la DMO de pacientes con APs y la actividad de la enfermedad.

Influencia de los fármacos utilizados en la artritis psoriásica

Los GC utilizados en periodos de tiempo prolongados pueden producir OP y fracturas, y esta es probablemente la forma iatrogénica más frecuente de OP. Los GC actúan sobre los osteoblastos reduciendo su número y función; la producción de colágeno tipo 1 por parte de los osteoblastos maduros se reduce, originando una disminución de la matriz ósea disponible para la mineralización³⁰. El efecto sobre el osteoclasto consiste en aumentar la supervivencia de esta célula mediante la reducción de la apoptosis osteoclástica. En los 12 primeros meses de exposición a los GC la pérdida ósea

es de alrededor del 6-12%, pero puede llegar hasta el 20-30% en el hueso trabecular³¹.

Además de los corticoides, se ha publicado que otros agentes habitualmente utilizados en el tratamiento de la APs, como el metotrexato, pueden tener un efecto perjudicial sobre el esqueleto, aunque en un estudio transversal multicéntrico realizado en mujeres posmenopáusicas con AR el modelo de regresión logística no evidenció asociación entre el uso de metotrexato y el riesgo de OP³².

El TNF α in vitro promueve la diferenciación de osteoclastos a través o con independencia del RANKL³³, mientras que los efectos del TNF en la osteoclastogénesis en condiciones fisiológicas son menos claros, y en estudios en pacientes tratados con anti TNF α ³⁴ se ha observado un aumento de la DMO tanto en AR como en espondiloartritis.

La consecuencia que el uso de estos fármacos pueda tener en la DMO y en la frecuencia de OP en pacientes con APs se desconoce en la actualidad al no existir estudios específicos diseñados con este objetivo, aunque es lógico pensar que tengan un efecto sobre el hueso similar al que producen en otras patologías.

Frecuencia

La OP y las fracturas asociadas representan una comorbilidad en determinadas enfermedades reumáticas que suele estar frecuentemente infravalorada. Así, existen datos que ponen de manifiesto que los pacientes con AR en tratamiento con corticoides orales no son evaluados de forma rutinaria con densitometría y que solo se incluyó un fármaco para reducir la pérdida de masa ósea, sin considerar el calcio y la vitamina D, en el 42% de estos³⁵.

Densidad mineral ósea y osteoporosis en la artritis psoriásica

Cuando revisamos la literatura, existen pocos datos que demuestren la presencia de OP u osteopenia en la APs, y los escasos estudios realizados son contradictorios y de difícil valoración, ya que no existe homogeneidad entre ellos, con diferencias en cuanto a las técnicas y regiones utilizadas para determinar la DMO, escasa uniformidad de criterios diagnósticos para la enfermedad reumática y determinación en poblaciones diferentes, generalmente con escaso número de pacientes.

En la APs, los pacientes con afectación axial se han incluido en los estudios de pacientes con otras espondiloartritis axiales y no se han comunicado diferencias de la DMO con respecto a lo observado en estas.

Osteoporosis yuxtaarticular en la artritis psoriásica

Con respecto a la afectación articular periférica, se cree que la APs se asocia a una pérdida ósea yuxtaarticular menos grave que en la AR, como se ha publicado en estudios radiológicos de APs establecida³⁶. No obstante Harrison et al.³⁷, utilizando DXA para medir la DMO periarticular en pacientes con enfermedad de reciente comienzo, no encontraron diferencias en la pérdida ósea periarticular de la APs en comparación con la de la AR, ni tampoco encontraron asociación entre la inflamación y la pérdida ósea periarticular en la APs, a diferencia de lo observado en la AR.

Osteoporosis generalizada en la artritis psoriásica

En cuanto a la OP generalizada, en estudios realizados con absorciometría fotónica simple Cooper et al.³⁸ observaron una disminución de la DMO en el antebrazo distal en 20 hombres y mujeres con APs. Por el contrario, Reid et al.³⁹ no encontraron diferencias significativas en 12 hombres y mujeres con APs al compararlas con sus controles.

Taccari et al.⁴⁰, utilizando la exploración ósea con parámetros de ultrasonidos en la falange proximal de la mano en 55 hombres con APs (39 con afectación periférica y 16 con APs axial) y tras compararlas con los de 16 AR, 20 EA y 55 controles, refieren una disminución significativa de los parámetros de ultrasonidos en la AR y la APs.

Más recientemente, y utilizando la DXA como técnica de medición de la DMO, hay que centrarse en los siguientes estudios:

Nolla et al.⁴¹ usaron DXA para medir la DMO de 52 pacientes con APs (14 mujeres premenopáusicas, 19 posmenopáusicas y 19 hombres), sin encontrar diferencias significativas con el grupo control.

Cortet et al.⁴² valoraron por DXA y ultrasonidos en talón a 12 hombres y 12 mujeres, 6 de ellas menopáusicas, con APs periférica, sin encontrar una disminución significativa de la DMO en la APs en comparación con sus controles con la DXA, aunque sí observaron una disminución en los parámetros de ultrasonidos.

Grisar et al.⁴³ estudiaron el metabolismo óseo en distintas espondiloartritis: 30 pacientes con EA, 23 con APs, 10 artritis reactivas y 41 controles, en los que halló un aumento de los marcadores óseos de resorción en la APs, EA y artritis reactiva. Con respecto a los marcadores óseos de formación los resultados fueron diferentes, con aumento de la fosfatasa alcalina ósea y OPG en la APs. La DMO se determinó por DXA a 19 pacientes con APs y 17 EA, con valores en rango normal según la OMS en todas las APs mientras, que en las EA se observaron casos de osteopenia.

Dheda et al.⁴⁴ determinaron la DMO por DXA a 20 pacientes con APs (13 hombres y 7 mujeres premenopáusicas), sin encontrar diferencias significativas al compararlas con 20 controles.

Borman et al.⁴⁵ evaluaron la DMO por DXA en columna lumbar y cadera total en 47 pacientes (24 mujeres todas premenopáusicas y 23 hombres con psoriasis, de los que 18 tenían APs con afectación periférica), sin encontrar diferencias en la DMO de los pacientes con y sin artritis, al igual que tampoco observaron diferencias en los marcadores óseos estudiados.

Frediani et al.⁴⁶ estudiaron 186 pacientes con APs periférica divididos en 3 subgrupos (mujeres premenopáusicas, menopáusicas y hombres) y en 100 controles sanos. La DMO se analizó por DXA en columna lumbar, cadera y cuerpo total y por ultrasonidos en talón; los pacientes con APs tuvieron valores de DMO significativamente inferiores a los de los sujetos sanos en los 3 subgrupos en que se dividieron, tanto en g/cm² como en valores de T-score y Z-score.

Observaron el 47% de OP en mujeres posmenopáusicas, el 11% en premenopáusicas y el 29% en los hombres, de los pacientes con APs.

Hofbauer et al.⁴⁷ analizaron 116 pacientes con APs periférica (57 mujeres [el 61% posmenopáusicas] y 59 hombres); ninguno de los pacientes había sido tratado con corticoides o FAME en los últimos 12 meses, ni tampoco había casos de tratamiento prolongado con corticoides (más de 6 meses). Observaron un solo caso de OP en las mujeres (1,75%) y en 6 hombres (10,2%). Además se determinó en este estudio una citoquina pro-apoptótica (TRAIL), aumentada en la APs, que no se relacionaba con la DMO ni con los marcadores del metabolismo óseo en estos pacientes.

Attia et al.⁴⁸, en un estudio más reciente, evalúan 50 pacientes egipcios con psoriasis, de los cuales 16 tenían APs (10 hombres y 6 mujeres), y 20 sujetos sanos como controles. En el grupo de APs encontraron OP en el 12,5 y el 37,5% en columna lumbar y cuello femoral, respectivamente, y osteopenia en el 50 y el 25%, con valores de T-score y Z-score significativamente más bajos en comparación con los controles. La OPG estaba aumentada en los pacientes con psoriasis tanto con o sin artritis.

Pedreira et al.⁴⁹ estudian 195 mujeres posmenopáusicas (45 APs, 52 psoriasis y 98 controles sanos) en las que no observaron diferencias significativas en la DMO medida por DXA en columna lumbar, cadera total y cuerpo total entre las pacientes con psoriasis, con o sin artritis, y entre estos grupos y los controles.

Grazio et al.²⁹, al estudiar 69 pacientes con APs establecida, comunican un 7,2% de OP en columna lumbar y un 2,9% en cuello femoral, por DXA, sin encontrar un aumento de la prevalencia de OP ni tampoco una asociación entre la DMO y los signos de actividad de la APs.

En la [tabla 1](#) se expresan las características principales de estos estudios. En ellos observamos que los realizados con DXA para medir la DMO, en casi la totalidad no se encuentran diferencias significativas de la DMO en la APs con respecto a los controles, ni más prevalencia de OP. La muestra es mayor de 50 pacientes en solo 3 estudios.

De los que han utilizado la DXA para la determinación de la DMO, solo Frediani et al.⁴⁶ y Attia et al.⁴⁸ refieren más OP en los pacientes con APs que en los controles. Attia estudió una población étnica distinta a la de nuestro medio: pacientes egipcios con psoriasis cutánea de los que solamente 16 tenían criterios de APs; una muestra de reducido tamaño, que constituye la principal limitación de este trabajo.

Frediani et al.⁴⁶, en una muestra relevante de pacientes (186 APs y 100 controles sanos) sí encuentra mayor frecuencia de OP en la APs con valores de DMO y de T-score y Z-score significativamente más bajos que en los controles.

Así pues, el problema de la OP en la APs, a pesar de no haber sido estudiado tan ampliamente como en otras enfermedades reumáticas, sí parece que pueda ser de menor importancia que en la AR, la EA o el lupus, donde existe más coincidencia en señalar una disminución de la DMO y más frecuencia de OP en la mayoría de los estudios realizados⁵⁰⁻⁵⁴.

En la reciente tesis doctoral del autor de esta revisión⁵⁵ se analizan los valores densitométricos, por DXA, de 91 pacientes con APs y 91 controles (31 mujeres menopáusicas, 15 premenopáusicas y 45 hombres en cada grupo) pareados por edad, sin observar diferencias significativas entre los valores de DMO, T-score y Z-score de la APs y el grupo control. Observamos OP en el 16,1% de las mujeres posmenopáusicas, en el 0% de las premenopáusicas y en el 2,2% de los hombres con APs, sin diferencias significativas con los controles.

Manifestaciones clínicas

La fractura es la expresión del fracaso del hueso para resistir la rotura del mismo cuando existe una sobrecarga, normalmente

Tabla 1

Estudios que valoran la densidad mineral ósea y la osteoporosis en la artritis psoriásica

Autor	Año	Técnica	N.º APs	Sexo	DMO/OP	Fracturas	Observaciones
Cooper	1988	Ab Foton. simple	20	9M/11H	Dismin, menor que en AR		
Reid	1986	Ab Foton. simple	12	M/H	No difer		
Taccari	2001	US Talón	55 (16 axial)	Hombres	Dism Param US en AR y APs		
Nolla	1999	DXA	52	33M/19H	No difer		
Cortet	2002	DXA + US	24	12M/12H	No difer		
Grisar	2002	DXA	23	6M/17H	APs rango normal (OMS)		Marcadores óseos
Dheda	2004	DXA	20	13H/7M	No difer		Población india
Borman	2008	DXA	18	M/H	No difer		47 Psoriasis cutánea
Frediani	2001	DXA	186	125M/61H	Dismin signific DMO en APs; 47% OP (PM)		
Hofbauer	2006	DXA	116	57M/59H	1,7%OP (M) 10,2% OP (H)		Citoquina TRAIL
Attia	2011	DXA	16	6M/10H	Mas OP y OPE		Egipcios
Pedreira	2011	DXA	45	45M PostM	No difer	Mas Fract clínicas	195M PM (muestra total)
Grazio	2011	DXA	69	M/H	7,2% OP		

APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; DMO: densidad mineral ósea; H: hombres; M: mujeres; OP: osteoporosis; OPE: osteopenia; PM: posmenopáusicas; US: ultrasonidos.

traumática. La fractura osteoporótica o fractura por fragilidad es la que ocurre de forma espontánea o desencadenada por un traumatismo de bajo impacto, entre los que también se incluye una caída desde la posición de bipedestación o inferior, y constituye la manifestación clínica más relevante de la OP.

Cada año se producen en Estados Unidos un millón y medio de fracturas por fragilidad, de las cuales 700.000 son vertebrales, 300.000 fracturas de cadera, 250.000 de antebrazo y 250.000 en otras localizaciones esqueléticas. En España, según el estudio Acta de Fractura Osteoporótica en España (AFOE), se produjeron unas 60.000 fracturas de cadera en el año 2002, con pérdida de la capacidad para caminar y para realizar las actividades de la vida cotidiana en el 60-75% de ellas durante el primer año después de la fractura.

Las fracturas en relación con una DMO baja ocurren en edades avanzadas de la vida; el riesgo de por vida de este tipo de fracturas se sitúa por encima del 40% en la mujer⁵⁶⁻⁵⁸ y constituye en la actualidad un importante problema de salud pública en las sociedades desarrolladas, que previsiblemente, dado el aumento de perspectiva de vida, cada vez va a adquirir más relevancia.

Fracturas vertebrales

Las vértebras son la localización más frecuente de estas fracturas osteoporóticas. Aparecen en alrededor de una de cada 5 mujeres mayor de 50 años, en una de cada 3 de 65 años o más, y casi en la mitad de las que sobrepasan los 85 años⁵⁹. Las consecuencias más llamativas de las fracturas vertebrales son la disminución de la talla y las deformidades de la columna vertebral. El dolor es el síntoma clínico más frecuente, aunque puede ser muy variable, desde las que cursan con un dolor intenso, en reposo, nocturno en ocasiones, con dificultad para la respiración y limitación funcional importante que dificulta la movilización y la vida normal de los pacientes, hasta las que son asintomáticas, que no son diagnosticadas a menos que se realice un estudio radiográfico. Se considera que existe una fractura vertebral «morfométrica»⁶⁰ cuando se produce una pérdida superior al 20% en la altura que existe en el pilar anterior, medio o posterior del cuerpo vertebral en una radiografía de perfil, o una reducción global de más del 20% en la altura de una vértebra en comparación con la adyacente.

Todas las fracturas osteoporóticas se asocian con una morbilidad significativa, pero las fracturas vertebrales y de cadera también se asocian con una mayor mortalidad⁶¹.

Fracturas no vertebrales

Las fracturas no vertebrales suelen ser consecuencia de un traumatismo o caída y son de fácil diagnóstico clínico, por la presencia de dolor agudo y signos clínicos característicos de fractura, como

inflamación, hematoma, deformidad o crepitación local. Casi la totalidad de ellas son confirmadas radiográficamente.

El riesgo de por vida de padecer una fractura proximal de fémur es de alrededor del 16% en la mujer blanca⁵⁶. A partir de los 50 años la incidencia de tales fracturas aumenta de forma exponencial. La fractura de cadera supone la mayor carga clínica, social y económica de todas las fracturas osteoporóticas, con una mortalidad del 20% en el primer año⁶² y una discapacidad elevada, con el 50% de pacientes que no podrán caminar sin algún tipo de ayuda al cabo de un año⁶³, y estos datos hacen que su prevención en pacientes con mayor riesgo de padecerlas sea una meta obligada en la medicina actual.

La fractura de antebrazo distal es la tercera que hay que considerar por su importancia y frecuencia, en relación con una disminución de la DMO, con una incidencia por 1.000 personas/año de 7,3 en la mujer y de 1,7 en el hombre, según el estudio *European Prospective Osteoporosis Study* (EPOS)⁶⁴. Las tres cuartas partes de estas fracturas alcanzan su máxima incidencia en la posmenopausia en la mujer y se estabilizan a partir de los 55 años⁶⁵. No se ha encontrado un aumento de la mortalidad en este tipo de fracturas.

Factores de riesgo de fractura

El antecedente de una fractura previa aumenta el riesgo de aparición de una nueva fractura en cualquier localización del esqueleto. Este hecho ha sido estudiado sobre todo en la fractura vertebral, en que el padecer una de estas aumenta 5 veces el riesgo de nuevas fracturas vertebrales⁶⁶ y 2 veces el riesgo de una fractura de cadera⁶⁷.

Las propiedades que contribuyen a la resistencia del hueso incluyen la DMO, la geometría del hueso (tamaño y forma del mismo), el grado de mineralización, la «microarquitectura» y el remodelado óseo⁶⁸. La disminución de la DMO constituye en la actualidad el factor de riesgo mejor conocido y de más importancia en relación con la aparición de fractura, como han demostrado múltiples estudios⁶⁹⁻⁷², aunque se han determinado otros factores independientes de la DMO que influyen en el riesgo de fractura, como son: edad avanzada, fractura previa, caídas, corticoterapia, peso bajo, historia familiar de fractura de cadera o consumo de tabaco y/o alcohol⁷³, que se exponen en la [tabla 2](#).

La valoración de todos ellos junto con la DMO va a establecer la mejor estimación del riesgo y va a constituir un aspecto de gran importancia en la actitud que deberíamos tomar en el paciente con APs, con respecto a la prevención y el tratamiento de la OP y de fracturas por fragilidad. En este sentido, la OMS desarrolló en el año 2008 una herramienta de valoración del riesgo de fractura, el FRAX, que estima la probabilidad de padecer en los próximos 10 años una fractura de cadera o una fractura osteoporótica mayor (cadera, vertebral, húmero proximal o antebrazo) en un paciente no tratado,

Tabla 2
Factores de riesgo clínico de fractura

- Edad avanzada
- Fractura previa
- Corticoterapia
- Historia familiar de fractura de cadera
- Bajo peso (delgadez)
- Caídas
- Consumo actual de tabaco
- Consumo excesivo de alcohol
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis secundaria (como hipogonadismo o menopausia prematura, malabsorción, enfermedad crónica hepática, enfermedad inflamatoria intestinal)

entre los 40 y los 90 años de edad, utilizando la DMO en cuello femoral y los factores clínicos de riesgo de fractura mencionados con anterioridad.

Fractura y artritis psoriásica

La fractura osteoporótica no ha sido estudiada específicamente en pacientes con APs, como sí se ha hecho en sujetos con AR o EA, quizás porque la OP en la APs se haya considerado un problema menor y menos frecuente que en las otras enfermedades reumáticas inflamatorias. Al revisar la literatura, al margen de algún caso anecdótico de fractura de estrés en la pelvis de un paciente con APs⁷⁴, solamente Pedreira et al.⁴⁹ hacen referencia a que las fracturas vertebrales y no vertebrales son más prevalentes en las mujeres con APs que en el grupo control. En su estudio, la duración de la enfermedad y las caídas recurrentes fueron los factores predictores de fracturas por fragilidad en la APs.

En nuestro estudio⁵⁵, en el que también recogimos las fracturas por fragilidad clínicas, los pacientes con APs tuvieron una diferencia significativa, con más fracturas por fragilidad acumuladas que los del grupo control, con 18 fracturas en 13 pacientes en las APs, con una prevalencia del 14,3%, versus 4 fracturas en 4 controles, con una prevalencia del 4,3%. En el análisis multivariante, el número de fracturas en las APs se asoció con la VSG, con ser mujer posmenopáusica y negativamente con el índice DAS28, sin poderse establecer una asociación de la actividad de la APs con el número de fracturas por fragilidad.

Estos resultados podrían evidenciar una mayor fragilidad ósea en estos pacientes como causa del mayor número de fracturas, a pesar de no haber encontrado diferencias significativas en la DMO. Esta circunstancia se explicaría por alteraciones de la microarquitectura u otros factores de los que depende la calidad ósea, como el recambio óseo, las microlesiones o la mineralización, y que podrían justificar otros factores de riesgo de fractura en esta población de APs, en relación con aspectos patogénicos, clínicos o terapéuticos de la APs, que deberían ser estudiados con mayor profundidad.

Densitometría en la artritis psoriásica

El diagnóstico de la OP puede realizarse por radiografías en las que existan signos claros de desmineralización ósea o fracturas compresivas de los cuerpos vertebrales. Sin embargo, ya que la pérdida ósea debe estar entre el 20 y el 50% para detectar evidencia de osteopenia en las radiografías, las técnicas radiológicas convencionales son insensibles para el diagnóstico de pérdida ósea y OP.

Por otro lado, la disminución de la masa ósea es actualmente fácil de determinar desde la introducción de la densitometría ósea en la práctica clínica, que permite cuantificar la DMO de una manera simple y sin riesgo. La densitometría por DXA es en la actualidad la técnica de referencia para el diagnóstico de OP. Mide la DMO en g/cm², y la desviación de esta expresada en desviaciones estándar

(DE) se puede definir relacionándola con la población de la misma edad y sexo (Z-score) o con el pico de máxima masa ósea en la población joven (T-score). La OMS establece para el diagnóstico de OP una DMO igual o inferior a -2,5 DE de T-score en mujeres posmenopáusicas, y estos puntos de corte establecidos por la OMS también se han propuesto para varones adultos⁷⁵.

La densitometría es una técnica inocua, y el único inconveniente para realizarla de forma generalizada sería que la relación coste/efectividad no fuese favorable. Por ello, en los últimos años se ha realizado un esfuerzo notable para precisar las indicaciones de la densitometría en las poblaciones en que exista un mayor riesgo de fractura y se considere conveniente realizar una intervención para su prevención.

En pacientes con APs no existen recomendaciones específicas para realizar densitometría ósea, y a tenor de los resultados observados en los distintos estudios realizados en APs en los que se valoran la DMO y la OP, tampoco se puede recomendar realizar densitometría en todos ellos, sino que habrá que considerar otros factores de riesgo de disminución de la DMO y fracturas. Entre todos ellos estimamos que la toma de GC por periodos de más de 6 meses, aunque sea a dosis bajas, la edad de más de 65 años, una menopausia precoz y el antecedente de una fractura previa son los más relevantes para indicar una densitometría ósea en pacientes con APs y obtener la mejor rentabilidad de la misma para tomar decisiones con respecto a la prevención y el tratamiento, adoptando un nivel de intervención a ser posible antes de que aparezca la fractura.

Tratamiento

El objetivo fundamental del tratamiento de la OP es la disminución del riesgo de fractura. La estrategia terapéutica comprenderá medidas farmacológicas encaminadas fundamentalmente a incrementar la resistencia ósea y las medidas no farmacológicas con el objetivo de mantener en lo posible un buen estado de salud y preservar la capacidad de respuesta a las caídas y minimizar sus consecuencias.

En los pacientes con APs no existe un criterio uniforme para el tratamiento de la OP, debido principalmente a que esta enfermedad reumática no puede considerarse como un factor de riesgo de OP ni fracturas por fragilidad, a la luz de los resultados de los estudios publicados, a diferencia de lo que ocurre en la AR. No obstante, la APs cursa con inflamación articular inmunológica, y es lógico pensar que las consecuencias de estos procesos que pueden afectar al metabolismo óseo nos obliguen a considerar la existencia de esta enfermedad en el tratamiento de la OP.

Por ello, creemos que deberíamos iniciar tratamiento en aquellos pacientes con APs que presenten uno de los siguientes factores de riesgo:

- DMO inferior a -2,5 DE de T-score.
- Antecedente de fracturas por fragilidad.
- Tratamiento prolongado (más de 6 meses) con GC.
- Pérdida acelerada de masa ósea, en controles densitométricos.

En los casos de APs en mujeres posmenopáusicas, además de tener en cuenta las indicaciones anteriores deberíamos valorar el tratamiento farmacológico si existe osteopenia según la DXA y 2 factores de riesgo de fractura coincidentes.

En el hombre la OP secundaria es más frecuente⁷⁶, por lo que se aconseja realizar estudios básicos para descartar enfermedades que puedan cursar con OP. En nuestro medio la causa más frecuente es el hipogonadismo⁷⁷, seguido de la corticoterapia crónica y el enoismo. Recomendaríamos las mismas indicaciones de tratamiento, considerando que en España solo el risedronato, el alendronato y la teriparatida tienen indicación para la OP del varón.

En la mujer premenopáusica los criterios de diagnóstico según la DXA son diferentes y se recomienda utilizar la Z-score, que en el caso de ser inferior a $-2,0$ DE se considera como una masa ósea baja. En estas mujeres con APs, una vez descartadas causas de OP secundaria y con una DMO baja, no tendríamos una clara indicación de intervención farmacológica, aunque sería aconsejable realizar un seguimiento de estas pacientes. El tratamiento con fármacos para la OP debería considerarse en aquellos casos con fracturas por fragilidad o que presenten factores de riesgo asociados, principalmente el tratamiento con GC o hipogonadismo.

Medidas no farmacológicas

El perfil de los pacientes con OP en España que acuden a las consultas de reumatología se caracteriza por una baja ingesta de calcio, antecedentes familiares de fracturas, historias previas de fracturas, concentración de calcitriol insuficiente, principalmente en las mujeres mayores de 70 años, y una elevada incidencia de dolor de espalda⁷⁸. Las medidas generales se deben recomendar a toda la población con riesgo, incluidos los pacientes con APs: práctica de ejercicio físico, eliminación de los hábitos tóxicos como alcohol y tabaco, dieta equilibrada, aporte adecuado de calcio y vitamina D, y prevención de caídas.

Fármacos recomendados

La intervención farmacológica se realiza con agentes terapéuticos capaces de actuar en las 2 fases del remodelado óseo. En el momento actual existen 3 categorías de fármacos antiosteoporóticos:

1. Antirresortivos o anticatabólicos, que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la DMO y preservan la microarquitectura del hueso. En este grupo se incluyen: tratamiento hormonal sustitutivo, calcitonina, raloxifeno, bazedoxifeno, bifosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) y denosumab. Todos ellos han demostrado su eficacia en la prevención de fracturas vertebrales, y hay evidencias en la prevención de fractura de cadera en todos los bifosfonatos (excepto el etidronato y el ibandronato) y el denosumab. Se han comunicado una serie de eventos adversos, potencialmente relacionadas con los bifosfonatos, que pueden ser graves, entre ellos casos de osteonecrosis de los maxilares y fracturas atípicas de fémur.
2. Anabólicos, que al actuar sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso en mayor medida que la resorción, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso. Entre los anabólicos están los análogos de parathormona (PTH), que tienen efectos osteoformadores, pueden prolongar la vida de los osteoblastos, tanto si se administran completos o solo la fracción aminoterminal. Existen comercializadas 2 moléculas: la teriparatida y la PTH 1-84, ambas de administración subcutánea.
3. Fármacos de acción mixta. El ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y las fracturas de cadera en un subgrupo de alto riesgo (> 70 años y DXA de cuello femoral $T \leq 3$ DE). Produce un aumento de la formación y una disminución de la resorción ósea, de forma moderada, que se traduce en un incremento real de la masa ósea y de la resistencia ósea.

Conclusiones

La OP en la APs representa un problema cuya importancia y magnitud no están bien establecidas, y factores como la actividad

inflamatoria, la disminución de la actividad física, la discapacidad y los tratamientos realizados en esta enfermedad pueden predisponer a que estos pacientes tengan un mayor riesgo de OP y fracturas que la población general.

Es conveniente identificar a los pacientes con un riesgo elevado de fractura por fragilidad y descartar OP secundaria, sobre todo en mujeres premenopáusicas y hombres, antes de instaurar un tratamiento.

La APs es una patología frecuente en nuestra práctica clínica, por lo que serían convenientes estudios con mayor número de pacientes y diseñados específicamente para valorar esta comorbilidad, que aporten al clínico evidencias útiles en la prevención y el tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–50.
2. Chavassieux PM, Arlot ME, Meunier PJ. Intersample variation in bone histomorphometry: Comparison between parameter values measured on two contiguous transiliac bone biopsies. *Calcif Tissue Int.* 1985;37:345–50.
3. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva, 1994.
4. The International Society for Clinical Densitometry Official Positions. [consultado 28 Abr 2011]. Disponible en: www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm
5. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;62:127–41.
6. Van de Kerkhof PC. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assessment of severity: Persisting areas of confusion. *Br J Dermatol.* 1997;137:661–2.
7. Ashcroft DM, Wan Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: A critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol.* 1999;141:185–91.
8. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:617–23.
9. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2319–24.
10. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004;350:1655–64.
11. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318–25.
12. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses.* 2006;67:1403–5.
13. Walsh NC, Gravalles EM. Bone remodeling in rheumatic disease: A question of balance. *Immunol Rev.* 2010;233:301–12.
14. Walsh NC, Gravalles EM. Bone loss in inflammatory arthritis: Mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:419–27.
15. Redlich K, Hayer S, Maier A, Dunstan CR, Tohidast-Akrad M, Lang S, et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis Rheum.* 2002;46:785–92.
16. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David JP, Tohidast-Akrad M, Kollias G, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction. *J Clin Invest.* 2002;110:1419–27.
17. Jones DH, Kong YY, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61 Suppl 2:ii32–9.
18. Van Kuijk AW, Reinders-Blankert P, Smeets TJ, Dijkman BA, Tak PP. Detailed analysis of the cell infiltrate and the expression of mediators of synovial inflammation and joint destruction in the synovium of patients with psoriatic arthritis: implications for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1551–7.
19. Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:417–25.
20. Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, Cappuccio J, Osterland CK, Looney RJ. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol.* 1998;25:1544–52.
21. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest.* 2003;111:821–31.
22. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 1999;402:304–9.

23. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999;397:315–23.
24. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF- κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone*. 2002;30:340–6.
25. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev*. 2008;29:155–92.
26. 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.
27. Glass 2nd DA, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell*. 2005;8:751–64.
28. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1576–80.
29. Grazio S, Cvijetic S, Vlak T, Grubisic F, Matijevic V, Nemcic T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123:743–50.
30. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18:1319–28.
31. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:453–68.
32. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2004;31:1305–9.
33. David JP, Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:135–44.
34. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:116–22.
35. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, la Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: Rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3136–42.
36. Wright V. Psoriatic arthritis. A comparative radiographic study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 1961;20:123–32.
37. Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J, Bruce IN, Herrick AL. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:1007–11.
38. Cooper C, Poll V, McLaren M, Daunt SO, Cawley MI. Alterations in appendicular skeletal mass in patients with rheumatoid, psoriatic, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47:481–4.
39. Reid DM, Kennedy NS, Nicoll J, Smith MA, Tothill P, Nuki G. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1986;5:372–8.
40. Taccari E, Sensi F, Spadaro A, Riccieri V, Rinaldi T. Ultrasound measurements at the proximal phalanges in male patients with psoriatic arthritis. *Osteoporos Int*. 2001;12:412–6.
41. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Rodriguez-Moreno J, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999;66:457–61.
42. Cortet B, Trouve MH, Flipo RM. Bone involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:1107–8, author reply 9.
43. Grisar J, Bernecker PM, Aringer M, Redlich K, Sedlak M, Wolozczuk W, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and reactive arthritis show increased bone resorption, but differ with regard to bone formation. *J Rheumatol*. 2002;29:1430–6.
44. Dheda K, Cassim B, Patel N, Mody GM. A comparison of bone mineral density in Indians with psoriatic polyarthritis and healthy Indian volunteers. *Clin Rheumatol*. 2004;23:89.
45. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:443–7.
46. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:138–43.
47. Hofbauer LC, Schoppert M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1218–22.
48. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: Correlation with disease severity. *Int J Dermatol*. 2011;50:30–5.
49. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R16.
50. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: Frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2776–84.
51. Nolla JM, Fiter J, Gomez Vaquero C, Mateo L, Valverde J, Roig Escofet D. Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids. *Med Clin (Barc)*. 2000;114:452–3.
52. Tengstrand B, Hafstrom I. Bone mineral density in men with rheumatoid arthritis is associated with erosive disease and sulfasalazine treatment but not with sex hormones. *J Rheumatol*. 2002;29:2299–305.
53. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:117–21.
54. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman DD. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: Factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*. 2004;13:436–41.
55. Riesco M. Osteoporosis en la artritis psoriásica. Determinación de la densidad mineral ósea y fracturas por fragilidad [tesis doctoral]. Sevilla: Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla; 2012.
56. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178–208.
57. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1989;149:2445–8.
58. Johnell O. Osteoporosis: A still neglected disease. *Medicographia*. 2004;26:209–11.
59. Melton 3rd LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol*. 1989;129:1000–11.
60. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–48.
61. Riggs BL, Melton 3rd LJ. The worldwide problem of osteoporosis: Insights afforded by epidemiology. *Bone*. 1995;17 Suppl 5:S055–11S.
62. Cole ZA, Dennison EM, Cooper C. Osteoporosis epidemiology update. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:92–6.
63. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ*. 1993;307:1248–50.
64. Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, et al. Incidence of limb fracture across Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*. 2002;13:565–71.
65. Kanterewicz E, Yanez A, Perez-Pons A, Codony I, del Rio L, Diez-Perez A. Association between Colles' fracture and low bone mass: Age-based differences in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2002;13:824–8.
66. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med*. 1991;114:919–23.
67. Kotowicz MA, Melton 3rd LJ, Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk of hip fracture in women with vertebral fracture. *J Bone Miner Res*. 1994;9:599–605.
68. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med*. 2003;349:327–34.
69. Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16:581–9.
70. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: Long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1947–54.
71. Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM. Effectiveness of bone density measurement for predicting osteoporotic fractures in clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:77–81.
72. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254–9.
73. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929–36.
74. Lloyd ME, Hunt S, Spector TD. Imaging of pelvic fracture in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:902–4.
75. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton 3rd LJ, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008;42:467–75.
76. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol*. 1995;34:936–41.
77. Peris P, Guanabens N. Male osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1996;8:357–64.
78. Bernad M, Gonzalez C, Fernandez M, Fernandez J, Maeso R, Garces M. Reumatología y osteoporosis (RETOSS): Osteoporosis posmenopáusica en la consulta de reumatología. *Reumatol Clin*. 2011;7:7.