



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA
**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CAMBIO EN LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE”**

LUIS ALBERTO CASTRO SUAZO

DIRECTOR CLÍNICO
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DR. CARLOS ABUD MENDOZA

DIRECTOR METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA
DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM



FEBRERO/21

RESUMEN

Introducción: En Artritis Reumatoide (AR), enfermedad crónica inflamatoria autoinmune, destacan comorbilidades secundarias debido a actividad de la enfermedad como a fármacos usados para el tratamiento de esta misma. Dentro de las complicaciones de AR se encuentran: deformidad y discapacidad musculoesquelética, hipotrofia muscular, riesgo cardiovascular elevado, afección hematológica como Sx de Felty, afección pulmonar intersticial como neumonía intersticial usual, y dentro de las más frecuentes, osteoporosis. Existen resultados discordantes entre actividad de la enfermedad de artritis reumatoide usando DAS28VSG o DAS28PCR relacionado con pérdida de masa ósea, considerando o no otros factores clínicos como edad, sexo, posmenopausia, etc. Independientemente de esta importante asociación clínica, el objetivo del tratamiento de AR es llegar a baja actividad de la enfermedad o, idealmente, a remisión, con mono, doble o triple terapia con FARMEsc o FARMeb. Considerar el grado de actividad de la enfermedad con o sin tratamiento combinado y el tiempo en llegar a baja actividad o remisión son importantes factores en la modificación de la densidad mineral ósea y por lo tanto prevenir el riesgo de fracturas con intervenciones oportunas en AR.

Objetivo general: Determinar si los pacientes con baja actividad o remisión, dosis acumulada de glucocorticoide y presencia previa de fractura por fragilidad, son factores que se asocian a cambios en la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide.

Diseño del estudio:

Tipo de estudio: Estudio de cohorte retrospectivo.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico: Para la búsqueda de factores de riesgo, se utilizará análisis de regresión logística para obtener un OR para cada variable de análisis, en base a ello, el cálculo del tamaño de la muestra es mediante: número de pacientes por variable x no. de variables / prevalencia de osteoporosis en artritis reumatoide: 4 variables a estudiar, 10 a 20 pacientes por variable y prevalencia de osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide es en promedio de 38.9%.⁴ Se requieren entonces, entre 103 a 205 pacientes (10 o 20 pacientes x No. de variables a estudiar / prevalencia de OP en AR en decimales).⁴⁰

Resultados: Se evaluaron 104 pacientes (enero 2018 – marzo 2020) con 2 densitometrías óseas durante su evolución. 102 mujeres (98.1%) y 2 hombres (1.9%) con edad media al ingreso de 62.5 años (45-88 años). Edad media al diagnóstico de AR de 52.7 años con tiempo de evolución media de 9.9 años (DS 6.4 años). 35 pacientes seropositivos (36.6%). Edad media al realizar la 1er DMO de 57.5 años (DS 10.4 años), con media de T-score en columna lumbar de -1.9 (DS ± 1.2) y en cuello femoral de -1.5 (DS ± 1.2). Edad media al realizar 2da DMO fue de 61.9 años (DS 10.2 años), con media de T-score en columna lumbar de -2.1 (DS ± 1.2) y en cuello femoral de -1.6 (DS ± 1.1). Modificación o cambio (Delta) de los resultados en T score de columna lumbar fue de -0.2, con DS de ± 0.7 en 30 pacientes (28.8%) y en cuello femoral de -0.1 con DS ± 0.8 en 27 pacientes (26%). En Análisis de regresión logística multivariado sólo la dosis acumulada de glucocorticoide tuvo asociación significativa en la modificación de la densidad mineral ósea, en cuello femoral, con $p=0.023$. y además de que por cada gramo de prednisona adicional al tratamiento, esta incrementa la pérdida de masa ósea de -0.018 SD.

INDICE

RESUMEN -----	II
DEDICATORIAS -----	4
AGRADECIMIENTOS -----	5
ANTECEDENTES -----	6
JUSTIFICACIÓN -----	18
HIPÓTESIS -----	20
OBJETIVOS -----	21
SUJETOS Y MÉTODOS -----	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	26
ÉTICA -----	28
RESULTADOS -----	29
DISCUSIÓN -----	43
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN -----	46
CONCLUSIONES -----	47
BIBLIOGRAFÍA -----	48
ANEXOS -----	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características generales de los pacientes. -----	30
Tabla 2: Características generales de los pacientes referentes a salud ósea. -----	31
Tabla 3: Grado de Actividad de la enfermedad de artritis reumatoide mediante DAS28, durante la primera y segunda densitometría ósea y 12 meses antes de realizar la primera densitometría ósea. -----	34
Tabla 4: Diagnóstico densitométrico al obtener el resultado de T score de columna lumbar y cuello femoral en la primera y segunda DMO. -----	36
Tabla 5: Resultados de T score en columna lumbar y cuello femoral en ambas densitometrías óseas y diferencia al realizar su comparación (delta). -----	37
Tabla 6: Análisis de regresión multivariado en el delta de columna lumbar y cuello femoral por DMO. -----	37
Tabla 7: Análisis de regresión multivariado limitado a remisión de la actividad de la enfermedad y dosis acumulada de GC en el delta de columna lumbar y cuello femoral por DMO. -----	38
Tabla 8: Comparación de las características clínicas y de los riesgos de fractura por FRAX entre pacientes con y sin diagnóstico de Osteoporosis con el resultado de la segunda DMO. -----	40
Tabla 9: Resultados del riesgo de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera clínicamente relevantes, comparandolos con y sin el resultado de T score de cuello femoral. -----	42

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Grado de actividad de la enfermedad de artritis reumatoide en las diferentes densitometrías óseas. -----	34
Gráfica 2: Tratamiento de artritis reumatoide al momento de la segunda densitometría ósea. ----	35
Gráfica 3: Relación entre actividad de la enfermedad y 2da DMO en cuello femoral. -----	38
Gráfica 4: Relación entre modificación de la densidad mineral ósea en cuello femoral con la dosis de GC. -----	39
Gráfica 5: Riesgo de fractura comparando los resultados de FRAX con y sin T score de cuello femoral, en la primera y segunda densitometrías óseas. -----	42

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Anti CCP ó ACCP: Anticuerpos anti péptidos citrulinados.

AR: Artritis Reumatoide.

CF: Cuello femoral.

CL: Columna Lumbar.

DAS28VGS: *Disease Activity Score of 28 joints* con volumen de sedimentación globular.

DAS28PCR: *Disease Activity Score of 28 joints* con Proteína C reactiva.

DMO: Densidad mineral ósea.

DMOs: Densidad mineral óseas.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

DS: Desviación estándar.

DX: Diagnóstico.

FARMEsc: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.

FARMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

FR: Factor Reumatoide.

FRAX: *Fracture Risk Assessment*.

FC: Fractura de cadera.

FcγR: Receptor gamma de fracción cristalizable de inmunoglobulina.

FOM: Fractura osteoporótica mayor.

GC: Glucocorticoide.

Gr: Gramos.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

HAQ: *Health Assessment questionnaire*.

IC: Intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.

KG: Kilogramos.

IL1 α : Interleucina 1 alfa.

IL1 β : Interleucina 1 beta.



IL6: Interleucina 6.

IL11: Interleucina 11.

IL17: Interleucina 17.

IL21: Interleucina 21.

IL22: Interleucina 22.

LEG: Lupus Eritematoso Generalizado.

Mg: Miligramos.

MTS: Metros.

NA: No aplica.

OA: Osteoartritis.

ODF: Factor de diferenciación de los osteoclastos.

OIG: Osteoporosis inducida por glucocorticoide.

OP: Osteoporosis.

OR: *Odds Ratio*.

PCR: Proteína C reactiva.

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

U/ml: Unidades sobre mililitro.

VIT D: Vitamina D.

VSG: Volumen de sedimentación globular.

1ra: Primera.

2da: Segunda.

μ g: Microgramos



DEDICATORIAS

Dedicado principalmente a mis padres, que son y serán el motor de mi vida, y a los que eternamente estaré agradecido por apoyarme en todo momento, con buenas, no tan buenas y malas decisiones, y que siempre han estado allí brindándome su incondicional apoyo.

También dedicado para mis hermanos, ya que son mi fuente de motivación y de apoyo incondicional.



AGRADECIMIENTOS

Agradecido con Dios por miles de motivos, pero de los mas importantes: tener a mis padres y hermanos con vida y disfrutarlos en cada ocasión que tengo con ellos, darme una nueva oportunidad de vivir y disfrutar de lo bonito de cada día y de haber elegido uno de los mejores lugares para la súper-especialidad que fue el Hospital Central de San Luis Potosí.

A mis maestros Reumatólogos, que, sin ellos, simplemente no seria nada de lo que profesionalmente soy ahora, Dr. Abud, Dr. Cuevas, Dr. Herrera, Dra. Santillán, Dr. Saldaña y Dra. Branda, de los que estoy seguro me llevo lo mejor.

Y por supuesto, estoy agradecido con todos los pacientes que tuve la oportunidad de atender en mi estancia en San Luis Potosí, ya que, de cada uno de ellos, me llevo un aprendizaje invaluable, enseñándome que la medicina no es solo lo que esta publicado en revistas o libros y que gracias a ellos estoy seguro de que elegí la mejor súper-especialidad que existe derivada de la medicina interna, que es por supuesto, Reumatología.

ANTECEDENTES

Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica con afección predominantemente articular, caracterizada por inflamación simétrica, progresiva y destructiva del cartílago con potencial formación de erosión ósea y discapacidad.¹ AR es una de las enfermedades inflamatorias autoinmunes crónicas más prevalentes. Si bien inicialmente, solo algunas articulaciones se ven afectadas, en etapas posteriores la mayoría de las pequeñas articulaciones se ven afectadas y los síntomas extra-articulares son comunes.² Tiene prevalencia que oscila entre el 0.4%-1.3% de la población general, diferencias en su presentación según: sexo (mujeres se ven afectadas de dos a tres veces más que los hombres), edad (la frecuencia de nuevos diagnósticos de AR alcanza su punto máximo en la sexta década de la vida) y población particular de pacientes estudiado (la frecuencia de AR aumenta de sur a norte y es más alta en las zonas urbanas que en las rurales).³ Prevalencia de OP en pacientes con AR en diferentes partes del mundo esta entre el 22% y el 38.9%. En un estudio iraní, la prevalencia de OP en mujeres posmenopáusicas fue del 8.9%, pero prevalencia de OP en otro estudio en pacientes con AR con la misma edad media fue del 40.4%.⁴

Clínicamente, los síntomas de la AR difieren significativamente entre las etapas iniciales y etapas tardías de la enfermedad, mas aún, si es tratada de forma ineficaz. AR en etapa temprana se caracteriza por síntomas generalizados como fatiga, malestar general, hinchazón y sensibilidad articular, así como rigidez matinal; acompañado de niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y de velocidad de sedimentación globular (VSG). Por el contrario, AR insuficientemente tratada muestra cuadro clínico complejo con aparición de manifestaciones sistémicas graves como derrame pleural, nódulos pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial, linfomas, vasculitis de pequeño y mediano calibre, queratoconjuntivitis, aterosclerosis, anomalías hematológicas (como anemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia o trombocitosis), mala alineación articular, pérdida del rango de movimiento, erosión ósea, destrucción del cartílago y osteoporosis (OP)

(la cual se relaciona a riesgo elevado de fracturas y presentación a menor edad comparativamente con pacientes con OP sin AR y mayor morbimortalidad secundaria).⁵

OP generalizada es una enfermedad esquelética caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que también es una manifestación extra-articular bien conocida de la artritis reumatoide (AR) y debido a mayor prevalencia de AR en mujeres, es en ellas donde se observa con mayor frecuencia OP.⁶ La osteoporosis puede provocar fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas; estas fracturas se asocian significativamente con morbilidad y mortalidad, y sus consecuencias no fatales tienen efectos adversos significativos en la calidad de vida del paciente y costos sustanciales para la sociedad. A medida que la población envejece, la osteoporosis se está convirtiendo en un problema de salud mundial cada vez más importante.⁷

Las terapias farmacológicas actuales para la OP tienen como objetivo prevenir las fracturas mediante la inhibición de la resorción ósea y estimulación de la formación de hueso. Desafortunadamente, las fracturas todavía ocurren mientras se toman medicamentos anti-osteoporóticos, incluso entre los pacientes que se adhieren a estos regímenes.⁸ Ningún medicamento anti-osteoporótico puede eliminar por completo el riesgo de fractura. Típicamente, las reducciones del riesgo están en el rango del 30-70% para las fracturas vertebrales, del 40-50% para las fracturas de cadera y del 15-20% para las fracturas no vertebrales. Para mejorar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, deben identificarse los factores de riesgo de fracaso del tratamiento.

Muchos factores afectan la eficacia de la terapia anti-osteoporótica, muchos de los cuales son más comunes en pacientes con AR, incluido el tratamiento con Glucocorticoides (GC), inmovilidad e inflamación sistémica. Por tanto, es obvio esperar que el tratamiento de la osteoporosis fracase con más frecuencia en pacientes con AR.⁹

La herramienta FRAX, es un algoritmo computarizado que determina la probabilidad de fractura en individuos integrando importantes factores de riesgo clínicos individuales de fractura y mortalidad, con o sin la adición de DMO del cuello femoral. El algoritmo calcula la probabilidad a 10 años de fractura de cadera y/o una fractura osteoporótica mayor (fractura clínica de columna, cadera, antebrazo o húmero). El uso de la herramienta, que mejora la evaluación del riesgo en comparación con el uso de DMO sola, es actualmente un componente de muchas guías nacionales para la evaluación de la osteoporosis y guías internacionales para la osteoporosis posmenopáusica y la osteoporosis inducida por glucocorticoides.¹⁰ En la última actualización de esta herramienta (marzo de 2016), los modelos FRAX están disponibles para 58 países o territorios y el sitio web está disponible en 32 idiomas. Esta herramienta contempla factores de riesgo importantes en pacientes con AR, desde el diagnóstico de esta enfermedad autoinmune confiriendo mayor riesgo de Fx hasta el uso de glucocorticoides a dosis de riesgo > de 5 mg/día.¹¹ Sin embargo, las limitaciones de esta herramienta son: no contempla DMO de columna lumbar y no contempla a pacientes bajo tratamiento anti-osteoporótico, además de que existen resultados de riesgo desfasados al momento de comparar FRAX con y sin DMO.¹²

Fisiopatología de la pérdida de masa ósea en AR.

Las características fenotípicas de pérdida de masa ósea en AR incluyen: pérdida ósea focal que afecta al hueso subcondral inmediato y al hueso en los márgenes articulares; osteopenia periarticular adyacente a articulaciones inflamadas y osteoporosis generalizada que afecta al esqueleto axial y apendicular. Aunque estas formas de pérdida ósea tienen varias características en común, el análisis histomorfométrico e histopatológico cuidadoso de los tejidos óseos de diferentes sitios esqueléticos proporciona evidencia de que diferentes mecanismos están involucrados en su patogénesis. Una comprensión general de los eventos celulares y bioquímicos asociados con la remodelación esquelética es esencial para definir la fisiopatología de la pérdida ósea en AR.¹³

A lo largo de la vida, el esqueleto se encuentra en estado dinámico de remodelación, durante el cual se reabsorben zonas pequeñas de hueso (denominadas unidades de remodelación ósea o unidades multicelulares básicas) y se forma hueso nuevo para reemplazar al reabsorbido. En hueso trabecular, cada ciclo de remodelación (calculado entre 3 y 4 meses) se inicia en una superficie ósea previamente inactiva mediante el reclutamiento de precursores de osteoclastos, que son células de linaje de monocitos/ macrófagos. Estas células precursoras posteriormente se diferencian en osteoclastos activos de resorción ósea. Después del cese del ciclo de resorción, la superficie ósea está revestida por osteoblastos que sintetizan nueva matriz ósea. Esta matriz ósea no mineralizada, u osteoide, posteriormente sufre una mineralización.¹⁴ En condiciones fisiológicas, la actividad de los osteoclastos y osteoblastos está estrictamente controlada, de modo que con cada ciclo de remodelación se reemplaza exactamente la cantidad de hueso que se extrae. Este proceso proporciona un mecanismo para la reparación de microdaños locales en el esqueleto y permite la adaptación a los factores biomecánicos cambiantes. Aunque las erosiones óseas focales y la pérdida ósea yuxta-articular y sistémica en AR involucran diferentes regiones del esqueleto, en cada uno de estos patrones de pérdida ósea está la presencia de un desequilibrio en la tasa absoluta de resorción y formación ósea que es independiente de los eventos celulares y patológicos específicos.¹⁵

Pérdida ósea focal en artritis reumatoide.

El análisis histopatológico ha proporcionado información sobre la patogenia de las erosiones óseas focales progresivas y osteólisis subcondral que caracteriza a la AR de la unión hueso-membrana sinovial-pannus y médula ósea subcondral. Se ha demostrado en las lagunas de resorción presencia de células multinucleadas que expresan todo el microambiente de osteoclastos maduros, incluida la presencia de fosfatasa ácida resistente a tartrato y actividad de catepsina K y la expresión del ARNm del receptor de calcitonina. Estas observaciones proporcionan evidencia de

que la resorción ósea focal en estos sitios está mediada por células con características fenotípicas y actividad funcional de auténticos osteoclastos.¹⁶

El tejido sinovial de pacientes con AR está enriquecido con células del linaje de monocitos/macrófagos que, con estímulos apropiados, pueden diferenciarse en pre-osteoclastos y finalmente en osteoclastos completamente funcionales. Además, varios estudios demostraron que los tejidos sinoviales son una fuente rica de citocinas y mediadores inflamatorios que poseen la capacidad de inducir el reclutamiento, diferenciación y activación de osteoclastos. Estos incluyen interleucina (IL)-1 α e IL-1 β , factor de necrosis tumoral (TNF)- α , factor estimulante de colonias de macrófagos, IL-6, IL-11, péptido relacionado con la hormona paratiroidea e IL-17. IL-6, IL-11 y factor estimulante de colonias de macrófagos, funcionan en condiciones fisiológicas de remodelación ósea para inducir la diferenciación de los osteoclastos. La producción local de estos factores por la membrana sinovial inflamada, así como la producción de factores pro-inflamatorios, incluyendo IL-1 α e IL-1 β , TNF- α , IL-17 y péptido relacionado con la hormona paratiroidea, podría ser responsable del reclutamiento de precursores de osteoclastos en el microambiente óseo donde son inducidos a diferenciarse a osteoclastos activados.¹⁷

Un potente regulador adicional de la diferenciación de los osteoclastos: el factor de diferenciación de los osteoclastos (ODF). En condiciones de remodelación ósea fisiológica, la interacción de ODF con su receptor, activador del receptor del factor nuclear- κ B, en la superficie de los precursores de osteoclastos conduce a la diferenciación de estas células en osteoclastos. De interés con respecto al infiltrado de células T dentro de la membrana sinovial en AR, el ODF es citocina idéntica a la citocina inducida por activación relacionada con TNF que se expresa en células T estimuladas por antígenos. También la expresión de ODF aparte de producirse en células T, lo hace en células similares a fibroblastos en la membrana sinovial de pacientes con AR. El tratamiento con osteoprotegerina, receptor soluble de ODF, previene las erosiones óseas en un modelo de artritis inducida.¹⁸

Osteopenia periarticular.

Otra de las formas de pérdida ósea observada en pacientes con AR es la presencia de osteopenia periarticular adyacente a articulaciones inflamadas. El examen histológico de este tejido óseo revela la presencia en el espacio medular de agregados locales de macrófagos y linfocitos. Hay un aumento en la superficie del hueso cubierta por osteoide, así como aumento en las superficies de reabsorción, que a menudo están pobladas por osteoclastos. Estos hallazgos concuerdan con un aumento de la remodelación ósea con un aumento neto de la resorción ósea. Aunque la disminución del movimiento articular y la inmovilización en respuesta a la inflamación sinovial adyacente probablemente contribuyan a la pérdida ósea yuxtaarticular, estos cambios también podrían reflejar respuestas locales dentro del espacio medular a los productos proinflamatorios liberados por los tejidos sinoviales de la AR adyacente. Aunque los osteoclastos son el tipo celular responsable de la resorción ósea en esta forma de pérdida ósea, la ausencia de interacción sinovial directa con las superficies óseas indica que diferentes interacciones celulares están involucradas en la recidiva y activación de las células de resorción ósea. De igual forma como pasa en la pérdida ósea focal, intervienen citocinas proinflamatorias como TNF α , IL6, IL1 α , etc.¹⁹

Osteopenia axial y apendicular.

Osteopenia axial y apendicular generalizada, se ha detectado utilizando múltiples técnicas diferentes para evaluar la masa esquelética. La reducción de la masa ósea se asocia con mayor riesgo de fractura de cadera y vertebral. citocinas como IL-1 α o IL-1 β , TNF- α e IL-6 (liberadas a la circulación por las articulaciones inflamadas) contribuyen a la pérdida ósea sistémica actuando de manera endocrina para afectar negativamente la remodelación ósea. No hay datos directos que apoyen esta hipótesis. En parte, la dificultad para definir los mecanismos patogénicos específicos responsables de este patrón de pérdida ósea en AR puede atribuirse a la presencia de múltiples factores de confusión. Estos incluyen la influencia del sexo, edad, movilidad, actividad, duración de la enfermedad y el uso concomitante de

terapias inmunosupresoras ya sean fármacos antirreumáticos sintéticos convencionales o de origen biológico con o sin combinación con GC, todos los cuales tienen efectos independientes sobre el metabolismo óseo. Entre estas variables, la actividad y la duración de la enfermedad parecen ser de particular importancia con respecto al riesgo de masa ósea reducida de forma generalizada. Es importante señalar que una cantidad significativa de hueso esquelético generalizado parece perderse temprano en la AR y la magnitud de esta pérdida está asociada con el nivel de actividad de la enfermedad. Estos hallazgos tienen implicaciones con respecto a las intervenciones tempranas para prevenir la pérdida ósea.²⁰

Se han utilizado varios enfoques diferentes para definir los mecanismos responsables de la pérdida ósea generalizada asociada con AR. El análisis histomorfométrico de las biopsias óseas indica que, en ausencia del uso de GC, la pérdida ósea generalizada en AR está relacionada con disminución de la formación ósea más que con un aumento de la resorción. Por el contrario, el análisis de los marcadores bioquímicos del recambio óseo utilizando el patrón de excreción urinaria de enlaces cruzados de colágeno piridinolina y desoxipiridinolina para cuantificar la resorción ósea, indica que la pérdida ósea sistémica en AR se relaciona principalmente con un aumento en las tasas de resorción ósea. Además, la excreción de ambos marcadores urinarios aumentó significativamente en pacientes con enfermedad activa que perdieron hueso rápidamente. La discrepancia entre los hallazgos de los estudios histomorfométricos y de marcadores bioquímicos podría estar relacionada en parte con el estadio de la enfermedad en el momento de los análisis, así como con el nivel de actividad de la enfermedad. Varios estudios han descrito la importancia de la actividad de la enfermedad sobre los índices de remodelación ósea, quienes demostraron que los niveles de los marcadores urinarios de resorción ósea estaban altamente correlacionados con niveles elevados de proteína C reactiva. Los índices de formación ósea, evaluados mediante la medición de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y propeptido carboxiterminal de procolágeno I, no se suprimieron

significativamente, lo que sugiere que la supresión de la formación ósea fue marginal y no fue un factor dominante que contribuya a la pérdida ósea acelerada en pacientes con enfermedad activa. Marcadores de resorción que fueron realizados también en estudio chino, de más 390 pacientes con osteoporosis y artritis reumatoide.²¹

Factores clínicos relacionados a pérdida de masa ósea.

Hause B y cols en 2014 describen factores asociados a pérdida ósea en AR, los pacientes fueron predominantemente mujeres 81.9%, con edad promedio de 63.5 años y duración de la enfermedad de 9.6 años. osteoporosis estuvo presente en 29.9% en columna o en cadera total en comparación con 17.4% de los controles pareados por edad y sexo. En los pacientes con AR, la osteoporosis se asoció con el sexo femenino ($P= 0.002$), edad ($P <0.001$), tiempo desde la menopausia ($P <0.001$), el IMC ($P <0.001$), VSG ($P =0.006$), puntuación de Larsen ($P = 0.011$) y comorbilidades ($P = 0.020$), pero el análisis de regresión logística mostró que solo la edad y el IMC eran predictores independientes.²²

Zhuoran H y cols en 2020, compararon factores de riesgo de pérdida de masa ósea en pacientes con alguna enfermedad reumática, en estudio transversal con 1,398 pacientes reumáticos de los cuales, el 40% tenían AR comparados con 302 sujetos sanos. Osteopenia y osteoporosis prevalecen más en los pacientes varones mayores de 50 años y en las mujeres posmenopáusicas con AR ($P <0.001$), OA ($P= 0.02$) y LEG ($P = 0.011$) que sus homólogos sanos. Aquellos con LEG, AR y espondilitis anquilosante, obtienen mayor proporción impar de "puntuación por debajo del rango esperado para la edad" para osteopenia y osteoporosis, respectivamente. Edad, sexo femenino, IMC bajo e hipovitaminosis D se asocian negativamente con pérdida ósea. Dislipidemia e hiperuricemia podrían ser factores protectores.²³

Coury F y cols en 2019, describen el papel patogénico en pérdida de masa ósea de anticuerpos anti-peptido citrulinado (ACCP) en pacientes con AR, Los ACCP pertenecen principalmente al subtipo IgG y, por lo tanto, son reconocidos por FcγR

en las células inmunes. Se propuso originalmente que ACCP median indirectamente la pérdida ósea a través de la producción de TNF por monocitos/macrófagos, pero varios grupos han demostrado que ACCP también se unen directamente a proteínas citrulinadas en la superficie de precursores de osteoclastos y mejora directamente la resorción ósea.²⁴ En estudios con modificación de ACCP, sorprendentemente, los patrones de glicosilación de ACCP desplazan el cambio hacia un fenotipo más proinflamatorio solo dentro de los 3 meses anteriores al inicio de la AR. Además, en las células productoras de anticuerpos que se están diferenciando, la expresión de β -galactósido α 2,6-sialiltransferasa está regulada por células Th17 de una manera dependiente de IL-22 e IL-21, lo que determina el perfil de glicosilación de la IgG de ACCP producida por las células plasmáticas.²⁵ La inhibición de IL-17 tiene un efecto limitado en el tratamiento de AR activa, pero puede tener un papel cuando se instituye en las primeras etapas.²⁶ Además, en la medida en que ACCP pueden promover resorción ósea y algunos FARME biológicos como rituximab, puede disminuir los niveles de ACCP en pacientes con AR, el objetivo de lograr la remisión inmunológica con estos tratamientos es tentador. Sin embargo, aún se debe determinar el valor real de la reducción de ACCP en pacientes con AR.²⁷ Abatacept, biológico de naturaleza soluble, también se ha empleado con eficacia para actividad de AR y que, de forma secundaria, disminuye progresión de pérdida de masa ósea.²⁸

When L y cols, en estudio retrospectivo de Sur Corea de 103 pacientes con AR y osteoporosis. Se analizaron cuales factores se asociaban a falta de eficacia a tratamiento antiresortivo en pacientes con AR, identificados mediante análisis de regresión logística uni y multivariado utilizando variables que diferían significativamente entre los grupos. Encontrando fracaso en 66 de 103 pacientes (64.1%). Durante 14 meses de seguimiento, la falta de adherencia al uso de bifosfonatos, fue el principal factor de riesgo para el fracaso del tratamiento. La dosis diaria de glucocorticoides ≥ 7.5 mg/día antes de la primera medición de la DMO, inmovilización > 3 meses y DAS28 ≥ 3.2 también se relacionaron significativamente con el fracaso del tratamiento.²⁹

Kweon S y cols. En 2018 mediante estudio retrospectivo, realizado en pacientes Sur Koreanos, compararon la frecuencia de osteoporosis entre pacientes varones con AR y pacientes hombres sanos, pareados por edad. Identificaron los factores de riesgo de osteoporosis y baja densidad mineral ósea de columna lumbar y de cadera izquierda encontrando que la frecuencia de osteoporosis en columna o en cadera en los pacientes con AR fue significativamente mayor que entre los controles (22.4% vs 10.5%, $p= 0.049$). Mediante modelos de regresión logística multivariable, el IMC de 22 kg/m² (OR=3.43, $p= 0.043$) y DAS28VSG >3.2 (OR=3.85, $p= 0.032$) fueron factores de riesgo independientes de osteoporosis en cualquier sitio en pacientes varones con AR. Demostrando que los pacientes varones con AR tenían un riesgo 2.1 veces mayor de osteoporosis en comparación con individuos sanos.³⁰

Tawaratsumida H y cols, en estudio retrospectivo japonés del 2017, examinaron los factores de riesgo de pérdida ósea en pacientes con artritis reumatoide que recibieron fármacos anti reumáticos modificadores de la enfermedad de tipo biológico. Midieron la densidad mineral ósea de la columna lumbar y del cuello femoral en dos momentos en 153 pacientes y observaron una reducción menos significativa de la densidad mineral ósea de la columna lumbar ($\leq - 2.4\%$) en el 13.1% de los pacientes y reducción menos significativa de la densidad mineral ósea del cuello femoral ($\leq - 1.9\%$) en el 34% de los pacientes. El análisis de regresión logística múltiple mostró que un factor de riesgo para la reducción menos significativa de la columna lumbar era el uso de metilprednisolona en dosis altas y para reducción menos significativa del cuello femoral fue la corta duración de la enfermedad. Sugiriendo por lo tanto que los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológica pueden beneficiarse de tratamientos tempranos para la osteoporosis para prevenir la pérdida ósea del cuello femoral.³¹

3% de la población de 50 años o más ha sido tratada con GC y este porcentaje aumenta a aproximadamente a 5.2% entre las personas de 80 años o más.³² En estudio observacional de 60.393 mujeres posmenopáusicas, en los últimos 2 años de seguimiento, hasta un 4.6% estaban tomando un GC oral, variando de acuerdo

con el país de origen.³³ Un efecto secundario crónico devastador del uso crónico de GC es osteoporosis, la cual se asocia a mayor riesgo de fractura. Osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es la causa más común de osteoporosis secundaria. aproximadamente el 30% de todos los pacientes tratados con GC durante al menos 6 meses desarrollarán osteoporosis.³⁴ La relevancia clínica de OIG se demuestra por el aumento asociado de incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que causa morbilidad e influye negativamente en la calidad de vida debido a pérdida ósea más pronunciada en hueso trabecular. Se ha reportado que la pérdida ósea inducida por GC es bifásica, con una fase inicial rápida del 3-5% en el primer año de tx con GC, seguida de una fase más lenta de pérdida ósea anual del 0.5-1.0% durante el tratamiento continuo.³⁵ Las fracturas vertebrales son las fracturas más comunes asociadas con GC; el riesgo de fractura vertebral aumenta dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento y alcanza su punto máximo a los 12 meses.³⁶ El riesgo relativo de fractura vertebral diagnosticada clínicamente se duplica y el riesgo de fractura de cadera aumenta en aproximadamente un 50% entre los pacientes que reciben 2.5 a 7.5 mg de prednisolona al día.³⁷ En un estudio con un seguimiento de 6 meses a 10 años, los GC tomados en dosis altas aumentaron significativamente el riesgo de fracturas vertebrales; entre los adultos que recibieron 30 mg de prednisolona por día con dosis acumuladas de al menos 5 g, el riesgo de fractura vertebral aumentó en un factor de 14 y el riesgo de fractura de cadera aumentó en un factor de 3.³⁸ El uso intermitente de GC con dosis acumuladas de 1 gr o menos tuvo un efecto menor sobre el riesgo de fractura, mientras que el uso de GC inhalados en dosis altas (equivalentes a dosis de fluticasona $\geq 1000 \mu\text{g}$) durante más de 4 años aumentó ligeramente el riesgo de fractura (riesgo relativo de 1.10; IC del 95%, 1.02 a 1.19). Whang Y y cols, en estudio retrospectivo de Pekín, comparó resultados de herramienta de predicción de riesgo de fractura osteoporótica mayor y de cadera (FRAX) con y sin DMO de cuello femoral izquierdo en pacientes con AR. En comparación con los pacientes con DMO normal, los sujetos con DMO baja tenían una edad significativamente mayor, período más largo de uso de GC casi como



dosis diaria más alta y una dosis acumulada. El riesgo de sufrir fractura osteoporótica mayor a 10 años y fractura de cadera era mayor. No se observaron diferencias significativas entre los riesgos de fractura a 10 años calculados con DMO y sin DMO.³⁹

JUSTIFICACIÓN:

Se han descrito múltiples factores de riesgo que intervienen en la modificación de la densidad mineral ósea en pacientes con alguna enfermedad reumática autoinmune, incluso, algunos se han descrito con mayor impacto o intensidad comparada a otros como edad, índice de masa corporal, menopausia precoz, tabaquismo, entre otros. Dentro de los pertenecientes a las enfermedades autoinmunes, los más relevantes son: uso de glucocorticoides, cuyo riesgo varía de acuerdo a tiempo y dosis; presencia de autoanticuerpos con actividad fisiopatogénica en osteoclastos; actividad de la enfermedad con impacto negativo en las actividades diarias (secundario a dolor, caquexia, fatiga, etc) y condicionando hipotrofia y atrofia del aparato muscular generalizada, disminuyendo fortalecimiento y activación osteoblástica. Múltiples estudios en la literatura se han enfocado en el estudio de los principales factores de riesgo relacionados a pérdida de la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide describiendo los principales como el uso de glucocorticoides, perfil patogénico del factor reumatoide y anticuerpos antipeptido citrulinado, deficiencia de vitamina D3, baja actividad física, síndrome metabólico, etc., y pocos, en este mismo rubro, destacan el grado de actividad de la enfermedad como un potencial factor de riesgo relevante en la modificación de la densidad mineral ósea. El impacto negativo en la DMO puede ser debido a mayor actividad o tiempo prolongado de enfermedad activa (falta de respuesta inicial, mala adherencia, suspensión por eventos adversos, recaídas ó factores de mal pronóstico que predisponen a peor control de la enfermedad), mientras que un impacto positivo (mejoría en los valores iniciales de la DMO o falta de progresión en la pérdida de masa ósea), pudiera alcanzarse con un control estricto inicial de la actividad de la enfermedad con el objetivo de lograr remisión o baja actividad (estrategia “treat to target”), y de esta manera modificar la evolución natural de la enfermedad en la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide. La importancia de este trabajo es describir si la actividad inicial de la artritis reumatoide y actividad durante el seguimiento (implicando ajustes de tx y el tipo de terapia



instaurada) impactan en algún grado, en la densidad mineral ósea, contemplando otros factores de riesgo, que describiremos como tradicionales, para pérdida de masa ósea (edad, menopáusia, etc). Ya que, de conocer el posible resultado, se pueden instaurar modalidades de escrutinio específicas para el dx precoz de pérdida de la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide, tratando de lograr oportunamente la remisión o baja actividad de la enfermedad (mediante escalas de actividad universalmente aceptadas como DAS28VSG) atenuando y enlenteciendo la pérdida de masa ósea. Además, de poder utilizar los resultados para futuros estudios comparativos con algunas otras enfermedades autoinmunes, que cursan con modificación de masa ósea, como por ejemplo: Lupus eritematoso generalizado, Espondilitis anquilosante, Esclerosis generalizada progresiva, etc.



HIPÓTESIS

“BAJA ACTIVIDAD O REMISIÓN, DOSIS ACUMULADA DE GLUCOCORTICOIDE Y PRESENCIA PREVIA DE FRACTURA POR FRAGILIDAD, SI CONDICIONAN CAMBIOS DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”.

OBJETIVOS

Objetivo general: Determinar si los pacientes con baja actividad o remisión, dosis acumulada de glucocorticoide y presencia previa de fractura por fragilidad, son factores que se asocian a cambios en la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide.

Objetivos específicos:

- Determinar DAS28VSG (Nivel de actividad clínica de enfermedad en Artritis Reumatoide, mediante índice combinado con No. de articulaciones dolorosas, No. de articulaciones hinchadas, escala análoga visual del paciente y cuantificación de VSG con resultados posibles para fines del estudio de: <2.6 a >5.1) en los primeros 12 meses previos a la primera DMO.
- Determinar la proporción de pacientes que lograron baja actividad ó remisión de la enfermedad dentro de los primeros 3 meses de la primera DMO.
- Determinar la proporción de pacientes que lograron baja actividad ó remisión de la enfermedad dentro de los primeros 3 meses de la segunda DMO.
- Describir la dosis acumulada de glucocorticoide desde el diagnóstico de AR hasta el resultado de la segunda DMO.
- Describir la presencia de fracturas por fragilidad en el seguimiento de pacientes con AR.
- Realizar análisis de regresión para determinar asociación de estos factores previos con DMO.

Objetivos secundarios:

- Determinar el porcentaje de pacientes que recibieron mono, doble y triple terapia con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad.
- Elaborar comparación entre los resultados de la escala de predicción de fractura osteoporótica mayor o fractura de cadera a 10 años, mediante escala (FRAX México) obtenidos antes y después de las densitometrias óseas.

SUJETOS Y MÉTODOS

Lugar de Realización: Consulta externa de Reumatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Universo de estudio: Pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide valorados en consulta externa.

Criterios de selección:

Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y Liga Europea en contra del Reumatismo 2010.
- Registro de al menos 2 densitometrias óseas con intervalo de tiempo entre cada una de un mínimo de 48 meses.
- Registro de actividad de la enfermedad de artritis reumatoide mediante herramienta DAS28VSG al momento del diagnóstico de la enfermedad, 12 meses antes y en los primeros 3 meses posterior a la realización de la primera DMO y en los primeros 3 meses de la segunda densitometría ósea.
- Registro de baja actividad o remisión de la enfermedad mediante DAS28VSG.
- Registro y descripción de las siguientes comorbilidades, potencialmente modificadoras de la densidad mineral ósea: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal, hiper o hipotiroidismo, quimioterapia previa o actual, castración quirúrgica o farmacológica, menarca/menopáusia y uso de glucocorticoides.
- Registro de fracturas óseas por fragilidad.

Exclusión:



- Pacientes con prótesis de cadera, colocación de material protésico en columna lumbar o cirugía en el primer año de columna lumbar o de cadera al momento de la realización de cualquiera de las dos densitometrias óseas.
- Pacientes con resultados densitométricos de diferentes equipos de marca comercial.
- Pacientes quienes aparte de padecer artritis reumatoide padezcan de alguna otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo.
- Realización de las densitometrias óseas antes del diagnóstico de artritis reumatoide.
- Aquellos pacientes quienes no cumplieron los criterios de inclusión.
- Aquellos pacientes con diagnóstico de osteoartritis de columna o cadera que sobreestime resultado de la DMO.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable Dependiente:

- Densidad mineral ósea.

Variable Independiente:

- Remisión de AR.
- Baja actividad de AR.
- Dosis acumulada de glucocorticoide.
- Fracturas por fragilidad.

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Densidad mineral ósea	Mediante absorciometría dual de rayos X (densitometría ósea) Resultado reportado en desviaciones estandar mediante T-score de columna lumbar y cuello femoral o total de cadera. Normal: >-1. Osteopenia: -1 a -2.4. Osteoporosis: igual o menor a -2.5.	+1 hasta -5.	DS (desviaciones estandar)	Continua
Independiente				
Remisión de actividad de Artritis Reumatoide	Mediante resultado de DAS28VSG, igual o por debajo de 2.6 pts.	Si (1), No (0)	NA	Categórica

<p>Baja actividad de Artritis Reumatoide</p>	<p>Mediante resultado de DAS28VSG, mayor de 2.6 pts y debajo de 3.2</p>	<p>Si (1), No (0)</p>	<p>NA</p>	<p>Categórica</p>
<p>Dosis acumulada de glucocorticoide</p>	<p>Dosis de glucocorticoide, equivalente a dosis de prednisona en caso de uso de otro diferente a esta, calculada mediante miligramos (mg) por día por el número de días utilizada hasta el resultado de la segunda densitometría ósea dividida entre 1000 para conversión a gramos.</p>	<p>N/A</p>	<p>Gramos (gr)</p>	<p>Continua</p>
<p>Fractura por fragilidad</p>	<p>Pérdida de solución de continuidad de hueso cortical (documentado en radiografía convencional) con trauma de intensidad mínima (caída de propia altura) en sitios anatómicos como: muñeca, columna vertebral, cadera, humero, antebrazo y femur.</p>	<p>Si (1), No (0)</p>	<p>NA</p>	<p>Categórica</p>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tipo de muestreo: No probabilístico a conveniencia.

Cálculo del tamaño de la muestra: Para la búsqueda de factores de riesgo, se utilizará análisis de regresión logística para obtener un OR para cada variable del análisis, en base a ello, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante: número de pacientes por variable x no. de variables / prevalencia de osteoporosis en artritis reumatoide: 4 variables a estudiar, 10 a 20 pacientes por variable y prevalencia de osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide es en promedio de 38.9%.⁴ Se requieren entonces, entre 103 y 205 pacientes (10 o 20 pacientes x No. de variables a estudiar / prevalencia de OP en AR en decimales).⁴⁰

Análisis estadístico: Análisis descriptivo, con análisis de las variables mediante prueba de Shapiro-Wilk, las variables continuas se expresaran en medias, medianas, rangos intercuartiles y desviación estandar dependiendo de la distribución, mientras que las variables categóricas serán expresadas en porcentaje o proporción. Se hará análisis de regresión múltiple para determinar si los factores antes mencionados: Remisión ó Baja actividad de la enfermedad (por DAS28VSG), Dosis acumulada de glucocorticoide y fracturas previas por fragilidad se asociaron con modificación en los niveles en DMO. Valor de $p < 0.05$ se determinó como estadísticamente significativo.



PLAN DE TRABAJO

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años del servicio de Reumatología del Hospital central por parte de Residentes de la misma especialidad que tuvieron registro de diagnóstico documentado de Artritis Reumatoide y por lo menos 2 densitometrías óseas con tiempo de realización entre una y otra con mínimo de 24 meses, se realizó escala DAS28VSG al momento del diagnóstico de AR y en los primeros 3 meses de la primera y segunda DMO (en caso de no haber estado reportado). Se revisó también, para evitar riesgo de sesgo en los resultados densitométricos, que las 2 densitometrias reportadas hayan sido realizadas con el mismo equipo densitométrico.

Recursos humanos y materiales:

- Médicos residentes del servicio de Reumatología del Hospital Central de San Luis Potosi Dr. Ignacio Morones Prieto.
- Médicos adjuntos del servicio de Reumatología del Hospital Central de San Luis Potosi Dr. Ignacio Morones Prieto.
- Personal del servicio de archivo clínico del Hospital Central de San Luis Potosi Dr. Ignacio Morones Prieto.



ÉTICA

Este trabajo de investigación se realizó de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en conformidad con la declaración de Helsinki versión Fortaleza 2013, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y las regulaciones locales del país. El protocolo fue revisado en forma independiente y libre de conflicto de intereses por el comité de investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí. El riesgo que este estudio representó fue catalogado como mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud, título segundo, capítulo I artículo 17.

El estudio se realizó de acuerdo a lo considerado en la Ley General de Salud de México en cuyo título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV señala que: podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación y que se deberá contar con el consentimiento por escrito, una vez enterado de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud. Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

RESULTADOS

Incluimos a 104 pacientes con artritis reumatoide con 2 densitometrías óseas realizadas durante la evolución de la enfermedad, las cuáles fueron 102 mujeres (98.1%) y 2 hombres (1.9%), con edad media al ingreso de 62.5 años. Dentro de los antecedentes relevantes de los pacientes, quienes tuvieron antecedente materno de osteoporosis fueron el 6.7%, antecedente de artritis reumatoide en madre el 17.6% y con antecedente de fractura de cadera en madre en el 6.7%. Describiendo las características generales de los pacientes, tenemos que la media del índice de masa corporal fue de 27.6 kg/m², el 32.7% (34) de los pacientes tenían sobrepeso, el 32.7% (34 pacientes) tenían obesidad y el 1.9% (2 pacientes) tenían bajo peso al ingreso del estudio. Considerando algunos factores gineco-obstétricos relevantes, el 90.3% (94 pacientes) tenían menopausia al ingreso, con edad media al diagnóstico de 47.5 años; con antecedente de ooforectomía antes de los 42 años, el 10.6% (11 pacientes).

El 11.5% tenía antecedente de tabaquismo previo y el 4.8% con el hábito tabáquico actual y con antecedente de alcoholismo previo el 3.8% (4 pacientes) y ninguno con hábito actual de ingesta alcohólica. Tabla 1 y 2.

Comorbilidades: Describiendo las diferentes comorbilidades que potencialmente pudiesen repercutir en la salud ósea, el número de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica fue de 55 (52.9%), el 24% tuvo diabetes mellitus tipo 2 y el 20.2% tuvo ambas comorbilidades. Con antecedente de tiroidopatías, 14 pacientes (13.5%) con hipotiroidismo en tratamiento con sustitución hormonal y ninguno de los pacientes tuvo antecedente de diagnóstico de hipertiroidismo. El 1.9% con antecedente de cáncer sólido (pulmón y renal), ninguno en tratamiento actual con quimio o radioterapia. El antecedente de fractura por fragilidad fue positivo en 10 pacientes (9.61%) de los cuales, el sitio de fractura fue: 3 con fractura de Colles, 3 de tobillo, 2 de meseta tibial, 1 de antebrazo y 1 de fémur). Tabla 1.

Tabla 1: Características generales de los pacientes.

Variable	Resultado No.(%)
Mujeres	102 (98.1%)
Osteoporosis en madre	7 (6.7%)
Artritis reumatoide en madre	18 (17.3%)
Fractura por fragilidad en madre	7 (6.7%)
Tabaquismo previo	12 (11.5%)
Tabaquismo actual	5 (4.8%)
Diabetes Mellitus tipo 2	25 (24%)
Hipertensión arterial sistémica	55 (52.9%)
Hipotiroidismo	14 (13.5%)
Cáncer	2 (1.9%)
Oooforectomía antes de los 42 años	11 (10.6%)
Sobrepeso	34 (32.7%)
Obesidad	34 (32.7%)
índice de Masa Corporal <18.5	2 (1.9%)
Fractura por fragilidad previa	10 (9.61%)
Monoterapia con FARMEsc	25 (24%)
Terapia doble con FARMEsc	59 (56.7%)
Terapia triple con FARMEsc	20 (19.2%)
Metotrexato	73 (70.19%)
Sulfasalazina	66 (63.46%)
Antimaláricos	43 (41.34%)
Leflunomida	22 (21.15%)
Glucocorticoide	98 (94.3%)
Bifosfonatos	65 (62.5%)
Denosumab	2 (2%)
Omeprazol	104 (100%)
Vitamina D	104 (100%)
Delta CL	30 (28.8%)
Delta CF	27 (26%)

Delta CF = Diferencia de T score de las desviaciones estandar entre la primera y segunda densitometrías óseas en cuello femoral; Delta CL = Diferencia de T score de las desviaciones estandar entre la primera y segunda densitometrías óseas en columna lumbar; FARMEsc = Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (metotrexato, antimaláricos, sulfasalazina y leflunomida); No.(%) = Número de pacientes (porcentaje).

**Tabla 2: Características generales de los pacientes referentes a salud ósea. Media(SD);
Mediana(RI).**

Variable	Resultado	Variable	Resultado
Mujeres No.(%)	102 (98.1%)	* Resultado de FRAX para fractura de cadera sin 2da densitometría ósea media(SD)	4.2 (5.0)
* Edad (años) media(SD)	62.6 (10.1)	* Resultado de FRAX para fractura OP mayor con resultado de 2da densitometría ósea media(SD)	11.9 (9.1)
* Talla (mts) media(SD)	1.5 (0.1)	* Resultado de FRAX para fractura de cadera con resultado de 2da densitometría ósea media(SD)	4.4 (6.8)
* Peso (Kg) media(SD)	62.2 (3.7)	* Edad al Dx de AR (años) media(SD)	52.7 (11.9)
* IMC (kg/m²) media(SD)	27.6 (4.7)	* Evolución de AR (años) media(SD)	9.9 (6.4)
* Menarca (años) media(SD)	12.5 (1.3)	* DAS28 al Dx de AR media(SD)	5.0 (1.0)
* Menopausia (años) media(SD)	47.5 (4.9)	* DAS28 12 meses antes de la primera densitometría ósea media(SD)	4.0 (0.9)
* Edad a la primera DMO (años) media(SD)	57.5 (10.4)	* DAS28 en la primera densitometría ósea media(SD)	4.0 (1.0)
* T score de CL en primer DMO (SD) media(SD)	-1.9 (1.2)	* DAS28 en la segunda densitometría ósea media(SD)	4.1 (1.2)
* T score de CF en primer DMO (SD) media(SD)	-1.5 (1.2)	+ FR (U/ml) mediana(RI)	13.2 (44.4)
* Resultado de FRAX para fractura OP mayor sin 1er densitometría ósea media(SD)	8.5 (6.6)	+ Anti CCP (U/ml) mediana(RI)	0.6 (8.9)
* Resultado de FRAX para fractura de cadera sin 1er densitometría ósea media(SD)	2.9 (4.2)	* GC (gr) media(SD)	11.4 (9.7)
* Resultado de FRAX para fractura OP mayor con resultado de 1er densitometría ósea media(SD)	10.9 (12.7)	* Edad al Dx de OP (años) media(SD)	60.6 (10.6)
* Resultado de FRAX para fractura de cadera con resultado de 1er densitometría ósea media(SD)	4.7 (11.9)	* Edad inicio de antiresortivos (años) media(SD)	61.1 (10.3)

* Edad a la segunda densitometría ósea media(SD)	61.9 (10.2)	* Delta CL (SD) media(SD)	0.2 (0.7)
* T score de CL en la segunda DMO (SD) media(SD)	-2.1 (1.2)	* Delta CF (SD) media(SD)	0.1 (0.8)
* T score de CF en la segunda DMO (SD) media(SD)	-1.6 (1.1)		
* Resultado de FRAX para fractura OP mayor sin 2da densitometría ósea media(SD)	10.7 (7.3)		

* = Media (Desviación estandar); + = Mediana (Rango intercuartil); Anti CCP = Anticuerpos Anti péptido citrulinado; AR = Artritis Reumatoide; CL = Columna Lumbar; CF = Cuello femoral; Delta CF = Diferencia de T score en desviaciones estandar entre primera y segunda DMO en cuello femoral; Delta CL = Diferencia de T score en desviaciones estandar entre primera y segunda DMO en columna lumbar; DMO = Densitometría ósea; FR = Factor Reumatoide; Fx = Fractura; GC = Dosis acumulada de glucocorticoides equivalente a prednisona reportada en Gr.

Grado de actividad de la artritis reumatoide.

Los pacientes al ingreso del estudio tenían una media de edad al diagnóstico de artritis reumatoide de 57.7 años y con media del tiempo de evolución de la enfermedad de 9.9 años. El número de pacientes con positividad a factor reumatoide y/o anticuerpos anti-péptidos citrulinados fue de 35, de estos pacientes con serología positiva, el 65.7% fueron positivos a ambos anticuerpos, el 28.5% sólo fueron positivos a factor reumatoide y finalmente el 5.71% fueron sólo positivos a anticuerpos anti péptidos citrulinados.

Para describir y analizar la actividad de la enfermedad de artritis reumatoide, clasificamos a los pacientes en grados de actividad (remisión, leve, moderada y alta) definidos mediante DAS28VSG, obteniendo media de DAS28 al momento del diagnóstico de artritis reumatoide de 5.0, media de 4.0 en los 12 meses previos a la primera densitometría ósea, media de 4.0 en los primeros 3 meses de la primera densitometría ósea y media de 4.1 en los primeros 3 meses de la segunda densitometría ósea.

En cuanto al grado específico de actividad evaluado en los primeros 3 meses de realizada la primera densitometría ósea, tenemos que 11 pacientes se encontraban

en remisión, 16 pacientes con actividad leve, 66 pacientes con actividad moderada y 11 pacientes con alta actividad.

El grado de actividad evaluado en los primeros 3 meses de realizada la segunda densitometría ósea encontramos que 8 pacientes estaban en remisión, 15 pacientes con actividad leve, 62 pacientes con actividad moderada y 19 pacientes con alta actividad. Tabla 3.

Comparando los resultados del grado de actividad entre las 2 densitometrías óseas, vemos que hubo tendencia a mayor progresión a alta actividad de la enfermedad en un 7.69%. Gráfica 1.

En cuanto al tratamiento farmacológico dirigido al control de la artritis reumatoide, considerando este dato al momento de realizar la segunda densitometría ósea, el 100% de los pacientes estaban recibiendo por lo menos algún FARMEsc, del total de estos pacientes, el 24.0% estaban con monoterapia, el 56.7% con doble terapia y el 19.3% con triple terapia. En cuanto al tipo de FARMEsc indicado, [metotrexato](#) se utilizó en 73 pacientes, sulfasalazina en 66 pacientes, cloroquina o hidroxiclороquina en 43 pacientes y leflunomida en 22 pacientes. Solo 9 pacientes, tenían el antecedente de haber estado bajo tratamiento con FARME biológico o moléculas pequeñas 6 meses o más antes de entrar al estudio (6 anti TNF, 1 tocilizumab y 2 tofacitinib). Gráfica 2.

En cuanto al uso de glucocorticoides, 98 pacientes (94.3%) recibieron algún tipo de glucocorticoide siendo el de mayor uso prednisona, con una dosis promedio de 11.4 gr (SD 9.7 gr).

Densidad mineral ósea (DMO).

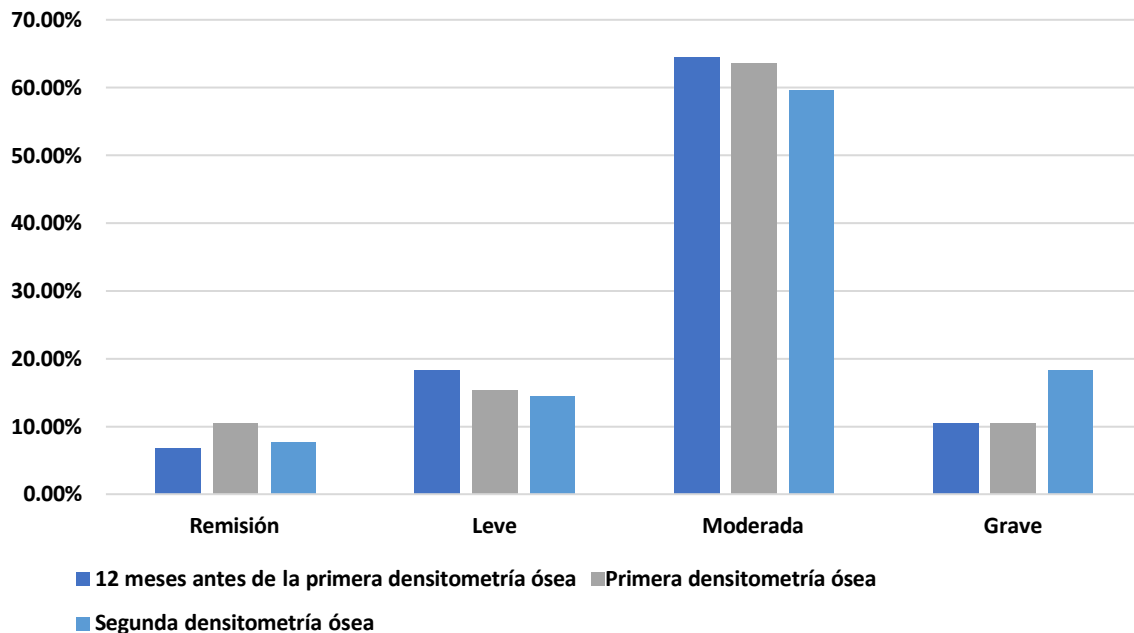
El promedio de edad al realizar la primera DMO fue de 57.5 años, con media de T-score en columna lumbar de -1.9 (DS \pm 1.2) y media en cuello femoral de -1.5 (DS \pm 1.2).

Tabla 3: Grado de Actividad de la enfermedad de artritis reumatoide mediante DAS28 *, durante la primera y segunda densitometría ósea y 12 meses antes de realizar la primera densitometría ósea.

Grado de actividad *	12 meses antes de la primera densitometría ósea	Primera densitometría ósea	Segunda densitometría ósea
Remisión No. (%)	7 (6.74%)	11 (10.57%)	8 (7.69%)
Leve No.(%)	19 (18.27%)	16 (15.39%)	15 (14.43%)
Moderada No. (%)	67 (64.42%)	66 (63.47%)	62 (59.62%)
Alta No.(%)	11 (10.57%)	11 (10.57%)	19 (18.26%)

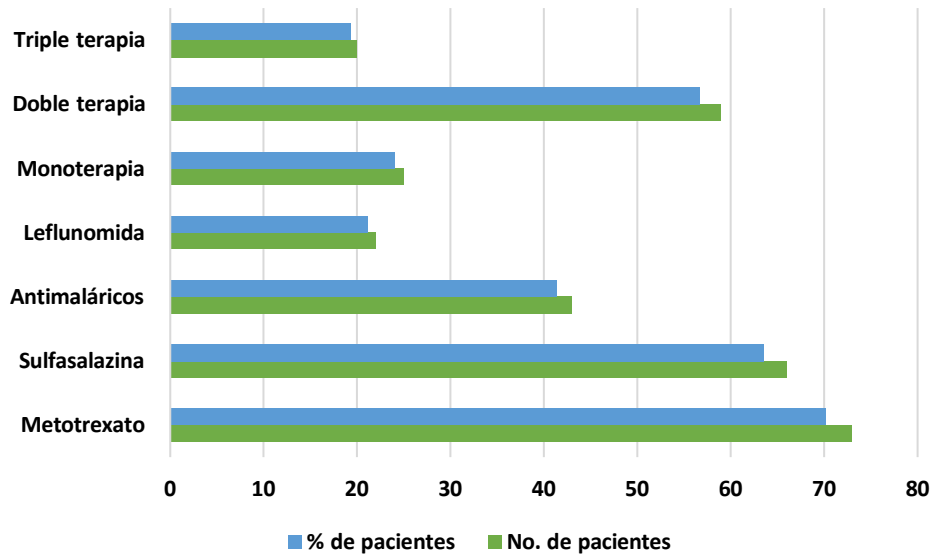
* = Actividad de la enfermedad de artritis reumatoide por DAS28 considerando VSG (Volumen de sedimentación globular); Remisión: <2.6, Leve: 2.6 a 3.2, Moderada: 3.2 a 5.1, Alta: >5.1; No.(%) = Número de pacientes (porcentaje).

Gráfica 1: Grado de actividad de la enfermedad de artritis reumatoide en las diferentes densitometrías óseas



Comparando el grado de actividad de la enfermedad en el tiempo en el que se realizaron las densitometrías óseas, vemos que el porcentaje de pacientes con actividad grave aumentó al momento de realizar la segunda densitometría ósea en 7.69%.

Gráfica 2: Tratamiento de artritis reumatoide al momento de la segunda densitometría ósea



El tratamiento con FARMEsc fue principalmente basado en doble terapia combinada, seguido de monoterapia y triple terapia combinada. Los FARMEsc más empleados fueron metotrexato en más del 70% de los pacientes y el uso de sulfasalazina en el 63%.

Con los resultados obtenidos, 12.5% tuvieron diagnóstico de DMO normal, 49% diagnóstico de osteopenia y 38.5% diagnóstico de osteoporosis. Tabla 4.

Realizando el cálculo del riesgo de fractura a 10 años, mediante FRAX, sin considerar el resultado de T score de cuello femoral, obtuvimos una media de 8.5% (DS 6.6%) para fractura osteoporótica mayor y de 2.9% (DS 4.2%) para fractura de cadera. Considerando el resultado de T score de cuello femoral, tenemos que, la media para fractura osteoporótica mayor fue de 10.9% (DS 12.7%) y la media para fractura de cadera fue de 4.7% (DS 11.9%). Tabla 2.

El promedio de edad al realizar la segunda DMO fue de 61.9 años, con media de T-score en columna lumbar de -2.1 (DS \pm 1.2) y media en cuello femoral de -1.6 (DS \pm 1.1).

Con los resultados de la segunda DMO, el diagnóstico de DMO normal se realizó en 6 pacientes (5.8%), osteopenia en 46 pacientes (44.2%) y osteoporosis en 52 pacientes (50%).

Los resultados del riesgo de fractura a 10 años por FRAX, al momento de la segunda densitometría ósea sin considerar el T score de cuello femoral, obtuvimos media de 10.7% (DS 7.3%) para fractura osteoporótica mayor y media de 4.2% (DS 5.0%) para riesgo de fractura de cadera, al considerar el resultado de T score de cuello femoral: media de 11.9% (DS 9.1%) para fractura osteoporótica mayor y media de 4.4% (6.8%) para fractura de cadera. Tabla 2.

Respecto al tratamiento con antiresortivos ú osteoformadores, dato obtenido posterior a resultado de la segunda densitometría ósea, el 62.5% (65 pacientes) recibió algún tipo de bifosfonato, de los cuales, zoledronato se utilizó en 45 pacientes, risedronato en 14 pacientes, alendronato en 5 pacientes e ibandronato en 1 paciente. Con uso de denosumab el 37.5% (39 pacientes). Todos los pacientes recibían vitamina D.

Modificación del T score comparando las 2 densitometrías óseas: Modificación o cambio (Delta) de los resultados en T score de columna lumbar fue de -0.2, con DS de ± 0.7 en 30 pacientes (28.8%) y en cuello femoral de -0.1 con DS ± 0.8 en 27 pacientes (26%). Tabla 5.

Tabla 4: Diagnóstico densitométrico al obtener el resultado de T score de columna lumbar y cuello femoral en la primera y segunda DMO.

	Primera DMO	Segunda DMO
Normal No.(%)	13 (12.5%)	6 (5.8%)
Osteopenia No.(%)	51 (49%)	46 (44.2%)
Osteoporosis No.(%)	40 (38.5%)	52 (50%)

DMO = Densitometría ósea; No.(%) = Número de pacientes (porcentaje).

Tabla 5: Resultados de T score en columna lumbar y cuello femoral en ambas densitometrías óseas y diferencia al realizar su comparación (delta).

	Primera DMO	Segunda DMO	+ Delta
* Edad años (media)	57.5	61.9	NA
* CL (SD)	-1.9 (± 1.2)	-2.1 (± 1.2)	-0.2
* CF (SD)	-1.5 (± 1.2)	-1.6 (± 1.1)	-0.1

* = Media (SD); DMO = Densidad mineral ósea; + = Diferencia o cambio entre ambas densitometrías óseas; NA = No Aplica.

Análisis de regresión logística: Al realizar el análisis de regresión logística multivariado, para asociar el cambio de la densidad mineral ósea (delta) entre las dos densitometrías óseas realizadas, encontramos que, en el modelo original, ninguna de las variables presentó significancia estadística para el cambio de la densidad mineral ósea, sólo tendencia en el grado de actividad de la enfermedad en cuanto a la disminución de la densidad mineral ósea en cuello femoral. (Tabla 6 y Gráfica 3).

Al realizar un ajuste en el análisis multivariado, considerando solo la actividad de la enfermedad en remisión y dosis acumulada de glucocorticoide para el delta en cuello femoral, la dosis acumulada de glucocorticoide presentó significancia estadística, con $p=0.023$, OR 0.98 (IC 95%, 0.96-0.99), es decir, que, a menor dosis acumulada en gramos de glucocorticoide, es menor la disminución de la densidad mineral ósea específicamente en cuello femoral, con -0.018 por cada gramo de Gc empleado. (Tabla 7 y Gráfica 4).

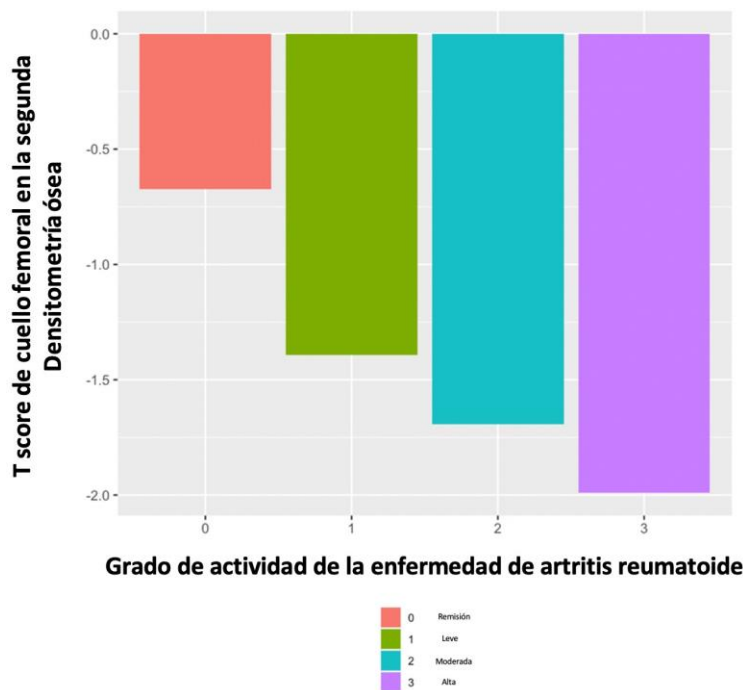
Tabla 6: Análisis de regresión multivariado en el delta de columna lumbar y cuello femoral por DMO.

	Grado de actividad	OR (IC)	p
Actividad de la enfermedad de AR En la primer DMO	Remisión	1.75 (0.88 – 3.50)	0.62
	Leve	2.3 (0.02 – 5.10)	0.30
	Moderada	2.44 (0.67 – 8.88)	0.30
Actividad de la enfermedad de AR En la segunda	Remisión	1.52 (0.76 – 3.05)	0.69
	Leve	1.42 (0.78 – 2.59)	0.55

DMO	Moderada	1.91 (0.95 – 3.82)	0.15
Dosis acumulada de GC		0.98 (0.96 – 0.99)	0.12
Fx por fragilidad		0.94 (0.56 – 1.59)	0.22

DMO = Densidad Mineral ósea; Fx = Fractura; GC = Glucocorticoide; IC = Intervalo de confianza 95%; OR = Odds Ratio.

Gráfica 3: Relación entre actividad de la enfermedad y 2da DMO en cuello femoral



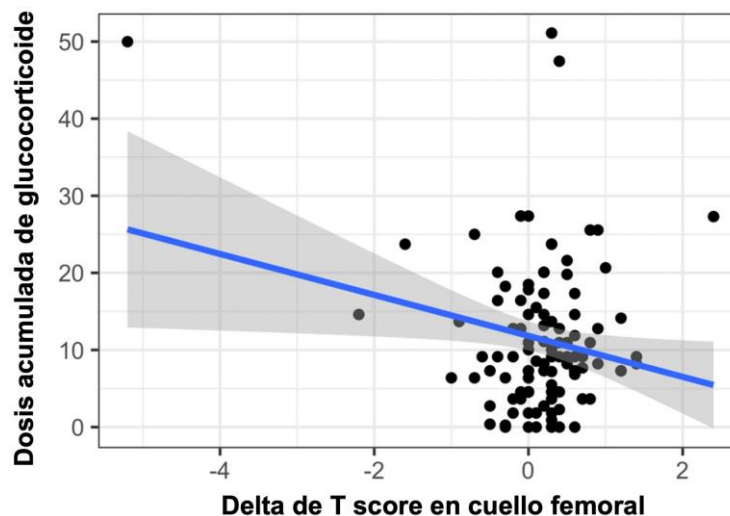
Relacion proporcional entre mayor actividad de la enfermedad con pérdida de la masa ósea al momento de la segunda DMO (Densitometría ósea) en cuello femoral, aunque sin significancia estadística. Resalta que los pacientes con alta actividad de la enfermedad comparado con pacientes con actividad en remisión tuvieron mas del doble de pérdida de masa ósea.

Tabla 7: Análisis de regresión multivariado limitado a remisión de la actividad de la enfermedad y dosis acumulada de GC en el delta de columna lumbar y cuello femoral por DMO.

	Variable	OR (IC)	p
Columna Lumbar	Actividad en Remisión	1.10 (0.89 – 1.37)	0.098
	Dosis acumulada de GC	1.01 (0.99 – 1.02)	0.053
Cuello Femoral	Actividad en Remisión	1.13 (0.97 – 1.32)	0.098
	Dosis acumulada de GC	0.98 (0.96 – 0.99)	0.023*

DMO = Densidad Mineral ósea; IC = Intervalo de confianza 95%; OR = Odds Ratio; * Valor con significancia estadística p= <0.05.

Gráfica 4: Relación entre modificación de la densidad mineral ósea en cuello femoral con la dosis de GC



Se observa como existe correlacion entre dosis crecientes de GC con menor DMO. GC = Glucocorticoide; DMO = Densidad mineral ósea.

Comparación entre pacientes con y sin osteoporosis (OP): Comparamos diferentes variables clínicas entre los pacientes con el diagnóstico de OP con los pacientes sin este diagnóstico, y destacamos con significancia estadística, que aquellos pacientes quienes tuvieron diagnóstico de OP, tenían mayor frecuencia de antecedente de fractura por fragilidad ($p=0.05$), y tanto mayor riesgo de fractura osteoporótica mayor como de fractura de cadera en la primera y segunda densitometrías óseas ($p= <0.0001$). Otras variables como hipotiroidismo se presentaron con mayor proporción en pacientes sin OP ($p= 0.0096$). No se obtuvo significancia estadística comparando los antecedentes maternos de artritis reumatoide, fractura de cadera, ó comorbilidades como tabaquismo, alcoholismo, DM2, HAS, etc, así como tampoco el uso de doble o triple terapia con FARMEsc. Tabla 8.

Tabla 8: Comparación de las características clínicas y de los riesgos de fractura por FRAX entre pacientes con y sin diagnóstico de Osteoporosis con el resultado de la segunda DMO.

	Con OP (52 pacientes)	Sin OP (52 pacientes)	p
--	--------------------------	--------------------------	---

OP en madre No.(%)	3 (5.7%)	4 (7.6%)	1.21
AR en madre No.(%)	7 (13.4%)	11 (21.1%)	0.96
Fx por fragilidad en madre No.(%)	3 (5.7%)	4 (7.6%)	1.21
Tabaquismo previo No.(%)	5 (9.6%)	7 (13.4%)	1.16
Tabaquismo actual No.(%)	3 (5.7%)	2 (3.8%)	2.49
Alcoholismo previo No.(%)	1 (1.9%)	3 (5.7%)	0.52
Diabetes mellitus No.(%)	8 (15.3%)	17 (32.6%)	0.44
Hipertensión Arterial Sistémica No.(%)	19 (36.5%)	36 (69.2%)	0.38
Hipotiroidismo No.(%)	1 (1.9%)	13 (25%)	0.0096*
Cáncer No.(%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0.52
Ooforectomía antes de los 42 años No.(%)	3 (5.7%)	8 (15.3%)	0.57
Sobrepeso No.(%)	14 (26.9%)	20 (38.4%)	0.69
Obesidad No.(%)	10 (19.2%)	24 (46.1%)	0.18
IMC <18.5 No.(%)	0 (0%)	2 (40%)	0.41
Fx por fragilidad previa No.(%)	8 (15.3%)	4 (7.6%)	0.05*
Riesgo de >20% de Fx osteoporótica mayor sin considerar primer DMO No.(%)	4 (7.6%)	3 (5.7%)	0.34
Riesgo de >3% de Fx de cadera sin considerar primer DMO No.(%)	13 (25%)	15 (28.8%)	0.35
Riesgo de >20% de Fx osteoporótica mayor considerando primer DMO No.(%)	13 (25%)	1 (1.9%)	<0.0001*
Riesgo de >3% de Fx de cadera considerando primer DMO No.(%)	22 (42.3%)	6 (11.5%)	<0.0001*
Riesgo de >20% de Fx osteoporótica mayor sin considerar segunda DMO No.(%)	8 (15.3%)	5 (9.6%)	0.077
Riesgo de >3% de Fx cadera sin considerar segunda DMO No.(%)	19 (36.5%)	20 (38.4%)	0.12
Riesgo de >20% de Fx osteoporótica mayor considerando segunda DMO No.(%)	11 (21.1%)	3 (5.7%)	0.001*
Riesgo de >3% de Fx cadera considerando segunda DMO No.(%)	32 (61.5%)	14 (26.9%)	<0.0001*
Terapia doble con FARMEsc No.(%)	21 (40.3%)	38 (73.0%)	0.49
Terapia triple con FARMEsc No.(%)	8 (15.3%)	12 (23.0%)	0.874
Denosumab No.(%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	1.0

AR = Artritis Reumatoide; DMO = Densitometría ósea; FARMEsc = Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (metotrexato, antimaláricos, sulfasalazina y leflunomida); Fx = Fractura; IMC = Índice de masa corporal; No.(%) = Número de pacientes (porcentaje); OP = Osteoporosis; Tx: Tratamiento; * = p con significancia estadística menor ó igual a 0.05.

Resultados comparativos clínicamente relevantes para riesgo de fractura usando herramienta Frax Score: Los resultados clínicamente relevantes, definidos como, riesgo \geq al 20% para fractura osteoporótica mayor o \geq al 3% para fractura de cadera. Al momento de haber obtenido la primera densitometría ósea, sin considerar el resultado de T score, 7 pacientes (6.9%) y 28 pacientes (27.5%), tenían riesgo clínicamente relevante para fractura osteoporótica mayor y para fractura de cadera, respectivamente. Considerando el resultado de T score, el 27.5% (14 pacientes) y el 27.5% (28 pacientes), tuvieron riesgo clínico relevante para fractura osteoporótica mayor y para fractura de cadera, respectivamente.

Al momento de realizada la segunda densitometría ósea y sin considerar el resultado de T score, 13 pacientes (12.7%) y 39 pacientes (38.2%) presentaron riesgo clínicamente relevante para fractura osteoporótica mayor y para fractura de cadera, respectivamente. Considerando el resultado de T score, 14 pacientes (13.7%) y 46 pacientes (45.1%) presentaron riesgo clínicamente relevante de fractura osteoporótica mayor y de cuello femoral, respectivamente. (Tabla 9).

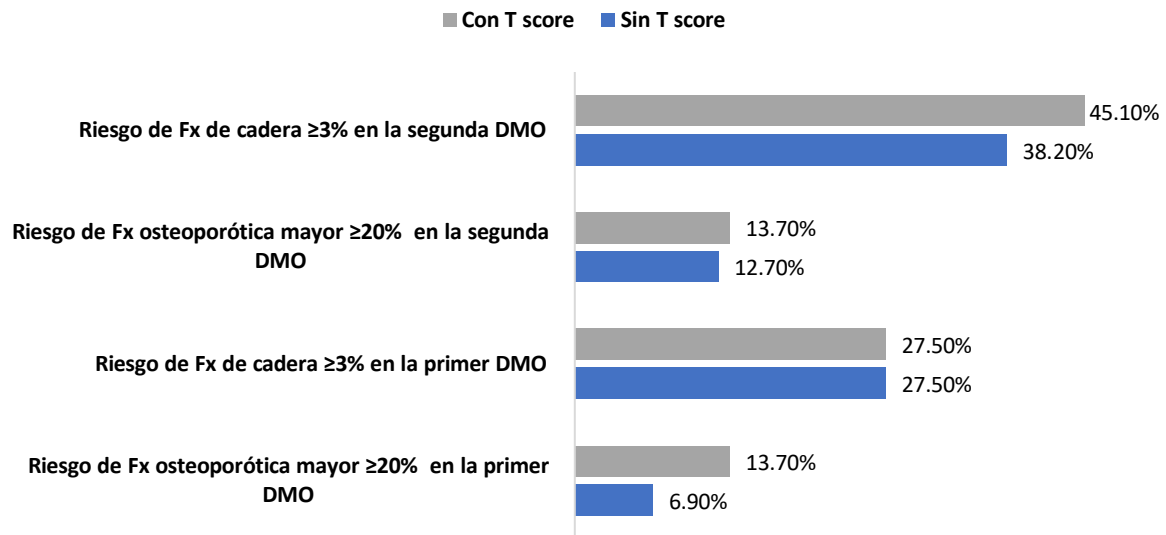
El riesgo clínicamente relevante de fractura fue similar considerando los resultados con y sin T score, para fractura osteoporótica mayor en la segunda DMO y para el riesgo de fractura de cadera en la primera DMO. Para el riesgo de fractura osteoporótica mayor en la primera DMO, hubo diferencia del 6.8%, comparando los resultados con y sin T score y para el riesgo de fractura de cadera en la segunda DMO, hubo una diferencia del 6.9%, comparando los resultados con y sin T score. (Gráfica 5).

Tabla 9: Resultados del riesgo de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera clínicamente relevantes *, comparandolos con y sin el resultado de T score de cuello femoral.

		Frax score	Sin T score	Con T score
Primera Densitometría ósea	Fx Osteoporótica mayor $\geq 20\%$ No.(%)		7 (6.9%)	14 (13.7%)
	Fx de cadera $\geq 3\%$ No.(%)		28 (27.5%)	28 (27.5%)
Segunda Densitometría ósea	Fx Osteoporótica mayor $\geq 20\%$ No (%)		13 (12.7%)	14 (13.7%)
	Fx de cadera $\geq 3\%$ No.(%)		39 (38.2%)	46 (45.1%)

* = Por la organización mundial de la salud, se define clínicamente relevante el resultado de FRAX, cuando este es igual o mayor al 20% para fractura osteoporótica mayor ó igual o mayor al 3% para fractura de cadera; Fx: Fractura.

Gráfica 5: Riesgo de fractura comparando los resultados de FRAX con y sin T score de cuello femoral, en la primera y segunda densitometrías óseas



DMO = Densitometría ósea

DISCUSIÓN

Encontramos que la mayor proporción de pacientes estudiados fueron mujeres en mas del 98%, con edad promedio al diagnóstico de artritis reumatoide de 55 años y con tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 9.9 años.

Es interesante resaltar, que se ha asociado a riesgo de osteoporosis, el tiempo de evolución de la enfermedad de la artritis reumatoide (a mayor tiempo mayor es el riesgo), pero no así, el tipo de FARMEsc instaurado para el tratamiento de la misma, sin embargo, estos resultados han sido arrojados al comparar grupos de pacientes con artritis reumatoide con diferente tiempo de evolución de la enfermedad, y no en un mismo grupo con seguimiento a base de densitometrías óseas subsecuentes, como es el caso de nuestro estudio. En el que independientemente del grado de actividad de la enfermedad en el que se encuentre el paciente y con tratamiento farmacológico vigente, no es un factor de progresión a pérdida de masa ósea vista por densitometría ósea.

Sinigaglia y cols.⁴¹ en estudio multicéntrico de más de 900 pacientes con artritis reumatoide y progresion de la pérdida de masa ósea, los pacientes que presentaron una mayor duracion de la enfermedad y un mayor grado de discapacidad funcional mediante "HAQ", repercutieron significativamente en pérdida de masa ósea ($p=0.0001$), pero sin correlación con el grado de actividad de la enfermedad. Rexhepi y cols,⁴² en estudio retrospectivo, compararon el grado de actividad y uso de metotrexato o sulfazalasin para el control de la enfermedad y no obtuvieron correlación significativa entre el grado de actividad o tipo de fármaco empleado con modificación en la densidad mineral ósea a 1 año de seguimiento, similar tambien a lo publicado por Buckley y cols con seguimiento medio a 3 años y por otros autores.⁴³⁻⁵⁰ similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Hipotéticamente, ello se puede deber al efecto antiinflamatorio sistémico a nivel celular y de citocinas como $TNF\alpha$, IL1, IL6, RANK-L, etc., (uno de los mecanismos

fisiopatogénicos de pérdida de masa ósea) que pueden alcanzar el uso continuo de FARMEsc, a pesar de que clínicamente persista con actividad mediante la escala DAS28. Considerando entonces que el proceso inflamatorio sistémico pueda ser atenuado en mayor proporción comparado a la inflamación articular. Otra característica importante a considerar en cuanto a posible sesgo en la interpretación de los resultados, es que, poco más de la tercera parte de nuestros pacientes estudiados eran seropositivos, lo que comparativamente con otros estudios, en donde más del 95% son seropositivos, pueda ser difícil la interpretación de que la actividad de la enfermedad dada por la presencia de los anticuerpos, no repercute en la densidad mineral ósea, ya que se ha descrito en la literatura el papel patogénico de los anticuerpos de la artritis reumatoide en osteoporosis, como ejemplo: Anti CCP con la activación de RANKL e inhibición de osteoprotegerina.

Probablemente el antecedente de fractura por fragilidad no presentó progresión deletérea en la densidad mineral ósea debido al número reducido de pacientes estudiados con esta característica. Diversos estudios han descrito la existencia de riesgo de esta variable como factor de riesgo para osteoporosis y fractura¹⁶, en los que se investigaron a centenares de pacientes, sin embargo, es el primer estudio en asociar estas variables en la modificación de la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide comparando 2 densitometrías óseas durante la evolución de la enfermedad. Por lo que resulta de interés continuar investigando estos datos.

Uno de las variables asociadas con pérdida de masa ósea en nuestro estudio fue la dosis acumulada de glucocorticoide, lo cual ya se ha reproducido en múltiples estudios.⁵³⁻⁶⁰ además, de obtener una cifra de riesgo de pérdida en la densidad mineral ósea por cada gramo de prednisona que se agregue al tratamiento. Sin embargo, en otros ensayos, como en el estudio COBRA con artritis reumatoide temprana, los glucocorticoides parecen tener un efecto dual con respecto a la masa ósea y aparición de fracturas en el que después del tratamiento con terapia

combinada con prednisolona a dosis altas (60 mg/día), metotrexato y sulfasalazina o monoterapia con sulfasalazina, la aparición de pérdida ósea y fracturas clínicas ó radiográficas fue similar en ambos grupos.^{57,58} Demostrando que la masa ósea que reduce el efecto de los glucocorticoides puede ser contrarrestada por sus efectos antiinflamatorios sobre el hueso en pacientes con artritis reumatoide activa. Otros estudios han descrito que el uso de glucocorticoides no tiene el efecto detrimental en los valores de la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide por mecanismos fisiopatogénicos ya anteriormente comentados.^{61,62}

Encontramos también que al comparar las características clínicas de los pacientes con y sin osteoporosis, el antecedente de hipotiroidismo se asoció con menor proporción de osteoporosis, y esto es, hipotéticamente debido, a la asociación con mayor peso e IMC, además de que se ha reportado disminución de la formación ósea que suele exceder a la disminución de la resorción osteoclástica, implicando una mayor duración del ciclo de remodelado óseo, con incremento del periodo secundario de mineralización, confirmados por histomorfometría. En general, en pacientes con hipotiroidismo, se ha descrito la existencia de valores densitométricos normales. Sin embargo, si se asocian a un incremento de 2 a 3 veces en la frecuencia de fracturas.^{65,66}

Dentro del objetivo secundario planteado, encontramos aspectos interesantes, como el riesgo de fractura a 10 años mediante herramienta FRAX score ajustado a población mexicana.^{67,68} comparando las escalas con y sin el T score de cuello femoral, los resultados fueron similares, con diferencias pequeñas, las más altas del 6.9% en el caso de fractura de cadera en la segunda densitometría ósea y del 6.5% en el caso de fractura osteoporótica mayor en la primera densitometría ósea. Validando pues que la escala FRAX en población mexicana, si presenta adecuada correlación con los resultados considerando o no el dato densitométrico.⁶⁹⁻⁷³

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se describieron, algunos datos clínicos de relevancia para modificación en la densidad mineral ósea, y que pueden fungir como sesgo en los resultados, como el tiempo específico de inicio del tratamiento antirresortivo u osteoformador, es decir, si fue instaurado al momento de la primera densitometría ósea o incluso antes, como pudiese ser el caso en algunas de las pacientes quienes tuvieron castración quirúrgica antes de los 42 años o en quienes al obtener el resultado de la primera densitometría ósea, el riesgo de fractura clínicamente relevante estuvo presente sin diagnóstico de osteoporosis.

Otra limitación fue que no se realizó análisis de regresión ajustado a comorbilidades con potencial efecto negativo en la densidad mineral ósea, como los antecedentes maternos de artritis reumatoide, osteoporosis y fractura por fragilidad, otros como hipotiroidismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo, etc., o que no se consideraron otras variables como sedentarismo, u otras debido a la dificultad local para la realización rutinaria de niveles de vitamina D.⁷⁵⁻⁸⁰

Otro factor limitante, que pudiese ser relacionado al grado de actividad de la enfermedad, pero no estrechamente ligado, que no consideramos, fue el de la discapacidad funcional, mediante cuestionarios como el “HAQ” para riesgo de osteoporosis y fracturas. Ya que se ha descrito que a mayor discapacidad y progresión a inmovilidad, aumenta la pérdida de masa ósea. Y esto secundario fisiopatológicamente a hipotrofia musculotendinosa, ocasionada por citocinas como $TNF\alpha$, radicales libres y trastornos en los canales de Ca.^{51,52}

Se ha reportado una incidencia de hasta el 46% de fracturas osteoporóticas mayores en pacientes con artritis reumatoide, y de estas, el 50% se reporta en columna vertebral.^{63,64} En nuestro estudio, no evaluamos el antecedente de fractura vertebral sesgando los resultados en cuanto a modificación de la densidad mineral ósea, ya que se ha descrito la presencia de fracturas vertebrales con progresión en la pérdida de masa ósea.



CONCLUSIÓN

El factor asociado a pérdida en la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide comparando los resultados de 2 densitometrías óseas a diferente tiempo de evolución de la enfermedad, fue la dosis acumulada de glucocorticoide. Sin demostrar cambios de la densitometría asociados con el grado de actividad de la enfermedad, particularmente remisión y baja actividad, así como tampoco el antecedente de fractura por fragilidad.

La herramienta Frax score México, es útil para establecer el riesgo de fractura a 10 años, y tiene similar porcentaje de correlación entre los resultados considerando o no el t score de cuello femoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(13):1360–72.
2. Xr E, Electric G, Ca C, Fracture YR, Arthritis R, With without A, et al. Scientific Abstracts 1198 Saturday, 06 June 2020. 2007;2–3.
3. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ, et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):289–96.
4. Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med.* 2012;3(3):447–50.
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Seminar Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;376:2023–38.
6. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(2 SUPPL.).
7. Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: Diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res.* 2000;2(1):33–7.
8. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology.* 2002;41(9):1047–51.
9. Gonzalez A V, Coulombe J, Ernst P. SC. 2017.
10. Lee JH, Suh YS, Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kwok SK, et al. The risk of osteoporotic fractures according to the FRAX model in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2014;29(8):1082–9.

11. McCloskey E V., Harvey NC, Johansson H, Kanis JA. FRAX updates 2016. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):433–41.
12. Bultink IEM, Vis M, Van Der Horst-Bruinsma IE, Lems WF. Inflammatory rheumatic disorders and bone. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(3):224–30.
13. Arain SR ehma., Riaz A, Nazir L, Umer TP ervee., Rasool T. Low Bone Mineral Density Among Patients With Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2016;28(1):175–8.
14. Park JH, Park EK, Koo DW, Lee S, Lee SH, Kim GT, et al. Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):1–9.
15. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104–12.
16. Oelzner P, Schwabe A, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Wolf G, et al. Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(11):1143–50.
17. Gough AKS, Emery P, Holder RL, Lilley J, Eyre S. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344(8914):23–7.
18. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(4):405–11.
19. Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. *Bone.* 2017;103:10215.
20. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):1–7.
21. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from

394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522–30.

22. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(10):1759–66.

23. Hu Z, Xu S, Lin H, Ni W, Yang Q, Qi J, et al. Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):1–12.

24. Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of bone loss in inflammatory rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2019;10(APR):1–9.

25. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):854–60.

26. Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, Arishima Y, Tominaga H, Ishidou Y, et al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskelet Disord [Internet]*. 2015;16(1):4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0732-x>.

27. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, Rombouts Y, Frühbeißer S, Amara K, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat Commun.* 2015;6.

28. Dimitroulas T, Nikas SN, Trontzas P, Kitas GD. Biologic therapies and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):958–66.

29. Wen L, Kang JH, Yim YR, Lee JW, Lee KE, Park DJ, et al. Risk factors for treatment failure in osteoporotic patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):194–9.

30. Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Med (United States)*. 2018;97(24).

31. Tawaratsumida H, Setoguchi T, Arishima Y, Ohtsubo H, Akimoto M, Ishidou Y, et al. Risk factors for bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):1–5.
32. Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: A general population perspective. *Arthritis Care Res*. 2013;65(2):294–8.
33. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880.
34. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019;79(10):1065–87.
35. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez MA, et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *Epidemiology of musculoskeletal disorders*. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):4–13.
36. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2547–56.
37. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521–37.
38. Cantley MD, Smith MD, Haynes DR. Pathogenic bone loss in rheumatoid arthritis: Mechanisms and therapeutic approaches. *Int J Clin Rheumatol*. 2009;4(5):561–82.
39. Zhang X, Dai Z, Lau E. Prevalence of bone mineral density loss and potential risk factors for osteopenia and osteoporosis in rheumatic patients in China: logistic regression and random forest analysis. *Ann Transl Med* 2020;8(5):226.
40. F. Y. Hsieh, Sample size tables for logistic regression, *statistics in medicine*, 1989 (8),795-802.

41. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Vol. 27, *Journal of Rheumatology*. 2000. p. 2582–9.
42. Rexhepi S, Rexhepi M, Sahatçiu-Meka V, Mahmutaj V, Boshnjaku S. The Impact of Low-Dose Disease-modifying Anti-rheumatics Drugs (DMARDs) on Bone Mineral Density of Premenopausal Women in Early Rheumatoid Arthritis. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2016;70(2):101–3.
43. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. Vol. 24, *Journal of Rheumatology*. 1997. p. 1489–94.
44. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, 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(7):1305–1309.
45. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, et al. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(7):741–749.
46. Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, et al. Effects of long-term administration of methotrexate on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 1999;64(2):100–101.
47. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, et al. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18 (3):327–331.
48. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA, et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol*. 2001;28 (11):2395–2399.
49. Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer*. 1970;25(3):580–585.
50. Kwon OC, Oh JS, Hong S, et al. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):813–819.

51. Stavropoulos-Kalinoglou A. Muscle wasting in rheumatoid arthritis: The role of oxidative stress. *World J Rheumatol.* 2014;4(3):44.
52. Yamada T, Steinz MM, Kenne E, Lanner JT. Muscle Weakness in Rheumatoid Arthritis: The Role of Ca²⁺ and Free Radical Signaling. *EBioMedicine.* 2017;23:12–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.07.023>.
53. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
54. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48 (7):1771–1774.
55. Dirven L, Guler-Yuksel M, de Beus WM, et al. Changes in hand bone mineral density and the association with the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: bone mineral density measurements in a multicenter randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(12):1691–1699.
56. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current treatments and new developments in the management of glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs.* 2019;79(10):1065–1087.
57. Van Tuyl LH, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):807–812.
58. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350(9074):309–318.
59. Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Di.* 2020. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216655.

60. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(12):1383–1389.
- 61.- van Staa, T.P.; Geusens, P.; Bijlsma, J.W.J.; Leufkens, H.G.M.; Cooper, C. Clinical Assessment of the Long-Term Risk of Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. **2006**, *54*, 3104–3112.
- 62.- Ghazi, M.; Kolta, S.; Briot, K.; Fechtenbaum, J.; Paternotte, S.; Roux, C. Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: Revisiting the Role of Glucocorticoids. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* **2012**, *23*, 581–587.
63. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone Loss, Osteoporosis, and Fractures in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Clin Med*. 2020;9(10):3361.
64. Tawaratsumida H, Setoguchi T, Arishima Y, Ohtsubo H, Akimoto M, Ishidou Y, et al. Risk factors for bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *BMC Res Notes* [Internet]. 2017;10(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3086-7>.
65. Tuchendler D, Bolanowski M. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2013;64:40-4.
66. Carranza H, Iglesias G, Dom DM. H. tiroideas, TSH, Ca. tiroides, y huesos en mujeres pre y postmenopáusicas. Madrid 2017. *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2017;9(2):89–101.
67. Phuan-udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2603–10.
68. Cheng, C.K.; McDonald-Blumer, H.; Boire, G.; Pope, J.E.; Haraoui, B.; Hitchon, C.A.; Thorne, C.; Sun, Y.; Bykerk, V.P. Care Gap in Patients with Early Inflammatory Arthritis with a High Fracture Risk Identified Using FRAX. *J. Rheumatol*. **2010**, *37*, 2221–2225.



69. Mohammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, Coughlan RJ, Carey JJ (2014) The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 53:821–827.
70. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T et al (2004) Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 63:177–182.
71. Furuya T, Hosoi T, Saito S, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H (2011) Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 30:1105–1111. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1748-8>.
72. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y (2017) Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 96:e6677. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006677>.
73. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O et al (2017) AB0216 Effects of anti-citrullinated protein antibodies on systemic bone mass in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 76:1124.
74. Raterman HG, Bultink IE, Lems WF. Osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: an update in epidemiology, pathogenesis, and fracture prevention. *Expert OpinPharmacother*.2020;00(00):1–13. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1787381>.
75. Bragazzi NL, Watad A, Neumann SG, Simon M, Brown SB, Abu Much A, et al. Vitamin D and rheumatoid arthritis: An ongoing mystery. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):378–88.
76. Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M. Role of Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:155–68.
77. Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP (2014) Osteoporosis in rheumatoid arthritis: role of the vitamin D/ parathyroid hormone system. *Rev Bras Reumatol* 55:256–263.



78. Ranganathan P (2009) Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis – role of vitamin D receptor poly- morphisms. *Rheumatology* 48:342–343.
79. Rass P, Pákozdi A, Lakatos P, Zilahi E, Sipka S, Szegedi G et al (2006) Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int* 26:964–971.
80. Smith SJ, Hayes ME, Selby PL, Mawer EB (1999) Autocrine control of vitamin D metabolism in synovial cells from arthritic patients. *Ann Rheum Dis* 58:372–378.

