

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“VALORACION DE LA INFLUENCIA
DE DIVERSOS FACTORES DE RIESGO
DE OSTEOPOROSIS, EN MUJERES CON
ARTRITIS REUMATOIDE, TRATADAS CON
GLUCOCORTICOIDES.”**

TESIS DOCTORAL

Elaboración: ROCÍO PEDRERO FERRERAS.

Director: JAVIER DEL PINO MONTES.

Salamanca. 2011.

Don Javier del Pino Montes, Profesor titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, Jefe de Servicio de Reumatología del hospital Universitario de Salamanca,

CERTIFICA

Que Dña. Rocío Pedrero Ferreras, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, ha realizado, bajo mi tutela y dirección, la presente Tesis Doctoral.

Y para que conste, firmo la presente en Salamanca, a 28 de Abril de 2011.

Dⁿ. Javier del Pino Montes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a Don Javier del Pino Montes, compañero, profesor y director de esta Tesis. El Dr. del Pino es el principal inspirador de este trabajo. No solo quiero agradecerle su apoyo continuo y su inagotable paciencia, sobre todo, quiero expresarle mi mayor agradecimiento por brindarme la oportunidad de avanzar como profesional, aprender y trabajar a su lado. Por ello, siempre tendrá mi cariño y respeto.

Así mismo, quiero dar las gracias a todos los compañeros del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Salamanca. Gracias por conseguir que el trabajo del día a día fuese tan gratificante.

A los compañeros del Servicio de Medicina Nuclear y Radiología, por su buen hacer y por su labor diaria, sin los cuales no podría haber llevado a cabo este proyecto.

También quiero agradecer a Don Agustín Díaz, su orientación y ayuda desinteresada en el campo de la bioestadística; un mundo que para muchos de nosotros resulta árduo y complejo. Gracias por estar ahí cuando lo necesité.

Finalmente, a mis padres y hermanos, que siempre estuvieron a mi lado, para ayudarme y darme ánimos. A Alberto, gracias por tu confianza en mí cuando yo no la tenía. Vuestra comprensión, cuando el desaliento se abría paso, y vuestros consejos me resultaron muy valiosos y sin duda enriquecieron este trabajo. Pintando este lienzo, fuisteis mis colores.

Gracias a todos.

RESUMEN

RESUMEN:

OBJETIVOS: Estudiar la densidad mineral ósea lumbar (DMO-L) media en mujeres con artritis reumatoide (AR) de Salamanca, analizando la influencia del tratamiento con glucocorticoides (GC) y los factores de riesgo osteoporóticos, clásicos y relacionados con la AR. Estimar la variación de DMO-L, respecto a la utilización de GC y bisfosfonatos y la asociación con restantes factores de riesgo. Como objetivos secundarios: describir la prevalencia de las fracturas y de osteoporosis (OP) en dicha población; calcular el FRAX, con y sin dato densitométrico, y comprobar si esos resultados son similares.

MÉTODOS: Estudio transversal y longitudinal de una muestra inicial de 165 mujeres con AR, seleccionadas del servicio de Reumatología, en un periodo de 5 años. La DMO medida fue la de columna lumbar total mediante absorciometría radiológica de energía dual (DXA). Recogimos las variables clínicas, antropométricas y sociodemográficas de las pacientes, además de los datos radiológicos y analíticos. En el análisis estadístico comparamos las medias de DMO-L, mediante el test T-Student o U- de Mann-Whitney, según la normalidad o no de las variables relacionadas con la OP, entre las pacientes con tratamiento con GC y sin ellos. Cuando comparamos más de dos grupos, utilizamos el análisis de la varianza (ANOVA). Un valor de p menor del 5% fue considerado estadísticamente significativo. Después, se estimó la prevalencia de fracturas y de OP, utilizando la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en conjunto y en el subgrupo que utiliza GC. Comparamos la media del FRAX con y sin dato densitométrico. Mediante la realización de densitometrías repetidas, se comparó la variación de DMO-L entre los grupos que utilizaron bisfosfonatos y GC durante el seguimiento.

RESULTADOS: Estudio Transversal: La DMO-L media de la cohorte es 0,898(DE=0,160) g/cm², edad media de 59,4 (DE=12,9) años. La DMO L media del grupo con GC es 0,873(DE=0,169) g/cm², y la DMO L media del grupo sin GC es 0,925(DE=0,146) g/cm². Apreciamos diferencias entre el grupo con y sin GC, con (IC 95%: 0,003; 0,101) y p=0,037, después de ajustar por edad, esas diferencias desaparecen. Utilizan GC 88 (53,3%) mujeres. El tiempo medio de administración de GC es 4,5(3,7) años, y la dosis acumulada media es 8,281(9,199) g. Observamos una diferencia estadísticamente significativa de DMO-L entre los grupos de mujeres premenopáusicas, (IC 95%:0,981;1,041), menopáusicas desde hace menos de 10 años, (IC 95%:0,876;0,979), y las menopáusicas de más de 10 años, (IC 95%:0,797;0,862), p=0,000; así como entre las cuatro categorías de edad,(<50: (IC 95%:0,956;1,027); 50-60: (IC 95%:0,870;0,958), 60-70: (IC 95%:0,785;0,905) y >70: (IC 95%: 0,873;0,922)), con p=0,000. Pero no había diferencia entre los grupos que utilizan GC y los que no. También hay diferencia de DMO-L al considerar el tiempo de evolución, con p=0,001, AR de menos de 2 años (IC 95%: 0,923; 0,997), AR de 2-10 años (IC 95%: 0,856; 0,937) y AR de más de 10 años (IC 95%: 0,791; 0,882); no encontrando diferencias según utilicen o no GC. No encontramos diferencias de DMO-L media entre las categorías de actividad de la enfermedad, según el Disease Activity Score (DAS 28), y tampoco varía cuando se tratan o no con GC: AR en remisión (IC 95%: -0,021; 0,198), grupo con AR con baja actividad (IC 95%:-0,033; 0,110) y grupo con Actividad moderada o alta (IC 95%: -0,038; 0,134). La DMO-L en los dos grupos categorizados de la capacidad funcional no presenta diferencias. Al separar a los pacientes según utilización de GC y analizarlos, encontramos menor masa ósea en los que utilizan GC en el grupo con Health Assessment Questionnaire (HAQ) superior a 1,25 (IC 95%: 0,017; 0,149), con una diferencia estadísticamente significativa, p=0,015, diferencia que desaparece al ajustar por la edad. El FRAX calculado con la primera densitometría tiene probabilidad media de Fractura Global a 10 años de

9,7(10,1), y una probabilidad a 10 años de Fractura de Cadera de 3,9(6,5); sin utilizar el dato densitométrico, las probabilidades son de 9,6(8,9), y 4,1(5,8) para el riesgo de Fractura Global a 10 años y de Cadera respectivamente. La prevalencia de osteoporosis es de 27,9%, y la de fracturas totales de la muestra, de 23,6%. Analizamos la prevalencia según se administran GC, con la Chi-cuadrado. Estudio longitudinal: Calculamos la evolución de la DMO-L y el Porcentaje de variación, según se trataran con GC y bisfosfonatos. Se aprecia mejoría en el grupo que recibe cualquiera de los dos tratamientos, con $p=0,024$ y $p=0,001$ respectivamente. La diferencia media en el grupo sin GC y sin bisfosfonatos es $-0,024(0,048)$; sin GC y con bisfosfonatos, $0,027(0,067)$; con GC y sin bisfosfonatos, $0,051(0,059)$; y con GC y bisfosfonatos, $0,047(0,051)$.

CONCLUSIONES: La DMO-L media en las mujeres con AR disminuye con la edad, con el tiempo desde la menopausia y con el tiempo de evolución de la AR. El uso de GC disminuye la DMO-L en los primeros años tras la menopausia y en las mujeres más jóvenes. La actividad de la enfermedad, DAS 28, y la capacidad funcional no influyen en la DMO-L. En el grupo no tratado con GC la DMO-L disminuye en relación con el deterioro de la capacidad funcional, aunque después de la corrección por edad desaparece la diferencia. El riesgo de fractura, calculado por FRAX, es similar independientemente de si utilizamos o no el dato densitométrico. Encontramos mayor prevalencia de fracturas vertebrales dorsales en el grupo que tomaba GC. A lo largo del estudio, la DMO-L mejora en el grupo de pacientes que utiliza GC y/o bisfosfonatos, con respecto a las variables principales del estudio; también es mayor el porcentaje de variación. Estos resultados nos muestran que el uso de GC, en el tratamiento de la AR, no siempre debe considerarse como un factor agravante de la osteoporosis asociada a la propia AR.

SUMMARY:

AIMS: To study the lumbar Bone Mineral Density (BMD-L) in women from Salamanca with rheumatoid arthritis (RA), by analyzing the influence of treatment with glucocorticoids (GC) and osteoporotic risk factors, classical and related to RA. To estimate the variation in BMD-L, with respect to the use of GC and bisphosphonates and the association with remaining risk factors. As secondary objectives: to describe the prevalence of fractures and of osteoporosis (OP) in this population. To calculate the FRAX, with or without densitometric data, and to check whether these results are similar.

METHODS: Cross-sectional and longitudinal studies of an initial sample of 165 women with RA, selected through the rheumatism service, over a period of 5 years. The BMD was measured in the lumbar spinal column using a Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). We collected the clinical, anthropometric and socialdemographic variables of the patients, in addition to radiological and analytical data. In the statistical analysis, we compared the BMD-L means, using the T-Student test or the Mann-Whitney U test, according to the normality, or not, of the variables relates to OP, between patients treated with GC and those not. When comparing more than two groups, we used the analysis of variance (ANOVA). A p-value of less than 5% was considered to be statistically significant. Then, the prevalence of the fractures and of OP were estimated, (utilizing the definition from the World Health Organization (WHO), together, and in the subgroup which used GC. We compared the FRAX average, with and without densitometric data. By carrying out repeated densitometries, the variation of BMD was compared, between the groups which used bisphosphonates and GC during the follow up.

RESULTS: Cross-sectional study: The mean BMD-L of the cohort is 0,898 (SD=0,160) g/cm², average age of 59,4 (SD=12, 9) years. The mean BMD-L of the group with GC is 0,873 (SD=0,169), g/cm², and the mean BMD-L of the group without GC is 0,925 (SD=0,146) g/cm². We found the differences between the groups with and without GC, p=0,037, (CI 95%: 0,003; 0,0101), although after adjusting for age these differences disappear. 88 (53,3%) of the women use GC. The mean period of administration of GC is 4,5 (3,7) years and the mean accumulated dose is 8,281(9,199) g. We observed a statistically significant difference in BMD-L between the groups of women who were premenopausal, (IC 95%:0,981;1,041), menopausal for less than 10 years,(IC 95%:0,876;0,979), and menopausal for more than 10 years, (IC 95%:0,797;0,862), p=0,000; as well as between the four age categories, (<50: (IC 95%:0,956;1,027); 50-60 years: (IC 95%:0,870;0,958); 60-70: (IC 95%:0,785;0,905); and >70: (IC 95%: 0,873;0,922)), with p=0,000. But there was no difference between the groups using GC and the group which did not. However, there were differences in BMD-L when the development period was considered, with p=0,001, RA for less than 2 years (CI 95%: 0,923; 0,997), AR of 2-10 years (CI 95%: 0,856; 0,937) and RA for more than 10 years (CI 95%: 0,791; 0,882)), with no differences in mean BMD-L were found according to whether or not GC was used. No differences in mean BMD-L were found in relation to the activity categories of the disease, according to the Disease activity score (DAS 28), nor were there any variations according to whether or not there was treatment with GC: the group with RA in remission (CI 95%: -0,021; 0,198), the group with low RA activity (CI 95%:-0,033; 0,110) and the group with moderate or high activity (IC 95%: -0,038; 0,134). The BMD-L in the two groups categorised by functional capacity showed no differences. When separating the patients according to whether or not GC is used and analysing them, we found lower bone mass in those using GC in the group with Health

Assessment Questionnaire (HAQ) score higher than 1,25 (IC 95%: 0,017; 0,149), with a statistically significant difference, $p=0,0015$, which disappeared when adjusted for age. The FRAX calculated with the first densitometry had a mean risk for a major fracture at 10 years of 9,7(10,1), and a risk for hip fracture at 10 years of 3,9(6,5); without using the densitometric data the risks were 9,6(8,9), and 4,1(5,8), for major and hip fracture, respectively. The prevalence of osteoporosis is 27,9%, and that of total fractures for the sample of 23,6%. We analyzed the prevalence to giving GC, with the chi-cuadrado stadistical test. Longitudinal Study: We calculated the evolution of the BMD of the first and the second densitometry and the percent of the variation, according to whether treatment was with GC and bisphosphonates. As improvement was seen in groups which received either treatment, with $p=0,024$ and $p=0,001$, respectively. The mean variation in the group without either GC and bisphosphonates is $-0,024(0,048)$; in the group without GC abut with bisphosphonates is $0,027(0,067)$; with GC but without bisphosphonates, $0,051(0,059)$; and with both GC and Bisphosphonates, $0,047(0,051)$.

CONCLUSIONES: The BMD-L in those women with RA diminishes with age, with the period of time since menopause and with the period of development of the RA. The use of GC reduced the BMD-L in the first years after the menopause, and in younger women. The activity of the disease (DAS 28) and the functional capacity, do not influence the BMD-L. In the group not treated with GC, the BMD-L diminishes in relation to the deterioration in functional capacity, although this difference disappears after correcting for age. We found any more prevalence of dorsal vertebral fractures in the group who uses GC. The absolute risk of fracture, calculated with FRAX, is similar, independently of whether or not densitometric data are used. Over the course of the study the BMD-L improved in the group of patients who uses GC, and/or Bisphosphonates, with respect to the main variables in the study and the percentage of variation was also greater. These results show us that the use GC in the treatment of RA should not always considered as an aggravating factor for OP associated with RA itself.

INDICE

INDICE

I. INTRODUCCION:

- 1. ASPECTOS GENERALES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.*
- 2. ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOPOROSIS.*
- 3. LA ARTRITIS REUMATOIDE Y LA OSTEOPOROSIS.*
- 4. INDICE DE PREDICCIÓN DE FRACTURA, FRAX.*

II. OBJETIVOS E HIPOTESIS:

- 1. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS DEL ESTUDIO.*
- 2. OBJETIVOS:*
 - 2. 1. OBJETIVO PRIMARIO**
 - 2. 2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

III. MATERIAL Y METODOS:

- 1. PACIENTES DEL ESTUDIO*
 - 1. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION**
 - 2. GRUPOS**
- 2. ENTREVISTA CLINICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS*
 - 1. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS**
 - 2. DENSITOMETRIA RADIOLOGICA DUAL**
 - 3. ANALITICA**
 - 4. RADIOLOGIA**
- 3. DISEÑO DEL ESTUDIO*
- 4. VARIABLES*
 - 1. VARIABLE PRINCIPAL**
 - 2. VARIABLES SECUNDARIAS**
- 5. ASPECTOS ESTADISTICOS.*

IV. RESULTADOS

- 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.*
 - A.- CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS.**
 - B.- CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTOS.**

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

A. NORMALIDAD DE LAS VARIABLES.

B. ESTUDIO TRANSVERSAL:

1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA COMPLETA:

- 1) *ESTUDIO DE LA DMO-L EN LA VARIABLE MENOPAUSIA.*
- 2) *ESTUDIO DE DMO-L SEGUN LA EDAD.*
- 3) *ANÁLISIS DE LA DMO-L SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA AR.*
- 4) *VALORACION DE LA DMO-L SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA AR.*
- 5) *ESTUDIO DE DMO-L SEGÚN LA CAPACIDAD FUNCIONAL.*
- 6) *ANÁLISIS DE LA DMO-L VALORANDO LA UTILIZACION Y DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES(GC):*
 - a. *Administración de GC en alta y baja dosis.*
 - b. *Examen, en conjunto, del grupo que utiliza GC y el grupo que no.*

2. ESTUDIO DE LOS GRUPOS CON Y SIN GC:

1) ESTUDIO DE LA DMO-L EN LA VARIABLE MENOPAUSIA:

- *Por grupos.*
- *Por categorías:*
 - a. *En Premenopausicas.*
 - b. *En el grupo de mujeres con Menopausia desde hace menos de 10 años.*
 - c. *En el grupo de mujeres con Menopausia desde hace más de 10 años.*

2) ESTUDIO DE LA DMO-L SEGUN LA EDAD:

- *En grupos.*
- *Por categorías:*
 - a) *Grupo de menos de 50 años.*
 - b) *Grupo de 50-60 años.*
 - c) *Grupo de 60-70 años.*
 - d) *Grupo de más de 70 años.*

3) ANÁLISIS DE LA DMO SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA AR:

- *En grupos.*

- *Por categorías:*
 - a) *En el grupo de AR de menos de 2 años.*
 - b) *En el de AR de 2-10 años.*
 - c) *En el de AR de mas de 10 años.*

4) VALORACION DE LA DMO SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA AR:

- *En grupos.*
- *Por categorías:*
 - a) *En AR en remisión.*
 - b) *En el grupo de AR con baja actividad.*
 - c) *En el grupo de AR con actividad moderada o alta.*

5) ESTUDIO DE DMO SEGÚN LA CAPACIDAD FUNCIONAL:

- *En grupos.*
- *Por categorías:*
 - a) *En el grupo de mujeres con HAQ \leq 1,25.*
 - b) *En el grupo de mujeres con HAQ $>$ 1,25.*

C. ESTUDIO LONGITUDINAL. VARIACIÓN DE LA DMO-L BASAL A LA FINAL:

- 1.- **ANÁLISIS DEPENDIENDO DE LA ADMINISTRACION DE GLUCOCORTICODES Y DE BISFOSFONATOS.**
- 2.- **GRAFICOS DE LA VARIACIÓN DE DMO SEGÚN INFLUENCIA DE CORTICOTERAPIA.**

3. FRAX, PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS EN LA MUESTRA.

V. DISCUSION.

VI. CONCLUSIONES.

VII. ANEXOS.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION

I.- INTRODUCCION:

1. ASPECTOS GENERALES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

1.1) Definición de Artritis Reumatoide:

Podemos definir la Artritis reumatoide (AR) como una enfermedad inflamatoria crónica del tejido conectivo, de carácter autoinmune, que se identifica por la presencia de afectación articular, de forma simétrica y progresiva, provocando a la larga erosiones articulares, deformidad e incapacidad funcional. Junto con las manifestaciones propiamente articulares, se pueden presentar diversas manifestaciones extra-articulares, lo que la señala como una enfermedad sistémica.

1.2) Epidemiología:

Se estima que la prevalencia de la AR en España, en población adulta, está en torno al 0,5%, (IC 95%: 0,2-0,8), según el Estudio Prevalencia e Impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española (EPISER) [1].

La incidencia anual varía considerablemente, situándose en cifras en torno a 25-75 casos/100000 habitantes/año [2].

Presenta una mayor prevalencia en el género femenino (3:1) y en edades comprendidas entre la cuarta y la sexta décadas de vida.

Se ha descrito que los pacientes con AR presentan un aumento de la tasa de mortalidad, con respecto a la población general, situada entre 1,8 y 3, según los estudios publicados [2]. La esperanza de vida en estos pacientes se acorta por 5-10 años, aunque la tasa de mortalidad puede ser menor en aquellos pacientes que responden a la terapia. Los responsables de esta disminución de la expectativa de vida son el aumento de

enfermedades cardiovasculares, infecciosas, respiratorias y neoplásicas que conlleva la propia enfermedad. [3, 4]. El meta-análisis de Meune et al (2009) apunta que, a pesar de los datos que sugieren que el curso de la AR puede haberse convertido en una entidad menos agresiva, en las últimas décadas, el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con AR sigue siendo 60% mayor que en la población general.

Además, causa aumento de morbilidad, provocando con frecuencia dificultad laboral, ausentismo e incapacidades laborales [5, 6].

1.3) Etiopatogenia:

La etiología de la AR no está clara, pero sí se sabe que tiene un origen multifactorial: factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales.

Respecto a los factores genéticos: en la AR se ha de señalar la presencia de una agregación familiar. Se ha constatado que el 15% de los gemelos univitelinos padecen la enfermedad, y, en el mismo sentido, se advierte que el 10 % de los pacientes que tienen la AR, tienen un familiar de primer grado que la presenta. También se ha identificado un locus del complejo mayor de histocompatibilidad o HLA de clase II [7], asociado a susceptibilidad y severidad de la enfermedad, una secuencia de aminoácidos en la tercera región hipervariable, el epitopo compartido, que se codifica por las cadenas β del DR1 y DR4, esta secuencia se localiza en los bucles helicoidales situados en la parte superior de la hendidura, que forma la molécula HLA II para su unión al antígeno [8]; también se han identificado variables alélicas de genes en el locus del Factor de necrosis tumoral α (α -TNF) [9] o en los genes que codifican otras citocinas y sus receptores, lo cual parece relacionarse con padecer una enfermedad más severa o erosiva.[10].

Los factores ambientales actuarían como mecanismo inductor, apuntando sobre todo a agentes infecciosos, como virus y bacterias.

También se maneja un factor hormonal.[11, 12]. Las hormonas sexuales pueden jugar un papel importante, como se demuestra con el número desproporcionado de mujeres que padecen la enfermedad. Asimismo la hiperprolactinemia puede ser un factor de riesgo.

Finalmente, se baraja el factor inmunológico dentro de la etiología de esta enfermedad, por una aberrante producción y regulación de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

Ante un estímulo inicial, se desencadena una respuesta inflamatoria anómala, en la que numerosas células, linfocitos y macrófagos principalmente, junto con citocinas y otros factores mediadores de la inflamación, darían lugar a una reacción en la microvasculatura de la sinovial en primer lugar. Las células endoteliales de los microvasos expresan, en su superficie, moléculas de adhesión, que favorecen la migración e infiltración por células mononucleares, principalmente linfocitos T de memoria. Las células T se activan y migran, para después diferenciarse, adoptando el fenotipo proinflamatorio, los linfocitos T helper1 (Th1) y linfocitos Th17 (Th17), dependiendo del medio de citocinas en el que se encuentre, y bloqueando la diferenciación de células reguladoras, Treg, de efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los Th1 promovidos por la presencia de Interleucina 12 (IL-12), a través de la producción de transductores de señales de activación denominado STAT-4, son caracterizados por la expresión de T-bet y provocan la liberación de citocinas (IL-2, IL-17, Interferon γ (IFN- γ), Factor de Necrosis Tumoral (TNF)), que a su vez activan a macrófagos, linfocitos B, sinoviocitos y osteoclastos. Los Th17, promovidos por la presencia del factor de transformación celular β (TGF- β) y la IL-6, caracterizados por la expresión de ROR- γ t, liberan la IL-17 y la IL-22. Éstos migran más rápidamente al foco inflamatorio que los Th1, y, una vez allí, son capaces de reclutar a las células complementarias, entre ellas los Th1, que colaboran con los Th17.

Una citocina a destacar es la IL-17, es considerada una interleucina (IL) proinflamatoria fundamental en el proceso patogénico de la AR, y está presente en una gran cantidad de células y tejidos, tanto del sistema inmune, como extracelulares: fibroblastos, epiteliales, etc. Estimula la producción de IL-6, Oxido Nitrico (NO) y prostaglandina (PG) E2, que actúan junto a la IL-1 β , TNF e IFN, amplificando la respuesta inflamatoria local. Tiene efecto quimioatrayente de neutrófilos y monocitos a través de la IL-8, la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y la proteína relacionada al crecimiento (Gro). Además, aumenta la producción de factores de crecimiento hematopoyético. Al mismo tiempo, tiene acción directa en la evolución del cuadro clínico, puesto que estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción de cartílago y hueso. En modelos de AR en rata, se ha descrito que la neutralización de la

actividad de la IL-17 mediante el tratamiento con antagonistas de su receptor, atenúa la evolución de la enfermedad.[13].

Otras células que hay que señalar como coadyuvantes del proceso inflamatorio son los macrófagos. Producen también citocinas proinflamatorias, estimulantes de la angiogénesis y de la proliferación fibroblástica, entre las más relevantes se señalan el α -TNF, la IL-1, el IL-6 y la IL-8.

Los linfocitos B, por su parte, se diferencian en células plasmáticas y producen inmunoglobulinas, como el Factor Reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido citrulinado; además, sirven como células presentadoras de antígenos. La eliminación de la población de linfocitos B con anticuerpos monoclonales, como el rituximab, ha demostrado ser efectivo reduciendo los síntomas y los signos en pacientes adultos, en los que no han tenido buena respuesta con otros tratamientos.

Los modelos experimentales sugieren que los macrófagos y los sinoviocitos pueden llegar a ser autónomos, y pierden la capacidad de respuesta a las actividades de las células T, en el curso de la enfermedad. La persistencia de esta cascada inflamatoria genera, a la larga, daño articular, mediado por la liberación de metaloproteasas y enzimas proteolíticas, así como aumento de actividad de sinoviocitos, que causan la hiperplasia sinovial, el pannus, que destruye el cartílago, el hueso subcondral y los ligamentos. Además, los osteoclastos son activados y producen las erosiones por su acción osteolítica.

El α -TNF es uno de los factores con mayor relevancia en el proceso inflamatorio, activa las células endoteliales permitiendo la migración transendotelial y la activación de leucocitos; y conjuntamente estimula la producción de otras citocinas. Experimentos *in vitro* indican que el α -TNF puede inducir la osteoclastogénesis, a través de la estimulación de los macrófagos expuestos al Receptor activador de NF kB Ligando (RANKL) [14, 15]. Además de ser mediador del aumento de la resorción ósea, posee capacidad inhibitoria de la formación, inhibiendo la señalización via wingless (Wnt), lo que lo designa como uno de los agentes patogénicos más importantes en la osteoporosis (OP) presente en la AR. Esto podría explicar la eficacia de la terapia anti-TNF frenando el daño erosivo óseo en las artropatías inflamatorias.

Estudios clínicos han observado una relación entre el sistema RANK/RANKL/OPG y la pérdida ósea, tanto local, como sistémica. El ambiente inflamatorio sistémico estimula

la resorción ósea a través de las células inmunes (Macrófagos, Linfocitos T y B), las citocinas (IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, α -TNF) y las quimiocinas. Además, se ha demostrado que las células T expresan niveles elevados de RANKL, a través del cual modulan las funciones de las células dendríticas y activan de forma directa a los osteoclastos [16].

En modelos animales con AR aparece un aumento de la razón RANKL/OPG, por la IL-1, IL-7 e IL-17, que conllevan a la estimulación de la resorción ósea. Bloqueando el RANKL con OPG, se ha podido prevenir experimentalmente la destrucción ósea [17].

Otro factor de interés en la inmunorregulación y como efector de la inflamación crónica, es la IL-6, producida por los linfocitos T, con efectos estimuladores del crecimiento y síntesis de inmunoglobulinas en los linfocitos B. También la producen otras células como los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales. La síntesis de IL-6 en el estroma óseo potencia la resorción osteoclástica, a través, fundamentalmente, de la inducción de RANKL, en las células del estroma y los osteoblastos. Al mismo tiempo, tiene potentes acciones sistémicas en órganos distantes de su origen local inflamatorio. Las más específicas afectan a la hematopoyesis y la síntesis hepática de reactantes de fase aguda. Además, es capaz de inducir el crecimiento y la supervivencia de las células plasmáticas, e inducir mayor síntesis de anticuerpos, lo cual, puede contribuir al mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria reumatoidea. Favorece la generación de células Th17, células T proinflamatorias, y bloquea la diferenciación de células Treg, de efectos antiinflamatorios [18-20].

Otra sustancia a destacar es la IL-1 que, además de su papel como citocina inflamatoria, media los efectos osteoclastogénicos del α -TNF, mediante la expresión del RANKL en las células del estroma, y estimula directamente la diferenciación de los precursores de los osteoclastos [21].

Como se ha indicado anteriormente, en respuesta a las citocinas liberadas en la inflamación, se sintetizan a nivel hepático proteínas que indican daño tisular, como la Proteína C Reactiva (PCR), y aumentan otros reactantes de fase aguda, como la Velocidad de Sedimentación globular (VSG). Estos marcadores serológicos se utilizan en el proceso de seguimiento de la enfermedad, en la respuesta al tratamiento, e incluso como pronóstico

de la evolución, puesto que si observamos su elevación mantenida en el tiempo, indica un peor pronóstico.

Estos factores, IL y α -TNF, resultan de interés a la hora de proponer los tratamientos más actuales de la AR, ya sea bloqueando su acción con antagonistas, o disminuyendo su síntesis.

Merece especial atención el tratamiento con glucocorticoides (GC), debido al papel que juegan como agentes antiinflamatorios, ejerciendo este efecto a varios niveles. La mayoría de sus funciones, y efectos, están mediados por su unión a receptores del núcleo, con lo que estimulan o inhiben la transcripción de determinados genes, y consiguientemente modifican las concentraciones de las proteínas regulados por ellos [22].

Por una parte, disminuyen la síntesis de fosfolipasa A2 y ciclooxigenasa, reduciendo la producción de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, con lo que inhibe la producción de los mediadores de la permeabilidad capilar. Así mismo, inhibe la síntesis de citocinas inflamatorias: IL-1, IL-2, IL-6 y α -TNF [23] y también la producción de enzimas degradativas, como la colagenasa y la sintetasa del NO. Por otro lado, incrementan el número de neutrófilos circulantes, disminuyendo las moléculas de adhesión, los factores quimiotácticos y las citocinas. Además, interfieren en la activación de los neutrófilos al disminuir la producción de IL-8 y disminuyen el número de eosinófilos, la quimiotaxis y la degranulación. También, disminuyen el número de monocitos-macrófagos, la expresión de moléculas HLA clase II y la producción de IL-1, así como el número de linfocitos circulantes, aumentando la apoptosis de sus precursores. Por otro lado, en los fibroblastos inhiben la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento.

En resumen: inhiben la migración, quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos y estabilizan las membranas lisosomales. Provoca una linfopenia de distribución, monocitopenia, disminución de basófilos circulantes y neutrofilia transitoria. Inhibe la fosfolipasa A2 e inhibe también, tanto la actividad de linfocitos T, como el paso de linfocito B a célula plasmática y el paso de monocito a macrófago [24].

Como resultado de estos mecanismos de acción, puede decirse que el efecto antiinflamatorio de los GC se produce porque: disminuyen la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, y la

extravasación de leucocitos en las zonas de la lesión inflamatoria, reducen la expresión de citocinas proinflamatorias, como la COX-2 y NOS2, y, por último, la fibrosis.

Los GC interfieren en parte de los procesos inflamatorios que perpetúan la respuesta anómala que se produce en la AR, y que son la base de la patogenia de la enfermedad, de ahí la utilización de éstos, a pesar de los posibles efectos adversos del tratamiento a largo plazo.

1.4) Diagnóstico :

El diagnóstico de AR se basa en unos criterios clínicos, establecidos sobre una anamnesis y exploración física completa, puesto que no solo tenemos una enfermedad articular pura, como previamente se ha señalado, sino una enfermedad sistémica que afecta a otros órganos y sistemas.

A largo plazo, esta entidad puede ocasionar pérdida de capacidad funcional, con la consecuente limitación para la vida diaria, repercusión en la vida social y laboral, con aumento de la prevalencia de incapacidades temporales, y, por tanto, disminución de la calidad de vida del paciente.

Los criterios establecidos para la clasificación de AR, están basados en los criterios de la American College of Rheumatology (ACR), de 1987, su positividad para la enfermedad viene determinada por la presencia de cuatro o más criterios de los siete siguientes:

- Rigidez matutina articular de al menos 1 hora de duración, de más de seis semanas de duración.
- Artritis de tres o más grupos articulares simultáneamente.
- Artritis de pequeñas articulaciones de carácter proximal de las manos.
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoides.
- FR positivo en la serología.
- Alteraciones radiológicas típicas de AR (osteopenia yuxta-articular, pérdida de la interlinea y erosiones).

Además, la artritis debe tener una duración de más de seis semanas y ser objetivada por un médico. Estos criterios diagnósticos tienen una alta sensibilidad y especificidad, aunque el hecho de no reunirlos no excluye la enfermedad, como es el caso de la AR de reciente comienzo.

Las pruebas biológicas de laboratorio más útiles en la AR son los reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR, el FR y el anticuerpo antipéptido citrulinado [25]

Para la evaluación del daño estructural, deben realizarse radiografías de manos y pies. Se tendrá en cuenta la presencia de osteopenia yuxta-articular, trastornos de alineación, aumento de partes blandas, y, sobre todo, pérdida de la interlinea y erosiones, en ocasiones se valorará con el método de Larsen o el de Sharp/Van der Heijde.

Se pueden utilizar, para estudiar la presencia de sinovitis, tenosinovitis y lesiones óseas precoces, la ecografía y la resonancia magnética, pero son estudios relegados a un segundo plano en la actualidad. Además, se utilizarán otras técnicas para el estudio complementario del tejido óseo, como la densitometría [26].

1.5) Manifestaciones clínicas y Complicaciones:

a.- Clínica articular:

En un primer momento, aparece el dolor y la tumefacción articular simétrica, con limitación funcional. El dolor es de carácter inflamatorio, continuo, más intenso en reposo y que mejora con el ejercicio, con presencia de rigidez matutina, normalmente de más de una hora de evolución.

La afectación de las articulaciones puede ser simultánea o sucesiva, pero siempre persistente.

Las articulaciones afectadas más características son las metacarpo-falángicas y las interfalángicas proximales de ambas manos, después las metatarso-falángicas, los carpos, tobillos, hombros, codos, rodillas y caderas. Otras articulaciones afectadas, con menos frecuencia, son las temporomandibulares, columna cervical con alteración atlo-axoidea, las cricoaritenoides, los huesecillos del oído, la esternoclavicular y la acromioclavicular.

Las articulaciones se presentan inicialmente con una tumefacción de partes blandas periarticular, con aumento de la temperatura local y presencia de derrame articular, lo que provoca una limitación de la movilidad activa a pasiva en distinto grado en su evolución, y si no se realiza un diagnóstico y tratamiento eficaz, más adelante pueden aparecer contracturas, atrofia de musculatura, y, a veces, roturas tendinosas y deformidad (algunas deformidades clásicas de la AR son la desviación en ráfaga cubital de los dedos, la subluxación dorsal de la cabeza del cúbito, la deformidad en ojal de los dedos y la deformidad en cuello de cisne)

La progresión puede ser: de inicio rápido con evolución persistente, de curso progresivo mantenido crónico y de curso progresivo intermitente con brotes recidivantes.

Ocasionalmente, la presentación puede ser diferente, comenzando con una afectación oligoarticular, monoarticular, tenosinovial o poliarticular de medianas y grandes articulaciones.

b.- Clínica extra-articular:

Al inicio del cuadro, son frecuentes los síntomas inespecíficos como anorexia, astenia, pérdida de peso y febrícula vespertina.

Dentro de las complicaciones que se producen en el enfermo con AR, unas están relacionadas con la propia actividad de la enfermedad, como parte de manifestaciones extraarticulares, y otras, como consecuencia de la comorbilidad asociada a éstas o como efecto secundario a la medicación pautada.

Entre las manifestaciones clínicas a destacar están [27]:

Complicaciones cardiacas, como pericarditis, de mayor prevalencia en varones; miocarditis; enfermedad valvular por nódulos que se localizan en las válvulas y pueden causar perforación con insuficiencia valvular aguda secundaria. A su vez, se ha descrito aumento de incidencia de arterioesclerosis y, consecuentemente, un aumento de las complicaciones cardiovasculares, como cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca.

Complicaciones pulmonares, como pleuritis, con fiebre y dolor torácico, más prevalente en varones. En el transcurso de la AR se puede desarrollar una enfermedad

intersticial difusa, fibrosis intersticial, proceso de mal pronóstico, que se caracteriza por la presencia de una disnea con tos no productiva y dolor torácico; bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO) y bronquiolitis constrictiva, de mal pronóstico, e hipertensión pulmonar.

Complicaciones neurológicas, como el síndrome del túnel del carpo, secundario a compresión del nervio mediano, debido a la tenosinovitis de los tendones flexores; la compresión de otros nervios periféricos; la polineuropatía sensitiva en guante o en calcetín; la mononeuritis múltiple con afectación sensitiva y motora; la neuropatía disautonómica con frialdad y sudoración de extremidades; y la mielopatía por luxación atloaxoidea.

Complicaciones renales, con glomerulonefritis mesangial por depósitos de inmunocomplejos del FR.

Alteraciones hematológicas, como anemia por enfermedad crónica y anemia por pérdida digestiva por la administración de AINEs; la anemia megaloblástica por déficit de folatos causado por metotrexato; y la aplasia medular por toxicidad, especialmente con azatiaprina, ciclofosfamida y metotrexato.

Otras: Amiloidosis, con depósito de amiloide sobre hígado, riñón, tiroides y páncreas entre otros órganos. Vasculitis, con tres patrones clínico-patológicos: leucocitoclástica, obliterativa endotelial y poliarteritis nodosa. Infecciones secundarias a la utilización de los tratamientos biológicos y fármacos modificadores de la enfermedad. Síndrome de Felty: que se caracteriza por la triada de esplenomegalia, leucopenia y neutropenia. Osteoporosis, manifestación de la que se hablará con más profundidad más adelante y que será objetivo de explicación y debate.

1.6) Tratamiento:

Hoy por hoy, se debe pautar un tratamiento para frenar la evolución de la enfermedad, antes de que produzcan lesiones importantes o irreparables, y se deben emplear tratamientos óptimos de forma paralela a la agresividad de la enfermedad. Hasta hace unos años, se optaba por escalar el tratamiento en una pirámide, comenzando por fármacos de baja efectividad y toxicidad, para ir incorporando otros más agresivos. Esto

traía, como consecuencia, un retraso en el control de la enfermedad, un aumento de las lesiones estructurales y, por tanto, mayor incapacidad funcional.

Teniendo en cuenta que, a menor tiempo de evolución de la enfermedad, mejor es la respuesta al tratamiento, la llamada ventana de oportunidad [28], se debe iniciar el tratamiento cuanto antes tras realizar el diagnóstico precoz. El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad o, cuando no es posible, intentar conseguir un bajo grado de actividad. La precocidad en el inicio del tratamiento se asocia con mayor probabilidad de respuesta favorable.

Para conseguir ambos objetivos en el tratamiento, nos basamos en la siguiente estrategia terapéutica: medidas no farmacológicas y tratamiento farmacológico.

Debemos señalar, en primer lugar, que se deben recomendar a todos los pacientes, junto con las medidas farmacológicas, unas medidas no farmacológicas, como la fisioterapia, la realización regular de ejercicio aeróbico, alternado con periodos de reposo, y el frío o el calor, individualizando según el estado en el que se encuentre cada articulación. [29]. También se le pueden recomendar férulas y órtesis, e instrumentos que facilitan la vida del paciente.

En el tratamiento farmacológico nos encontramos con fármacos de primera línea, caracterizados por ser de rápida acción, con efecto analgésico y antiinflamatorio (AINEs y GC), y fármacos de segunda línea, que tienen acción más lenta pero que modifican el curso de la enfermedad (Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), inmunosupresores y terapia biológica).[30]

Dentro del tratamiento de la AR, destacan como un grupo independiente, desde nuestro punto de vista, los GC. Son fármacos que permiten controlar la sintomatología, aunque no está clara su influencia sobre la progresión de la enfermedad. Puesto que tienen acción antiinflamatoria, podríamos pensar que en cierto grado controlaría la cascada de la inflamación que tiene lugar en la artritis.[31]. La influencia de los GC sobre órganos y sistemas es notable, examinado su efecto en múltiples estudios, uno de los efectos más acusados, en torno al hueso, es el riesgo de OP. La pregunta es, en qué situación se colocan cuando los utilizamos a baja dosis para controlar la sintomatología de la AR, una enfermedad que, por sí misma, provoca la reabsorción ósea, por la propia inflamación implicada en su patogenia. Nos preguntamos si es mayor el efecto antiinflamatorio y, por

tanto, protector de hueso en la artritis, o si, por el contrario, no contrarresta esa inflamación y suma sus efectos negativos sobre el hueso. Desde 1995, varios estudios han mostrado como el uso de baja dosis de GC en la AR de reciente comienzo, retrasa la aparición de lesiones radiológicas [32-38].

Además, se aprecia que no hay ningún tipo de GC superior a otro, sus efectos son indistinguibles a dosis equivalentes.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, dado que percibimos el evidente efecto del GC, mejorando la calidad de vida del paciente, y que disponemos de tratamientos para mejorar la masa ósea y antirreabsortivos, podríamos plantearnos cómo y cuándo asociar tratamientos, como los bisfosfonatos y los GC, para que el rendimiento de ambos fuera máximo en estas pacientes.[39].

Los fármacos utilizados en la AR, los AINEs y otros analgésicos, los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), la terapia biológica y los GC [40-42] mencionados anteriormente, se utilizan combinados para conseguir la máxima eficacia para el manejo de la enfermedad de forma óptima.[43, 44].

Resumen del tratamiento farmacológico:

- ✓ AINEs (vo)
- ✓ GC (vo)
- ✓ FAMES:
 - Metotrexato (vo-parenteral/sem)
 - Leflunomida (vo/diario)
 - Sales de oro (vo-im/diario-sem)
 - Sulfasalazina (vo/diario)
 - D-penicilamida (vo/diario)
 - Antipaludicos: Cloroquina e Hidroxicloroquina (vo/diario)
 - Inmunosupresores no citotóxico: Ciclosporina A (vo/diario)
 - Inmunosupresores citotóxico: Azatioprina, Clorambucil, Ciclofosfamida. (vo/diario)

- ✓ Terapia Biológica:
 - ANTI -TNF:
 - Infliximab (anticuerpo monoclonal)(iv/6-8 sem)
 - Etanercept (sc/ 1-2 veces sem)
 - Adalimumab (anticuerpo monoclonal)(sc/14 días)
 - ANTI- IL 1: Anakinra (sc/diario)
 - ANTI-CD : Rituximab (anticuerpo monoclonal)(iv/6 meses)
 - INHIBIDORES DE IL-6:
 - Tocilizumab (anticuerpo monoclonal)(iv/4 sem))

Resumen de tipos de GC más utilizados y tabla de equivalencias:

- Acción corta:
 - ✓ Cortisona (Dosis equivalente en mg: 25)
 - ✓ Hidrocortisona (Dosis equivalente en mg: 20)
- Acción intermedia:
 - ✓ Prednisona (Dosis equivalente en mg: 5)
 - ✓ Prednisolona (Dosis equivalente en mg: 5)
 - ✓ Metilprednisolona (Dosis equivalente en mg: 4)
 - ✓ Triamcinolona (Dosis equivalente en mg: 4)
 - ✓ Deflazacort (Dosis equivalente en mg: 7,5)
- Acción prolongada:
 - ✓ Dexametasona (Dosis equivalente en mg: 0,8)
 - ✓ Betametasona (Dosis equivalente en mg: 0,6)

El objetivo del tratamiento será conseguir la remisión de la enfermedad o conseguir la mínima actividad inflamatoria.

1.7) Seguimiento:

Dentro del seguimiento de la enfermedad, nos centramos en la valoración sistemática de un conjunto de parámetros, que evalúan el grado de actividad inflamatoria,

la discapacidad funcional y el daño estructural.[45]. Así mismo, se valoran efectos secundarios de los fármacos pautados y la comorbilidad asociada a la AR [46].

En la valoración del grado de actividad inflamatoria, se realiza el recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, la evaluación del dolor, la determinación de los reactantes de fase aguda, la evaluación global de la enfermedad, por el médico y el paciente, y se sintetiza la información mediante índices de actividad compuestos, como el Disease Activity Score (*DAS*) y el Simplified Disease Activity Index (*SDAI*) [47]. Clasificamos, fundamentalmente, cuatro tipos de actividad: remisión, actividad baja, moderada y alta.

El ***DAS28*** (Disease Activity Score), es el más utilizado en nuestro medio. Se calcula con cuatro variables: *NAT28*: número de articulaciones tumefactas, basado en el recuento articular de 28 articulaciones (interfalangicas proximales, metacarpofalangicas, muñecas, codos, hombros y rodillas), *NAD28*: número de articulaciones dolorosas, basado en el recuento articular de 28 articulaciones (las descritas anteriormente), la *VSG* y la Evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente, con la Escala analógica visual (*EVA*): graduación en forma de regla de 10 cm dividido de 1 cm en 1 cm, la puntuación va del 0 al 10 y el paciente autoevalúa su dolor: desde 0: muy bien, a 10: muy mal. Con estas variables, se realiza el cálculo con una fórmula que aporta los resultados en una escala del 0 al 10, ($DAS28 = 0,56(\sqrt{NAD28}) + 0,28(\sqrt{NAT28}) + 0,7(\ln VSG) + 0,014 (EVA)$).

Cuando utilizamos el *DAS28*, su valor condiciona el grado de actividad de la AR, cuando tiene un valor $<2,4$, la enfermedad está en remisión; en la actividad baja el valor es $>2,4$ y $<3,6$; se considera enfermedad moderada si el índice es $>3,6$ y $<5,5$; y la actividad alta presenta una cifra $\geq 5,5$.

Otro índice de actividad como el *DAS*, es el *SDAI*, difiere en el número de parámetros incluidos, así como en los métodos utilizados para su cálculo. Éste es menos utilizado actualmente.

Los criterios de remisión también pueden ser clínicos, pero la utilidad práctica clínica habitual es menor, debido a que dos de los seis criterios utilizados son poco habituales en la evaluación sistemática del paciente.

En la evaluación de la discapacidad funcional, atribuida a la enfermedad, se recomienda la utilización del índice denominado **HAQ** (Health Assessment Questionnaire) en la versión reducida validada para España. Se basa en la opinión del enfermo sobre su enfermedad en la última semana. Evalúa las dimensiones de la salud más afectadas en la AR. Se agrupa en ocho áreas: vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene personal, alcanzar, presión y otras actividades (tareas de casa, compras, entrar y salir de un coche), en una escala del 0 a 3; 0: sin alteración funcional y 3: máxima incapacidad. Se encuentra indirectamente relacionado con el grado de actividad de la enfermedad [48]. Hay otros cuestionarios genéricos sobre calidad de vida, como el SF-36 [49], pero son menos utilizados en esta enfermedad en nuestro entorno.

Se realizan radiografías de manos y pies cada año, al comienzo de la enfermedad, y después, según la evolución, revisando así la progresión del daño estructural [50-53].

Valoramos la respuesta al tratamiento, en cuanto a la actividad de la enfermedad, tanto desde el punto de vista subjetivo médico, como según la variación en el DAS28 con respecto al estado actual.

Las revisiones en consulta variarán dependiendo del caso y situación de paciente, no excediendo de 6 meses entre consultas.

1.8) Pronóstico:

Los factores pronósticos predictivos negativos son: género femenino, bajo nivel de estudios, FR elevado, inflamación articular persistente en el tiempo, anticuerpo antipéptido citrulinado positivo, número elevado de articulaciones tumefactas (>20 al inicio de la enfermedad), elevación de los reactantes de fase aguda de manera continuada, HAQ elevado en la visita inicial (≥ 1 sobre 3), la afectación precoz de 2 o más grandes articulaciones, aparición rápida de erosiones, presencia de manifestaciones extra-articulares (nódulos, vasculitis), y retraso en el inicio del tratamiento con FAMEs. [54].

2. ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOPOROSIS.

La OP es una enfermedad que día tras día adquiere mayor relevancia y que tiene un gran impacto en la población general. Su importancia radica, no solo en el hecho de que, a partir de cierta edad, aparece una pérdida ósea fisiológica, a la que se suma una pérdida ósea patológica, que aparece en una gran parte de la población, especialmente en mujeres, y que conducen a un aumento del riesgo de padecer fracturas, sino también, porque su aparición se sigue de un aumento de la morbi/mortalidad y un deterioro de la calidad de vida en estos pacientes.

Junto al problema sanitario de la OP y sus complicaciones, hay que añadir el gran coste socioeconómico que supone, tanto en el entorno personal y familiar, como en la comunidad, debido fundamentalmente al aumento de la presencia de fracturas osteoporóticas o por fragilidad. El análisis de estos costes, tanto directos como indirectos, conlleva una gran incertidumbre y, como es lógico, no se limitan al de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. El cálculo es difícil y sesgado, ya que la información disponible es incompleta [55]. Entre los directos, están los debidos a hospitalización, cuidados ambulatorios y farmacéuticos. Estos pueden tener relación con los cuidados asistenciales inmediatos, sociales y hospitalarios, tanto a corto, como a largo plazo, y con los fármacos. Los costes de hospitalización se ven influidos por su duración. Entre los cuidados ambulatorios, se incluyen las visitas al traumatólogo, visitas a otros médicos, incluido el de cabecera, las visitas de enfermería, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la ayuda telefónica.

En los costes directos no médicos, se contabilizan los cuidados sociales y los cuidados informales. Entre los cuidados sociales, se tienen en cuenta, entre otros, arreglos para la adaptación de la casa, cuidados sanitarios recibidos en el domicilio, ayuda domiciliaria y transportes.

Por último, entre los costes indirectos, se considera principalmente la pérdida de producción del paciente o de los familiares que los atienden [56]. La disminución de la calidad de vida relacionada con la salud, tiene un importante coste social e individual [57].

A partir de estas premisas, el diagnóstico de la OP antes de la aparición de las fracturas osteoporóticas, requiere de la valoración de los factores predisponentes y del estudio de la densidad mineral ósea (DMO), mediante la Densitometría radiológica dual (Dual energy X-ray absorptiometry) (DXA)[58-60].

Hoy día conocemos muchos factores que predisponen a la pérdida de masa ósea, osteopenia y OP [61-63]. Un factor de riesgo de OP muy importante, que no debemos olvidar, es la edad. La población española es una población cada vez más envejecida, y presenta una pirámide poblacional con una morfología en bulbo, morfología que se ha acentuado con respecto a la pirámide de 1991. Esa circunstancia social debe tenerse en cuenta, de modo primordial, si se pretende mantener una buena calidad de vida en nuestra sociedad.

Hoy día, se considera a la AR un factor independiente para el desarrollo de OP [64, 65]; además, en este tipo de pacientes aparecen otros factores de riesgo sobreañadidos, como la impotencia funcional, que produce en ocasiones mayor sedentarismo.

Aunque se han propuesto medidas para reducir este problema, que supone una carga de gran magnitud desde el punto de vista socio-económico, la OP sigue estando infradiagnosticada, y muchos pacientes, incluso con fracturas reconocibles como osteoporóticas, permanecen sin tratamiento. Las medidas sociales y políticas son aún insuficientes para abordar la prevención de este grave problema socio-sanitario.

2.1) Definición de Osteoporosis:

La OP es una enfermedad frecuente, responsable de gran parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. La OP, probablemente, ha acompañado a la humanidad desde su existencia, pero el concepto y definición actual son relativamente recientes.

La definición se decidió en dos importantes reuniones de expertos: la primera, en 1993 [66], y la más reciente, en marzo del 2000, organizada por NIH [67], de ellas salieron sendos documentos de consenso. En el primero de estos documentos se definió la OP como “trastorno sistémico esquelético caracterizado por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad para la fractura”. En el consenso del año 2000 se simplifica la definición y se señala que se trata de una enfermedad “con una resistencia ósea deteriorada, lo que predispone a la fractura”. Además, se precisa que “la resistencia ósea es el resultado de la integración de la densidad y la calidad ósea [62]. Visto de este modo, se considera que el deterioro de la función biomecánica (resistencia) se ve comprometida, no solo por la pérdida de la cantidad, sino también por el deterioro de elementos, como la microarquitectura, de la que depende la calidad del tejido. No se hace ninguna mención a causas o mecanismos etiopatogénicos, puesto que puede influir más de un factor causal, y son varios los mecanismos patogénicos por los que se puede llegar a la disminución de la resistencia ósea. Es interesante destacar que, desde el punto de vista clínico, solo se menciona la fractura, lo que refleja la pobre expresión clínica durante el desarrollo de la enfermedad antes de la fractura.

Han pasado casi dos siglos hasta consensuar este concepto, desde la primera observación por Jean Lobstein, en 1830, quien constató unos agujeros mayores de los habituales en algunos huesos humanos, que describió como porosos, acuñando así el término de OP. Su reconocimiento como entidad clínica, se debe a Fullen Albright, quien describió la OP postmenopáusica en 1940 y la relacionó con una disminución de estrógenos [68].

Se mantuvo, durante mucho tiempo, el concepto de OP como equivalente al de pérdida de masa ósea, apoyado por la definición de OP densitométrica propuesta por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 [69], y que es una propuesta operativa para valorar el riesgo de fractura, basada en niveles o puntos de corte de la DMO, para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se consideran normales valores de DMO superiores a -1 Desviaciones Estandar (DE) en relación a la media de adultos jóvenes (T-score > de -1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (T-score entre -1 y -2,5); OP valores de DMO inferiores a -2,5 DE (T-score inferior a -2,5) y OP establecida cuando, junto a las condiciones previas, se asocia una o más fracturas osteoporóticas. Ya se señala en ésta, que han de tenerse en cuenta otros parámetros como la edad, la rapidez de la pérdida ósea o la frecuencia de caídas. Por tanto, la baja densidad mineral es un dato más a incluir en la valoración en conjunto del paciente.[70].

La tendencia actual es valorar el riesgo absoluto de fractura utilizando parámetros clínicos y no solo densitométricos. Con este enfoque, se propuso un grupo de estudio de la OMS para evaluar el riesgo de fractura, el Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), que no solo incluye la DMO, sino parámetros clínicos. Falta aún por determinar los umbrales de intervención y evaluación para cada población. Sobre el FRAX trataremos en un apartado más adelante.

2.2) Tejido Óseo:

a) La Estructura y composición:

El tejido óseo adulto presenta dos organizaciones arquitectónicas:

- Hueso *esponjoso o trabecular* (es el 20% del volumen óseo, aunque constituye el 70% de la superficie)
- Hueso *compacto o cortical* (es el 80% del volumen óseo).

Este tejido está formado por: [62],[71]

- Células: Los Osteocitos, los osteoblastos y los osteoclastos.

- ✓ Los osteoblastos: Son células de gran actividad metabólica, algunas se encuentran en su forma activa (produciendo matriz ósea) y otras en fase de reposo (células de revestimiento). Son ricos en fosfatasa alcalina. Poseen receptores de membrana para la parathormona (PTH) y la insulina (ambas estimulan los osteoblastos) [72], también para las hormonas tiroideas (activan la resorción) y receptores intracelulares para estrógenos y vitamina D3. Expresan colágeno tipo I, IL1, IL6, PG-E y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1), el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) y el factor soluble inhibidor de la unión del RANK con el RANK-Ligando (RANKL), conocido como osteoprotegerina (OPG).

En la diferenciación y activación del osteoblasto intervienen principalmente dos complejas vías de señalización molecular: la vía Wnt (Wingless) y las Bone morphogenetic protein (BMP), cada una de las cuales incluye gran número de ligandos, receptores y antagonistas endógenos.

La vía Wnt participa en la osteoblastogénesis, activando la diferenciación de células madre mesenquimales hacia la vía osteoblástica, bloqueando su diferenciación hacia la línea adipocitaria. Esta vía requiere la interacción de la glicoproteína Wnt con el receptor Lipoprotein receptor related peptide (LRP5) y su correceptor frizzled.

Las BMP son factores proteínicos pertenecientes a la superfamilia del TGF- β y han sido identificadas como proteínas que pueden inducir una cascada de formación ósea endocondral [73, 74].

- ✓ Osteocitos: Durante la síntesis de matriz, cierta cantidad de osteoblastos quedan incluidos en el hueso, transformándose en osteocitos. Tienen numerosas prolongaciones conectadas en red con otros osteocitos y con osteoblastos, permitiendo el flujo intercelular. Producen una proteína inhibidora de la formación ósea, la esclerostina, codificada por el gen SOST, que interfiere con la

señalización de las BMP y de la vía Wnt. Otro inhibidor de la vía Wnt es el Dickkopf (DKK-1), que es un inhibidor endógeno del receptor LRP5.

- ✓ Osteoclastos: Los precursores son de estirpe monocítica. Son ricos en fosfatasa ácida resistente al tartrato. El sistema RANK/RANKL es fundamental para la diferenciación, proliferación, maduración y activación osteoclástica. Cuando el osteoclasto se activa, libera gran cantidad de ácidos, hidrogeniones, que actúan sobre el componente mineral, y de catepsina K y otras proteasas, que hidrolizan la matriz no calcificada. Después, se fagocita la matriz ósea, degradando finalmente el hueso.

- Sustancia intercelular o matriz ósea: Con componente orgánico y componente mineral.

- ✓ Componente orgánico:

Las Fibras de colágeno tipo I y proteínas no colágenas.

Las Fibras de colágeno tipo I: Constituyen el 95% de la matriz orgánica, son sintetizadas por los osteoblastos. Esta síntesis tiene una fase intracelular, en la que se sintetiza procolágeno, y una fase extracelular en la que el procolágeno pasa a tropocolágeno. En este proceso de maduración del colágeno se originan otros productos, que son eliminados, y su determinación indica, de manera indirecta, la síntesis. Durante el proceso de resorción, gracias a la acción de colagenasas, el colágeno se escinde en fragmentos peptídicos, ligados o no a puentes de piridinolina. Estos productos se determinan en sangre u orina evaluando así la resorción, son marcadores de resorción.

Proteínas no colágenas: Estas juegan un papel importante en la atracción y adhesión de las células óseas. Algunas son extraídas de la

circulación y otras son sintetizadas por los osteoblastos. Por citar alguna: La *osteocalcina* (es la más abundante, interviene en el inicio de la mineralización, tiene afinidad por la Hidroxiapatita y su determinación es un marcador de formación ósea) la *Osteonectina*, la *osteopontina*, la Tromboespondina, la proteína AGL ósea, las *sialoproteínas* y la *albúmina*.

- ✓ Componente mineral o inorgánico: La mineralización se lleva a cabo una vez producida la matriz osteoide. Está compuesta por *fosfato cálcico*, *carbonato cálcico*, *fluoruro cálcico*, *fluoruro magnésico* e *hidroxiapatita*. Éstos se depositan entre los intersticios de las fibrillas de colágeno.

b)-Modelado y remodelación:

El modelado: son las modificaciones del hueso durante el crecimiento, tanto en longitud, como en anchura.

La remodelación: es la renovación continua del hueso para evitar la fatiga ósea y adaptación a las necesidades mecánicas. Gracias a la acción conjunta de los osteoclastos y osteoblastos, se forma sobre la superficie ósea la llamada *unidad de remodelación ósea (URO)*. Forma de cono en hueso cortical y forma de hemitúnel en hueso trabecular. Sobre la URO se renueva el tejido, gracias al acoplamiento (coordinación temporal y espacial de osteoblastos y osteoclastos), dando como resultado *la unidad estructural ósea (UEO)*, con forma cilíndrica en el cortical y plana en trabecular [62, 71].

Durante toda la vida adulta hay un recambio óseo (Turnover); se expresa en volumen de hueso renovado por unidad de tiempo, siendo más intenso en el hueso trabecular.

Debe haber un balance óseo de cero, para conservar el hueso sin pérdida de masa ósea; cuando se produce más resorción que formación, se presentará un balance negativo con disminución de DMO.

En la regulación de la remodelación intervienen varios factores [75]:

Generales: Entre los que destacan *la PTH* (incrementa el recambio óseo, estimula osteoblastos y osteoclastos, actúa de forma directa sobre los osteoblastos y fibroblastos, que son las células con receptores para la misma y, a través de las citocinas, activan los osteoclastos [72]), *la vitamina D3* (estimula mineralización y absorción de calcio, estimula osteoclastos), *la calcitonina* (inhibe osteoclastos), *los estrógenos* (disminuye el recambio óseo), *los GC* (aumentan la resorción y disminuyen la formación *in vitro*). Además, *la sobrecarga mecánica* es un factor importante de remodelación ósea.

Locales: Podemos citar, por un lado, los que aumentan la resorción, destacando entre ellos *las interleucinas* (IL-1, IL-6), *el TNF*, *el INF- γ* , *el factor estimulador de colonias de macrófagos* (M-CSF); y, por otro lado, los que aumentan la formación, como el *Factor de crecimiento transformador β* (TGF- β), tipos 1 y 2, *el factor de crecimiento derivado de las plaqueta* (PDGF), *el factor de crecimiento insulinoide 1 y 2* (IGF-1 y 2), *el factor de crecimiento fibroblástico ácido* (aFGF) y *básico* (bFGF), y *la osteogenina*:

A los anteriores, se han añadido otras citocinas que controlan la actividad metabólica ósea, como los componentes del ya citado sistema RANK/RANKL/OPG; y, más recientemente, se ha observado la importancia de la esclerostina y el Dickkopf (Dkk-1), como inhibidores de la formación ósea.

2.3) Parámetros óseos:

En la definición de OP se introducen algunos conceptos como los de masa, microarquitectura, resistencia, densidad y calidad óseas.

La masa ósea está relacionada con la cantidad de hueso. En la evolución de la masa intervienen dos factores: por un lado, el pico de masa ósea conseguido en la juventud, y por otro, la pérdida ósea en etapas posteriores. El pico de masa ósea es la cantidad de mineral óseo que se logra durante la fase de desarrollo y maduración esquelética. El incremento de la masa ósea va paralelo al crecimiento, por lo que es más intenso en los primeros años. En la adolescencia cabe diferenciar una primera fase con predominio del crecimiento, y en la que la formación de la matriz puede ser mayor que la mineralización, y una segunda fase, en la cuál hay una disminución del remodelado óseo y del crecimiento, frente a un aumento de la DMO. Después viene la fase de consolidación, relacionada con una reducción en la renovación ósea, en la que se alcanzan los incrementos esperados en el mineral óseo. Hay una serie de factores determinantes del pico de masa ósea, entre los que cabe destacar: los genéticos, los nutricionales, los hormonales, el ejercicio y el tabaquismo.

Se estima que el pico de masa ósea se adquiere hasta los 20-30 años [76] La densidad adquirida es fundamental a la hora de presentar mayor o menor riesgo de fractura ; según el modelo de Horsman y Burkinshaw, se ha sugerido que la DMO explica hasta un 70% de la fragilidad ósea [77].

A partir de la 3ª década, la masa ósea va decreciendo a una velocidad entre 0,3 - 0,5% al año en los hombres y, probablemente, paralela en las mujeres. Esta pérdida fisiológica se debe al normal desequilibrio de cada una de las URO. En las mujeres, con la llegada de la menopausia, aparece un déficit estrogénico y un aumento de la frecuencia de activación de osteoclastos. [78]. Los estrógenos afectan la osteoclastogénesis y la función osteoclástica [79], su acción disminuye la síntesis del RANKL y de algunas citocinas proinflamatorias, por lo que su falta provoca una pérdida ósea, que varía desde el 1% al 5% anual,("perdedoras de hueso normales" y "perdedoras rápidas" según la menor o mayor velocidad de pérdida de masa, si superan el 3% son rápidas) durante los 5-10 primeros años [80].

Un individuo que no alcance su masa ósea óptima, puede desarrollar OP sin que ocurra una gran pérdida ósea. Por tanto, el crecimiento insuficiente del hueso en la niñez y adolescencia es tan importante como la pérdida ósea tardía en el desarrollo de OP [81].

La microarquitectura, concepto introducido en la definición de OP de 1993, es uno de los componentes no directamente relacionados con la masa ósea. La pérdida de hueso afecta a la masa ósea y la microarquitectura, y es especialmente importante para la resistencia del hueso trabecular. Se ha comprobado en numerosos estudios biomecánicos [82] que hay un aumento de la fragilidad ósea, cuando disminuyen el espesor y número de trabéculas. Las posibilidades técnicas actuales permiten conocer la microarquitectura ósea y su resistencia “in vivo”, mediante métodos como la micro-TC, y, aunque utilizadas por el momento solo para fines investigadores, pueden ser de utilidad para la evaluación clínica de los pacientes en un futuro no lejano [83].

La calidad ósea es un componente de la resistencia ósea junto con la densidad ósea [84]. Es un término difuso, pero se consideran integrantes de la calidad ósea algunos parámetros óseos como la microarquitectura, el recambio, la acumulación de daño y la mineralización. De un modo más genérico, se puede contemplar como calidad todos aquellos elementos relacionados con la resistencia ósea, distintos de la masa ósea.

2.4) Riesgo de Fractura:

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso. En este sentido, la OP es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo, pues algunos están relacionados con la DMO, y, por tanto, con sufrir OP, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica, cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

En el mecanismo de producción de las fracturas pueden influir algunas circunstancias extraesqueléticas. En este sentido, conviene recordar que las fracturas dependen de la concurrencia en un individuo de un hueso frágil y la caída. No es inusual que la frecuencia de caídas se asocie también a un mayor riesgo de fractura[85].

Cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO, por encima del nivel de OP [86]. Por ello, las estrategias actuales van dirigidas no solo a la detección de los individuos con OP, sino a prevenir las fracturas, identificando a los individuos con riesgo de fractura elevados y estimando el riesgo de fractura absoluto.

Merecen una especial consideración los factores de riesgo de fractura, como la propia DMO baja, y otros, independientes de la DMO, entre los que se encuentran la historia previa de fracturas por fragilidad [87], la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo [88] No todos estos factores tienen la misma fuerza predictora de fractura, destacan, por su importancia clínica, los antecedentes personales o familiares de fracturas.[89-91].

En la actualidad se valora el riesgo de fractura con diferentes aplicaciones. Una de las propuestas es el FRAX que valora el riesgo absoluto de fractura.

2.5) Epidemiología :

La OP, en individuos entre 20-80 años en España, tiene una prevalencia de 5,18% en hombre y 11,12% en mujeres, en columna lumbar, y de 1,1% y 4,29%, respectivamente, en cuello del fémur [71]. Estas cifras sufren cambios importantes, cuando se evalúan los individuos por edad, sobre todo en las mujeres.

Es una enfermedad muy frecuente que afecta a 150 -200 millones de personas en el mundo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes pertenecen a países desarrollados de América del Norte, Europa y Japón. En líneas generales, se estima que, entorno al 33% de las mujeres mayores de 50 años, va a sufrir OP.

2.6) Etiopatogenia:

La OP es el resultado de una alteración en el remodelado óseo, que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación. El resultado es una masa ósea baja y alteraciones de la microarquitectura [92]. Existen varios tipos de OP que pueden clasificarse en dos grandes grupos: primarias y secundarias [93].

Un tipo de OP primaria es la involutiva, que afecta tanto a varones como a mujeres, y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea.

La OP primaria más frecuente es la postmenopáusica, que está ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos, se acompañan de una fase de pérdida ósea acelerada. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo y, aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y células óseas [94]. Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura ósea, que se traduce en fragilidad del hueso. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación.

Recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida, regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico, favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de PTH. Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de OP involutiva, en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central.[95].

La proporción de OP primaria en el varón parece ser menor que en la mujer, pues en el varón el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo. La OP del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. Desde un punto de vista densitométrico, se recomiendan los puntos de corte señalados para la OP postmenopáusica, índice T por debajo de -2.5 de la media de la población juvenil [96].

Las causas de OP secundaria son aquellas que se producen como consecuencia de una enfermedad o la toma de fármacos. La más frecuente es la OP inducida por GC (OIC), que se tratará en profundidad más adelante.

Los factores de riesgo de OP a destacar son:

a)- Tabaco:

En las mujeres fumadoras se han descrito una serie de circunstancias que favorecen la OP. Presentan una menopausia natural más temprana, tienen un catabolismo más rápido de los estrógenos exógenos y parece que algunos compuestos del tabaco pueden inhibir, de manera directa, a los osteoblastos, no conociéndose exactamente el mecanismo por el que se produce [75, 97]. En mujeres fumadoras de más de 20 cigarrillos al día, se observa una menor masa ósea [98].

b)- Sedentarismo y movilidad:

Los enfermos con algún problema osteo-articular tienen frecuentemente dificultad para realizar ejercicio, puesto que las fuerzas mecánicas estimulan la formación de un hueso de características normales, la falta de ejercicio tiene un efecto negativo sobre la masa ósea.

Está demostrada la relación entre pérdida de DMO y el sedentarismo, por ejemplo se ha visto que la ausencia o disminución importante de carga por parálisis, inmovilización o limitación de la actividad, se asocia a descenso en la masa ósea.

En cuanto al ejercicio, diversos estudios han demostrado un mayor desarrollo óseo (4-5%) en niñas y adolescentes con actividad física elevada, lo que se traduce en un pico más alto de masa ósea y supone un beneficio que se mantiene hasta la postmenopausia. En los años siguientes, hasta los 20, el ejercicio sigue teniendo su efecto positivo importante, aunque su magnitud baja a la mitad aproximadamente.

Caminar 4 horas a la semana, o el ejercicio físico equivalente, ha demostrado disminuir un 41% el riesgo de fractura de cadera [99].

c)- Herencia / raza y sexo.

Los factores genéticos son determinantes en la OP. Algunos hechos que apoyan esta contribución genética en la DMO son, por ejemplo, que la mujer negra posee una mayor masa ósea en la edad adulta y se aprecian niveles más elevados de calcitonina, por lo que está más protegida de la OP; otro ejemplo es que las hermanas de pacientes con OP tienen una menor DMO que otras mujeres de la misma edad [75]. Además, aparece una correlación familiar en el pico de masa ósea alcanzado y la pérdida que se produce posteriormente [62]. Ya se ha comentado que las fracturas por fragilidad, en familiares de primer grado, predisponen a menor masa ósea y a más riesgo de fractura.

d)- Hábitos tóxicos:

Debemos mencionar, por su frecuencia, la cafeína (con la que se ha descrito un aumento en la calciuria y se sospecha que presenta una acción directa sobre el hueso), el alcohol [62, 75] (con influencia en el metabolismo de la vitamina D, y del que se postula una acción tóxica directa sobre el hueso) y otras drogas (también con acción tóxica directa sobre el hueso).

e)- Alimentación:

Se han descrito como factores de riesgo determinadas desviaciones de la nutrición. Las dietas pobres en calcio [75] se asocian a un menor pico de masa ósea. Una dieta rica en proteínas, y quizás rica en fosfatos, está implicada en una disminución de DMO. En las mujeres postmenopáusicas hay una correlación positiva limitada de ingesta de calcio, con incrementos de la DMO <1% en 2 años [100]. Varios estudios realizados en niños en crecimiento, con nutrición normal, que recibieron suplementos de Ca, observó una aceleración de su crecimiento, pero no un incremento del pico de masa ósea; el aporte elevado se asoció a una mayor excreción, en primer lugar por las heces y después renal [101, 102].

f)- Factores hormonales

Hay situaciones que disminuyen el pico de masa ósea, como la pubertad retrasada, la insuficiencia gonadal primaria, la insuficiencia gonadal secundaria, la primera gestación a edad temprana, la amenorrea asociada a bajo contenido adiposo por anorexia nerviosa y

la elevación de la hormona luteinizante (LH), que comprende bajo nivel de estradiol y testosterona. Otros factores causan pérdida ósea acelerada, como la ooforectomía a edad temprana, con el descenso brusco de estrógenos que conduce a una menor densidad ósea. La terapia hormonal sustitutiva tiene demostrado efecto en la DMO en mujeres postmenopáusicas con GC[103, 104].

g)-Alteraciones en el peso:

En mujeres pre y perimenopáusicas se ha observado un aumento del riesgo de padecer OP en las excesivamente delgadas, por debajo de 19 Kg/m² de Índice de masa corporal (IMC) [105]. Una explicación racional es que, en las mujeres de menor peso, se produce un nivel más bajo de estrógenos, debido a la aromatización disminuida de la androstenodiona en los adipocitos.

h)-Otras comorbilidades:

Enfermedades que afectan al tejido óseo como el hipertiroidismo, la enfermedad de Cushing, el hiperparatiroidismo primario, la enfermedad celíaca, las hepatopatías severas, el mieloma múltiple, y, por supuesto, la AR.[106, 107].

g)-GC y otros Fármacos:

Podemos citar algunos medicamentos de manejo frecuente como heparinas, anticoagulantes e inhibidores de la bomba de protones. Y otros de administración más restringida como los inmunosupresores.

Otros fármacos a destacar son los GC. Sin tener en cuenta la causa desencadenante de su utilización, sabemos que la terapia crónica con éstos es la causa más frecuente de OP inducida por fármacos [63] y la tercera causa de OP en adultos. La pérdida ósea afecta principalmente al hueso trabecular y, también, aunque menos, al cortical [108].

Los efectos de los GC sobre el hueso comienzan a observarse a las pocas semanas del inicio del tratamiento [109], puede perderse incluso un 12% de masa ósea, seguido posteriormente del 3% de pérdida por año.

En cuanto a la modificación del umbral de fractura, no hay consenso, unos autores se inclinan a pensar que hay aumento, y otros autores consideran que no se modifica el umbral de fractura vertebral [110]. Algunos estudios observan que hasta un 90% de los pacientes tratados con GC a largo plazo van a presentar un elevado incremento del riesgo de fractura, [111] incluso al año de tratamiento aprecian que el riesgo se duplica con dosis habitualmente consideradas como “fisiológicas”. El riesgo de fractura está tanto en relación con la dosis diaria, como con la dosis acumulada [112, 113]. Así y todo, se ha apreciado en algunos estudios, que, incluso a dosis inferiores a 7,5 mg/día de prednisona, o equivalente, aparece aumento del riesgo de fractura vertebral cuando la dosis total acumulada es inferior a 1 g. [114, 115]. Así mismo, se ha observado que cuando se retira el tratamiento con GC, el riesgo de fractura disminuye, pero se mantiene elevado en relación con pacientes que no los han tomado [114, 116]. Los efectos de los GC en la DMO son parcialmente reversibles [117, 118]. De un modo general, podemos considerar que la mitad de los pacientes tratados durante más de 6 meses con GC tendrán OP.

De manera general, fuera del contexto de la AR, los GC en el tejido óseo deprimen la actividad osteoblástica y reducen la viabilidad de los osteocitos [119]; Por ello, desde el comienzo del tratamiento, se afecta la formación ósea y se asocia a una mayor fragilidad con mayor riesgo de fractura. Estos cambios no se traducen inicialmente en cambios significativos de la DMO. Así, algunos consensos proponen, como umbral de OP inducida por GC, un valor de T-score inferior a (-1.5) en pacientes menores de 65 años [67]. El efecto directo de los GC sobre las células óseas se debe a la presencia de receptores de GC, tanto en los osteoblastos, como en los osteoclastos. La mayor pérdida ósea se produce durante el primer año de tratamiento [120], sobre todo durante los 3 primeros meses de tratamiento, debido al efecto inhibitor de la apoptosis de los osteoclastos [121]. Esta acción se potencia por el aumento de la apoptosis de los osteoblastos con una disminución de la formación ósea.

Los GC también actúan sobre la homeostasis mineral, [122] y disminuyen la absorción gastrointestinal de calcio, provocado por un bloqueo del receptor de la vitamina D en el enterocito, al competir con la 1,25 vitamina D, que tiene también una estructura esteroidea, inhibe la proteína transportadora. Además, pueden aumentar la excreción urinaria de calcio, por interferencia con su reabsorción tubular. Estos dos mecanismos contribuyen a reducir la calcemia y a estimular la síntesis de la PTH, ocasionando un hiperparatiroidismo secundario. La consecuencia final sería un aumento de la

osteoclastogénesis y de la resorción ósea. Por otro lado, los GC disminuyen las hormonas gonadales. En algunos estudios, se observa un efecto inhibitor sobre la secreción de gonadotropinas hipofisarias y sobre la actividad de las gónadas. Los niveles circulantes de androstenodiona y estrona disminuyen en respuesta a la reducción de la función adrenal, producida por la inhibición de la ACTH y a la atrofia glandular resultante.

Además, se han descrito efectos directos sobre el hueso, donde provocan una inhibición de la síntesis de la matriz ósea y modulan la expresión de mRNA, que codifica osteopontina, fibronectina, beta-integrina y sialoproteína ósea. A esto se suma la reducción de la capa osteoide y el incremento de la apoptosis.

Recientemente, se han aportado datos de las consecuencias de los GC sobre las señales autocrinas y paracrinas, que intervienen en la osteoclastogénesis. En estudios experimentales *in vitro* se ha observado la inhibición de la producción osteoblástica de la osteoprotegerina, provocando mayor osteoclastogénesis.

Los efectos adversos del tratamiento también alcanzan al músculo que se atrofia, a la vez que pierde fuerza y resistencia, lo que representa un riesgo para las caídas.

2.7) Manifestaciones clínicas:

La OP es una enfermedad asintomática, motivo por el cual es conocida como la “epidemia silenciosa”.

Las principales manifestaciones clínicas se deben a sus complicaciones, las fracturas. Las fracturas por fragilidad más frecuentes se localizan en columna vertebral, muñeca y cadera. Suelen clasificarse, de modo más general, como vertebrales y no vertebrales. Entre las no vertebrales se incluyen también las de húmero, pelvis, costillas y otras de frecuencia menor. No suelen incluirse como osteoporóticas las fracturas de dedo, cráneo y, se duda, de las de tobillo.

La pérdida de masa ósea implica un adelgazamiento de las trabéculas y de la cortical. Sucede más rápidamente en trabéculas, por este motivo las fracturas se producen con más frecuencia en columna vertebral. Las fracturas de cadera suelen ser de aparición más tardía, en sujetos de mayor edad, cuando la pérdida de hueso cortical es más evidente.

Padecer fracturas previas se considera un factor de riesgo, con carácter adictivo, a más fracturas más riesgo de padecer otras nuevas.

Se producen por un traumatismo menor, como una simple caída desde la posición de bipedestación. Por ello, también se conocen como fracturas por fragilidad. Aparecen principalmente después de los 50 años, lo que las diferencia de las traumáticas que predominan durante la juventud. Las manifestaciones clínicas de las fracturas por fragilidad son las mismas que las del resto de las fracturas de la misma localización, se acompañan de dolor, impotencia funcional y deformidad [123].

La fractura vertebral es la más prevalente. Su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, si bien es frecuente que sea asintomática, un 37% en la serie de Angeli y cols, aumentando con la edad [124]. Puede ser consecuencia de un esfuerzo mecánico, al cargar peso o agacharse, pero también puede no haber motivo aparente. La manifestación más típica es un dolor agudo, intenso, localizado en columna, que se exagera con los movimientos y disminuye con el reposo. El dolor llega a ser muy incapacitante, impidiendo el sueño. La intensidad del dolor suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas, para desaparecer al cabo de 2-3 meses. El dolor puede irradiarse hacia las costillas o hacia las piernas, según proceda de la columna dorsal o lumbar. Sin embargo, cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas y solo pueden comprobarse mediante una radiografía de columna lumbar o dorsal. Por este motivo, se clasifican como clínicas o morfométricas, estas últimas solo evidenciables por técnicas de imagen [125, 126]. En algunos pacientes, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la columna, puede desarrollarse una inestabilidad de la columna, con contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa e incongruencia de las carillas articulares, que pueden ser la causa de dolores crónicos axiales [127].

Las fracturas vertebrales torácicas suelen tener una compresión en cuña, que da origen a la cifosis característica de estos pacientes (“joroba de la viuda”). Las fracturas lumbares acostumbran a aplastarse en su altura central (vértebras en diábolo). La pérdida de altura de los cuerpos vertebrales disminuye la distancia entre la parrilla costal y la pelvis; así, en algunos pacientes incluso llega a establecerse un contacto doloroso entre ambas (síndrome costo-pélvico). La acumulación de aplastamientos vertebrales se traduce en una pérdida de altura. Algunos autores consideran que una disminución superior a 3 cm en dos años sería un signo indirecto de fracturas vertebrales. Es interesante destacar que la

fractura vertebral osteoporótica raramente se acompaña de las complicaciones neurológicas que acompañan a las fracturas vertebrales de otro origen [128]. La aparición de manifestaciones neurológicas medulares o radiculares debe hacernos pensar en un origen no osteoporótico de la fractura [127]. Las modificaciones de la columna pueden dificultar la dinámica torácica y alterar la ventilación. El abdomen pierde capacidad de volumen, se hace prominente y se modifica el tránsito intestinal.

La fractura más grave es la de cadera, generalmente desencadenada por una caída. Aunque no hay datos que lo apoyen, se ha generalizado la creencia popular de que, en presencia de una OP importante, el paciente se fractura la cadera estando de pie y que después cae. La mayor tasa de mortalidad asociada a la OP está relacionada con la fractura de cadera y representa uno de sus más importantes costes sociales. Las causas de muerte son diversas y en numerosos casos no está relacionada directamente con la fractura [129]. La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características [130]. La mayor parte necesitan intervención quirúrgica. Pero, las repercusiones de una fractura de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino al deterioro de la calidad de vida. La mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Por ejemplo, sólo una quinta parte de los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura, lo hacen 6 meses después [56].

La fractura de Colles tiene menos repercusiones que las dos anteriores. En algunas pacientes puede originar dolor local persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera [56].

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia. La aparición de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los pacientes [131]. Las repercusiones familiares de un paciente con fractura de cadera y, a menudo, con una gran dependencia física y psíquica, sencillamente no pueden llegar a calcularse por su complejidad.

2.8) Tratamiento:

Dentro del tratamiento de la OP y la prevención de fracturas tenemos unas medidas no farmacológicas y otras farmacológicas.

Las medidas no farmacológicas son aplicables a toda la población, e incluyen: evitar el tabaco, el alcohol y el sedentarismo, realizar una alimentación equilibrada, evitar déficit de vitamina D, y, una medida fundamental con frecuencia olvidada, evitar el riesgo de caídas. [132, 133].

El tratamiento farmacológico comprende, hoy en día, los siguientes:

- Ca: 1-1,2 g/día, (el más usado es el carbonato cálcico).(vo).
- Vitamina D: 400-800 U/día (vo).
- Bisfosfonatos:
 - Alendronato: 10 mg/día o 70 mg/sem (vo).
 - Risedronato: 5 mg/día o 35 mg/sem (vo).
 - Etidronato: 400 mg/día 2 semanas cada trimestre (vo).
 - Ibandronato: 150 mg/mes (v.o).
 - Zoledronato: 5 mg/año (iv).
- Calcitonina: 200 U/día nasal (calcitonina de salmón).
- Modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM): para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas.
 - Raloxifeno: 60 mg/día (vo).
 - Bazedoxifeno: 20 mg/día (vo).
- Ralenato de estroncio: 2 g/día (vo).
- Teriparatida: 20 µg/ sc y PTH 1-84.
- Terapia Hormonal Sustitutiva (THS): variable según la mujer (de primera elección en mujeres con menopausia precoz sintomática y con OP).

Debemos hacer hincapié en los bisfosfonatos que son los más empleados. Son fármacos antirresortivos, que disminuyen la actividad de los osteoclastos y la resorción, aumentan la DMO y reducen, tanto los niveles los marcadores de resorción, como de

formación ósea [134-136]. Se aconseja asociarlos a suficiente aporte de Ca y vit D. Los más estudiados son el alendronato, el risedronato y el zoledronato [137-141].

Alendronato: Está indicado en prevención secundaria, donde demostró reducción de fracturas vertebrales y de cadera. En prevención primaria, solo se encontraron diferencias frente a placebo en la disminución de fracturas vertebrales en mujeres con $T < -2,5$ [142-145].

Risedronato: En la prevención secundaria disminuye la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, en mujeres, y disminuyen el riesgo de primera fractura vertebral. Es de primera línea también en prevención y tratamiento de OIC. [146-153].

Acido zoledrónico: Eficaz sobre las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. De administración anual tiende a facilitar la adherencia al tratamiento. Tiene el inconveniente de que es de administración intravenosa. Recomendado en el tratamiento de la OIC [154-157].

Las recomendaciones de la SEIOMM aconsejan la prevención primaria de la OP por GC en personas tratadas con 7,5 mg o más de prednisona al día (o dosis equivalente de otro glucocorticoide) en mayores de 65 años o cuando tienen una T-score inferior a (-1,5), cuando se espera que dicha medicación sea mantenida durante más de 3 meses. El tratamiento debe mantenerse tanto tiempo como el enfermo esté con dichas dosis de GC; además, deben mantenerse si persiste la OP tras suprimirlas, o si continúan otros factores de riesgo [158, 159].

Asimismo el Grupo de trabajo en OP de la Sociedad Española de Medicina Interna (GTO-SEMI), elaboró unas recomendaciones de tratamiento. Por un lado en mujeres postmenopáusicas: se tratará a pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5 mg/día de prednisona, o equivalente, durante más de 3 meses, también a pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a (-1,5), que vayan a recibir, o estén recibiendo, más de 2,5 mg/día durante más de 3 meses; Por otro lado, en mujeres premenopáusicas o varones: se tratará a pacientes que vayan a recibir, o hayan recibido, más de 7,5 mg/día, durante más de 3 meses, también a pacientes con DMO (medida por DXA) con una puntuación T inferior a -1,5, que vayan a recibir, o hayan recibido, más de 5 mg/día durante más de 3 meses; Y finalmente también se tratará a todos los pacientes con fracturas previas por fragilidad. Se mantendrá éste mientras se utilicen los GC.

El American College of Rheumatology (ACR) y el Royal College of Physicians, a nivel internacional, han propuesto también una serie de recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la OIC. Por un lado, al igual que la SEIOMM y la GTO-SEMI, la administración de suplementos de calcio y vitamina D, y por otro, el tratamiento con GC a las mínimas dosis posibles. Además, cuando esté indicado, se realizará la intervención terapéutica con bisfosfonatos u otros fármacos. Las guías del Royal College of Physicians, del Reino Unido, recomiendan que se haga una prevención primaria en todos los hombres y las mujeres mayores de 65 años, en individuos con antecedentes de fracturas previas y en personas más jóvenes con T-score de DMO $\leq (-1,5)$, que vayan a seguir un tratamiento con GC orales durante al menos 3 meses.

En la OIC el tratamiento aceptado en la actualidad, con evidencia científica, incluye los bisfosfonatos, el calcio y la vitamina D, y la teriparatida, que se utilizará en casos graves. [160-171].

Hay otros fármacos en estudio, como el anticuerpo monoclonal, denosumab, inhibidor del ligando del RANK, utilizado en mujeres postmenopáusicas con OP, así como en pacientes con AR.[172, 173].

3. LA ARTRITIS REUMATOIDE Y LA OSTEOPOROSIS.

La AR es una enfermedad de etiopatogenia inflamatoria, en la que se produce una activación de la cascada inflamatoria, que tiende a perpetuarse. En estas condiciones existe un aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, que tienen un claro efecto sobre el hueso [174]. Los GC forman parte del tratamiento habitual de numerosas enfermedades de base inflamatoria, como la AR, por ser, en la actualidad, los antiinflamatorios más potentes. Pero éstos, por si mismos, producen efectos secundarios sobre el hueso, ya descritos en el apartado anterior. Además, en la AR existen otros factores, que también pueden influir negativamente sobre el hueso, como la inmovilización o la atrofia muscular. Por tanto, el hueso de los pacientes con AR está sometido a numerosas circunstancias favorecedoras de la pérdida ósea y del aumento de la fragilidad [175-178].

No es de extrañar que la AR esté identificada en la actualidad, como un factor de riesgo de OP. Sin embargo el peso de su presencia en la inducción de pérdida ósea, y la facilidad para las fracturas, no se conoce bien, especialmente cuando se trata de hacer la valoración de un paciente concreto.

El proceso fisiopatológico que se produce en la AR, se acompaña de un aumento de las citocinas proinflamatorias, y consecuentemente de una estimulación para la pérdida ósea, tanto a nivel local como a nivel sistémico [179, 180]; La elevación de IL, como la IL-1 o la IL-6, y el TNF- α , son capaces de inducir la osteoclastogénesis, a través del sistema del RANK-RANKL-OPG. De hecho, se ha descrito una elevación importante de RANKL procedente de linfocitos T, en la articulación de los pacientes con AR. Este incremento podría explicar la aparición de erosiones óseas articulares, que afectan al hueso subcondral de los márgenes articulares y la osteopenia yuxtaarticular adyacente a las articulaciones inflamadas, que son lesiones características de la AR.

La expresión de RANKL está especialmente incrementada en una subpoblación de células T, las Th17, involucradas en la producción de IL-17, que se consideran muy osteoclastogénicas.

En condiciones fisiológicas, las subpoblaciones de células Th1 y Th2 limitan el efecto de la IL-17, mediante la producción de citocinas. La IL-17 induce la síntesis de enzimas degradantes de las matrices cartilaginosa y ósea. Este efecto se equilibra por las

células Treg, que inhiben la destrucción ósea por un mecanismo dependiente de contacto celular, que suprime la formación de osteoclasto. Lo cual puede estar relacionado con la expresión de la citocina asociada a la célula T citotóxica 4 (CTLA-4), que es un ligando alternativo, e inhibe la activación de las células T, y se une a los antígenos B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) de los preosteoclastos. Este efecto es mediado posiblemente por la expresión de células T citotóxicas. Por otro lado, la Treg pueden expresar citocinas como IL-4, IL-10 y TGF- β , que no solamente tienen propiedades antiinflamatorias, sino que también suprimen la osteoclastogénesis [181]. Todo este proceso de equilibrio osteoimmunológico se rompe en la AR, por el incremento de células Th17 y el gran aumento de la osteoclastogénesis.

Pero la inflamación puede tener también efectos óseos generalizados, característicos de la OP. Las citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , podrían actuar por una doble vía al inhibir la formación ósea, bloqueando la vía Wnt-beta-catenina del osteoblasto, y facilitar la osteoclastogénesis, disminuyendo la producción de OPG, con el consiguiente predominio del RANKL. La inhibición de la vía Wnt se llevaría a cabo, probablemente, a través de la participación del Dkk-1. Se produciría un desequilibrio entre formación ósea y osteoclastogénesis, predominando esta última, tanto a nivel general, como local, con la consecuente OP y el aumento del riesgo de fractura.

En la valoración del estado óseo de los pacientes con AR, hay que tener en cuenta la influencia de los GC, que son la causa más frecuente de OP secundaria. Los efectos deletéreos óseos inducidos por los GC, inicialmente, se atribuyeron a una disminución de la absorción intestinal de calcio y, subsecuentemente, a un hiperparatiroidismo secundario, que induciría la pérdida ósea, como ya se ha mencionado. Sin embargo, en los últimos años, se ha comprobado que los GC tienen un efecto directo sobre las células óseas. Por un lado, inhiben la apoptosis de los osteoclastos, con el consiguiente aumento de la resorción; y, por otro lado, disminuyen la formación ósea, por una acción directa sobre los osteoblastos, induciendo su apoptosis. El resultado es un aumento de la resorción ósea, con disminución de la formación. Los GC tienen un enorme impacto sobre el hueso, que, clínicamente, se traduce en un aumento de las fracturas. Este aumento aparece especialmente durante la fase de tratamiento, pero también se mantiene en menor grado una vez finalizado el tratamiento.

Debido a la concurrencia de estas dos circunstancias en la AR, aumento de las citocinas proinflamatorias y el tratamiento con GC, se esperaría una potenciación del riesgo de fractura. Sin embargo, este supuesto no ha sido probado [182]. Los datos son

escasos respecto a si el uso de los GC puede disminuir la inflamación de la AR, y así limitar de algún modo los efectos negativos óseos de la inflamación, en los pacientes con AR [183]. De hecho, los GC tienen un amplio uso por su efecto beneficioso en la AR, tanto sintomático, como en relación con la patogenia de la enfermedad.[184-186]. Algunos autores señalan que la actividad de la AR tiene un efecto deletéreo óseo, que predomina sobre el efecto negativo óseo de los GC, los cuales mejoran la capacidad funcional sin alterar la DMO [187, 188]. Ayudan a mejorar la movilidad y a reducir la discapacidad. Su efecto terapéutico permitiría a los pacientes incorporarse a un ejercicio físico superior al del periodo en el que la artritis se encuentra activa. Con el ejercicio se produciría una mejoría de la DMO; relación que ha sido probada por numerosos autores [189].

Las guías de práctica clínica preconizan que el uso de GC se haga a las dosis más bajas posibles, lo suficiente para beneficiarnos de los efectos anti-inflamatorios, reduciendo los efectos secundarios.

Estos consejos para disminuir el efecto negativo de los GC, no siempre son posibles en algunas enfermedades, por ello se adoptan otras medidas de prevención primaria o secundaria para frenar la OP y, por tanto, el riesgo de fractura, como la modificación de los hábitos de vida, se promueve el abandono del tabaco y alcohol, recomendación de realizar ejercicio físico aeróbico, tratamiento con fármacos antirresortivos, y el aporte suplementario, si fuese necesario, de calcio (1-1,2 g/día) y vitamina D (800 UI/día). Se recomienda comenzar por valorar los factores de riesgo y minimizarlos en lo posible. [190-192].

Entre los tratamientos que podemos manejar, para mejorar la masa ósea, están los aminobisfosfonatos, que consiguen aumentar la DMO y reducir el número de fracturas. Estos resultados se han descrito en diversos ensayos clínicos utilizando alendronato [193], risedronato [194-196], ibandronato y ácido zoledrónico (estos dos últimos por vía intravenosa) [197]. De este modo, se intenta paliar los efectos adversos de los GC sobre el hueso, en las pacientes con AR, en quienes concurren numerosos factores de riesgo.

En el análisis de la bibliografía, sobre la utilización y efecto de GC en la AR, encontramos resultados contradictorios. En el artículo de De Nijs y cols, la utilización de GC aumenta la prevalencia de deformidades vertebrales [198]. También se han observado diferencias en la DMO al utilizar los GC, incluso a bajas dosis [199-202]. Nolla y Cols, [61], observan una reducción de DMO en mujeres con AR. En este estudio en

mujeres postmenopáusicas con AR, tratadas con dosis bajas de GC, se detectó una reducción de los valores densitométricos, tanto lumbares, como en cuello femoral, en relación con la población sana. Estos resultados no distinguen entre la acción de los GC y la propia AR en estas mujeres. Además, otros estudios, como el trabajo de Da Silva y cols, destacan que las dosis bajas de GC tienen un escaso efecto sobre la DMO, equiparable al del placebo [140]. Otros autores como Book y cols, o Sambrook y cols, [203-206], no confirman la disminución de DMO con la utilización de GC a baja dosis, en las mujeres con AR, así como De Vries y cols tampoco lo observan con dosis altas intermitentes de GC [114]. Hamalainen y cols, compara en mujeres premenopáusicas con AR, el efecto de la administración de prednisona, en relación con pacientes sin GC y un grupo control, sin encontrar diferencias de DMO entre ellas [207]. Sin embargo, Spector y cols, no encuentran diferencias en la DMO cuando se utilizan GC, pero sí por el propio hecho de padecer AR [208]

A la vista de estos resultados controvertidos, no queda claro si es correcto valorar la AR y los GC, como factores de riesgo que potencian, o suman, sus efectos osteopenizantes. Estos elementos son considerados por algunas herramientas tipo FRAX como dos factores que se suman y potencian el riesgo de fractura osteoporótica. Pero la heterogeneidad de los resultados anteriores podría deberse, entre otras circunstancias, a la interacción, e inhibición, de los GC en el proceso inflamatorio. La reducción de la actividad de la AR tiene que resultar, probablemente, beneficiosa, al disminuir el volumen de la red de citocinas proinflamatorias [209]. Los pacientes con AR de escasa actividad tienen una mejor capacidad funcional y menor sintomatología, lo cual se traduce en una mejoría de las condiciones de salud ósea.

4. INDICE DE PREDICCIÓN DE FRACTURA, FRAX.

La aceptación de la OP, como una enfermedad de amplia repercusión mundial, llevó a la OMS en 1998 a tomar medidas sobre este problema de salud. Para lo cual, planteó un programa para identificar y validar factores de riesgo osteoporóticos, que fuese de fácil acceso y que pudiera utilizarse para crear algoritmos de diagnóstico y tratamiento. Fue desarrollado por Kanis y otros colaboradores en la Universidad de Sheffield. Se creó un índice para evaluar el riesgo de fractura, el FRAX, Fracture Risk Assessment Tool. [210-212].

Los modelos FRAX fueron diseñados a partir de 9 cohortes de base poblacional prospectiva de Europa, América del Norte, Asia y Australia, que incluyeron 59232 pacientes (74% mujeres). Combinaron los modelos individuales e integraron los factores clínicos de riesgo que resultaron con consistencia en las diferentes cohortes. Con estos datos, se calculó la contribución al riesgo de fractura de los diferentes factores de riesgo.

Con la información proporcionada, se construyeron los modelos matemáticos para calcular el riesgo de presentar fractura: dos modelos para el riesgo de la fractura global osteoporótica y dos para la fractura de cadera, según se introdujese o no el dato de la DMO en el algoritmo diagnóstico.

A continuación, desarrollaron un test on line para la evaluación del FRAX, cuya dirección de página web es: http://www.Sheffield.ac.uk/FRAX/index_SP.htm, al que accedemos desde cualquier conexión de internet.

En dicha página, de acceso libre, se selecciona el país, en nuestro caso España; si se realiza el cálculo para un país que no tenga modelo, se elige un país sustituto, que sea representativo en términos de expectativa de vida y en incidencia de fractura.

Para el cálculo, se introducen los valores de edad, talla, peso y se anotan los valores requeridos de las variables dicotomizadas que son: Sexo, Fractura Previa por fragilidad, Antecedente de fractura de cadera en los padres, Tabaquismo actual, Consumo de GC a largo plazo, en cualquier momento, otras causas de OP secundaria, Consumo diario de alcohol de 3 o más unidades al día de media y padecer AR. Se complementa con la DMO de cuello femoral en g/cm² en los casos que es posible.

Los datos que hay que introducir de manera obligatoria son: la edad, el sexo, el peso, en Kg, y la talla, en cm. En el resto de las variables dicotómicas, si no marcamos respuesta, es asumido como respuesta negativa. En nuestro caso, en esta página marcamos siempre sexo femenino y la AR con respuesta positiva; después vamos introduciendo las variables requeridas y recogidas previamente.

Hay que realizar ciertas consideraciones respecto a algunas de las variables. La toma de GC es considerada positiva cuando se realiza durante más de 3 meses en total, en una dosis de 5 mg/día o superior. También hay que especificar, que el rango de edad de este modelo está entre 40 y 90 años, a edades inferiores, el cálculo está aproximado a la edad mínima de 40 años. En cuanto al rango de peso, varía de 25 a 125 Kg, y el rango de talla oscila de 100 a 200 cm. Respecto a la variable Antecedente de OP secundaria, se aplica en el caso de hipogonadismo no tratado, osteogénesis imperfecta, enfermedad inflamatoria intestinal, inmovilidad prolongada, trasplante de órgano, diabetes tipo I e hipertiroidismo no tratado. Estas comportan un riesgo sobreañadido que no está demostrado de forma tan consistente como la AR, por ello, solo contribuyen al cálculo del riesgo cuando no se introduce el valor de la DMO, y solo contabilizará como un factor de riesgo aunque se padezca más de una enfermedad.

Los factores de riesgo que contribuyen de manera más significativa al aumento del riesgo son el antecedente de fractura de cadera parental, el antecedente de fractura de bajo impacto en el propio paciente y la toma de GC.

Después de introducir los valores requeridos, establece los resultados de riesgo absoluto de fractura de los próximos 10 años, uno en cadera y otro de la fractura osteoporótica global (fractura de columna, antebrazo, cadera y húmero proximal). Hay que tener en cuenta que, dentro del riesgo de fractura global, hay diferente proporción del tipo de fractura esperado, dependiendo de la edad de la paciente.

Destaca como principal aportación del FRAX, que utiliza el riesgo absoluto de fractura, lo cual nos indica la probabilidad de presentar una fractura en un periodo de tiempo determinado. Otra aportación, de gran interés para el profesional, es que permite orientar las decisiones diagnósticas y terapéuticas, no solo con el dato densitométrico, sino con el conjunto de los factores de riesgo. En cuanto a su aportación, dentro de la economía

de la salud, conocer el riesgo de fractura permite calcular el coste-efectividad de cada umbral de intervención diagnóstica o terapéutica.

Evaluar el riesgo de fractura de un individuo mediante variables clínicas, y tener un cálculo inicial de fácil acceso, permite orientar al médico en el tipo de intervención más adecuada, tratar, o, en los casos intermedios, continuar realizando pruebas diagnósticas, en el caso del estudio de la masa ósea, la densitometría ósea. Con el resultado de la densitometría, que complementa el cálculo inicial del riesgo, se pueden tomar decisiones en el abordaje terapéutico. Dado que hay individuos que poseen una DMO dentro de la normalidad, y aún así presentan fracturas osteoporóticas, la posibilidad de añadir otras variables, que corrijan esa falta de sensibilidad de la densitometría, es un avance en el estudio de este problema de salud. Aún no se han determinado umbrales de tratamiento con este índice en los diferentes grupos de población, pero, una vez consensuados, podría ser una gran herramienta para facilitar el correcto uso de pruebas diagnósticas, así como en el tratamiento.

La aplicación FRAX, en la actualidad, limita la DMO al cuello del fémur, ya que hay gran cantidad de información disponible sobre esta localización del esqueleto; y, para cualquier edad y DMO, el riesgo de fractura es aproximadamente el mismo en hombres y en mujeres.

Dentro de sus limitaciones, está la falta de inclusión de fracturas vertebrales radiológicas, pues solo fueron incluidas, al elaborar el algoritmo, las clínicas. También el IMC puede dar un cálculo erróneo porque se incluye la talla actual, que podría estar disminuida por la presencia de las fracturas vertebrales.

El peso de cada factor de riesgo es diferente a cada edad, y el riesgo de fractura aumenta según se van sumando factores de riesgo. La cuestión que nos planteamos, llegados a este punto, es si la valoración de forma independiente, en el mismo individuo, de la AR y los GC es correcta. Si parte del proceso de la degeneración ósea, en la AR, se debe al efecto inflamatorio, cuando introducimos en esa ecuación un tratamiento que revierte tal inflamación, los GC, los efectos no deberían considerarse aditivos.

El índice está siendo validado, tanto para otros países, como para grupos étnicos inicialmente no cubiertos por éste. Además, presenta algunas deficiencias que probablemente se perfeccionarán con el tiempo, como la necesidad de introducir en el

cálculo del riesgo no solamente el consumo de alcohol, sino la cantidad. No es suficiente introducir ese dato como una variable dicotómica, puesto que a más cantidad de alcohol ingerido, hay más riesgo de fractura; La dosis, alta o baja, de GC es otro factor que debería ser tenido en cuenta; Otro factor a modificar es la presencia de fracturas previas, que tienen un carácter aditivo, a más fracturas presentes, más riesgo de padecer sucesivas. Estas son variables que llamamos dosis-dependientes, pero el FRAX asume para el cálculo una exposición media. Otros factores que influyen en el riesgo de fractura en mayor o menor medida, y que deberían tenerse en cuenta, son, por citar algunos, la presencia de caídas frecuentes, el nivel de actividad física, tratamientos previos aceleradores de la pérdida de masa ósea, tales como antiepilépticos, y las alimentaciones deficientes de calcio [213].

Aún sin perfeccionar, cada día es más utilizado para tomar decisiones diagnósticas, por ejemplo, según el programa de actividades preventivas de la salud, PAPPs, en la mujer, un resultado del cálculo del FRAX en mujeres situado entre el 10-20%, justificaría la realización de densitometría ósea, por DXA. A este ejemplo, se le sumarán otros casos, dada la accesibilidad del cálculo [214-216].

Aunque ya aparecen las primeras recomendaciones basadas en el FRAX, carecemos de una unificación de criterios a día de hoy. Por ello, este índice, o sus variantes, deben ser analizados y utilizados aún con reserva por parte del profesional, valorando los casos individualmente para la toma de decisiones en la práctica diaria.

OBJETIVOS E HIPOTESIS

II.- OBJETIVOS E HIPOTESIS:

1. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS DEL ESTUDIO.

Aunque los GC son fundamentales en el control de algunas enfermedades, su administración crónica tiene numerosos efectos adversos, entre ellos, el descenso de DMO y el correspondiente incremento del riesgo de fractura. Otros factores, como la inmovilización prolongada, algunos fármacos, ciertas sustancias del tipo del tabaco, alcohol, y las enfermedades inflamatorias también contribuyen a aumentar el riesgo. Para conseguir una correcta evaluación, tendremos en cuenta el conjunto de los factores.

En la AR, la producción de numerosas citocinas proinflamatorias estimula la osteoclástogénesis y tiene una gran repercusión sobre el metabolismo y la estructura del hueso. La pérdida ósea acompañante se asocia a un aumento de la tasa de fracturas. Pero, además, otras circunstancias clínicas que acompañan a la AR, como la disminución de la capacidad funcional, la atrofia muscular y la polimedicación pueden influir sobre este efecto deletéreo óseo.

Estos pacientes, al mismo tiempo, reciben con frecuencia GC. En estas condiciones, sería esperable una acumulación de los factores de riesgo para OP y un incremento de fracturas osteoporóticas. Pero su utilización suele acompañarse de una disminución del estado de inflamación, por lo que en esta circunstancia no debería considerarse necesariamente, en la realidad clínica, como un factor de riesgo acumulado. El resultado final sobre el hueso dependerá de cuales sean los factores positivos y negativos más potentes.

Además, los GC mejoran la calidad de vida de los enfermos con AR. No solo limitan la inflamación, sino que reducen otros factores negativos al mejorar la capacidad funcional. Si, como promulgan las guías de práctica clínica, asociamos tratamientos antirresortivos, como los bisfosfonatos, para contrarrestar el efecto osteopenizante, conseguiremos resultados provechosos.

Hay pocos estudios sobre la influencia de factores de riesgo de OP y fracturas osteoporóticas, en pacientes con AR, comparando el resultado de utilizar o no los GC. Se

echan en falta estudios enfocados hacia el objetivo de conocer el efecto glucocorticoideo, bajo la influencia de otros factores negativos sobre el hueso en pacientes con AR, en los que la etiopatogenia de la enfermedad ya ejerce, de por sí, una acción negativa ósea.

En este estudio, pretendemos conocer cuál es la situación ósea de estas pacientes. Partimos de la hipótesis de que *“el tratamiento glucocorticoideo, a largo plazo, no provoca un descenso de densidad mineral ósea en la paciente con artritis reumatoide, sino que, al contrario, puede contribuir a mejorar su salud ósea”*.

2. OBJETIVOS.

2. 1.- OBJETIVO PRIMARIO:

El objetivo principal de este trabajo es “conocer cuál es la DMO en mujeres pre y postmenopáusicas con AR, y el efecto derivado del tratamiento con GC”.

2. 2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Estudiar la influencia sobre la DMO de algunos parámetros de la evolución de la enfermedad, como tiempo de evolución, grado de actividad y capacidad funcional, tanto en la muestra total, como en subgrupos en estas pacientes.
- Valorar la variación de DMO, respecto a la utilización de GC y/o bisfosfonatos.
- Calcular el FRAX, índice absoluto de riesgo fractura recientemente propuesto por la OMS.
- Conocer la prevalencia de OP, según los criterios densitométricos de la OMS, así como la prevalencia de las fracturas, en el momento inicial del estudio.

MATERIAL Y METODOS

III.- MATERIAL Y METODOS:

1.- PACIENTES DEL ESTUDIO

1. 1.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

La población de estudio son mujeres con AR, atendidas en el Servicio de Reumatología de Salamanca. Se realiza la recogida de muestra por una selección sistemática de las pacientes que acuden a revisión a la consulta de reumatología.

Los criterios de inclusión: mujeres entre 20 y 85 años de la provincia de Salamanca, de raza caucasiana, con AR.

Los criterios de exclusión: las pacientes con tratamientos no reumatológicos que influyen sobre el hueso, como terapia hormonal sustitutiva, heparina, así como pacientes que presenten enfermedades graves o terminales. También, pacientes que no estén de acuerdo con formar parte del estudio o realizar la entrevista clínica, que no quieran realizarse densitometría, o que no cumplan los criterios de inclusión.

1. 2.- GRUPOS

En el Estudio Transversal, se analiza la variable DMO-L:

- En una primera fase del estudio, se analiza la muestra completa con respecto a las variables de interés.
- En una segunda fase, se divide la muestra para el análisis de datos en dos grupos (analizando las variables y sus categorías con esta distribución):
 - Grupo I: mujeres con tratamiento con GC.
 - Grupo II: mujeres sin GC.

En el Estudio Prospectivo, se analiza la variación de DMO-L:

- En una primera fase, realizamos el análisis de datos en conjunto:
 - Según la utilización de GC.
 - Grupo 1: Con GC
 - Grupo 2: Sin GC
 - Según la utilización de Bisfosfonatos:
 - Grupo A: Con bisfosfonatos
 - Grupo B: Sin bisfosfonatos
- En la segunda fase, se divide por subgrupos:
 - Mujeres con GC,
 - Grupo 1.A: Con Bisfosfonatos
 - Grupo 1.B: Sin Bisfosfonatos
 - Mujeres sin GC:
 - Grupo 2.A: Con Bisfosfonatos
 - Grupo 2.B: Sin Bisfosfonatos
 - Mujeres con Bisfosfonatos:
 - Grupo 1.A: Con GC
 - Grupo 2.A: Sin GC
 - Mujeres sin bisfosfonatos:
 - Grupo 1.B: Con GC
 - Grupo 2.B: Sin GC

2.- ENTREVISTA CLINICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Los datos personales y clínicos se recogieron mediante una entrevista. Consistió en una primera visita, en la que se registraron los antecedentes personales de carácter general, antecedentes gineco-obstétricos y la historia general; en éstos, se hizo hincapié en el tiempo de evolución de la enfermedad, el tratamiento actual y el tratamiento de los últimos años, la necesidad de tratamiento con GC, tiempo y dosis requerida, así como las variaciones más significativas en el estado basal, la capacidad funcional y situación subjetiva.

Además, se reunieron datos de hábitos dietéticos y actividad diaria.

2. 1.- PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS:

Todos los datos fueron recogidos por la investigadora y se registraron en una plantilla, previo consentimiento de la paciente, que se muestra en el anexo 1.

Todas las variables registradas en la plantilla fueron incorporadas a la base de datos informatizada, con un número de historia adjudicado al azar. Aunque no todas fueron utilizadas en el estudio principal, sí fueron de interés para realizar un estudio completo del paciente. Utilizamos el mismo modelo para todas las entrevistas realizadas, añadiendo la fecha correspondiente a la entrevista.

2. 2.- DENSITOMETRIA RADIOLOGICA DUAL:

Se midió la DMO de columna y cadera, mediante densitómetro Hologic, modelo QDR 4500W Elite. Según sus características técnicas, se estima una precisión del 1%. Utilizamos en nuestro estudio el cálculo de DMO en columna lumbar (a nivel total), para el estudio principal, dado que es el que mejor correlaciona la pérdida ósea en hueso trabecular, con una gran reproductibilidad. Para el estudio secundario, el cálculo del FRAX, se utilizó la DMO de cuello femoral.

Se realiza un control de calidad diario, que requiere de un simulador de columna para calibración; sirve para 20 mediciones.

El modelo de calibrador o Phantom (QC) es el Modelo DPA/QDR-1 Anthropomorphic Spine Phantom:

Phantom S/N 10686

Hologic Part Number: 030-1967

| | <i>Area</i> | <i>BMC</i> | <i>DMO</i> |
|--------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|
| <i>Pencil-Beam</i> | <i>cm²</i> | <i>g</i> | <i>g/cm²</i> |
| <i>Fan-Beam</i> | <i>N/A</i> | <i>N/A</i> | <i>N/A</i> |
| | <i>52.75</i> | <i>52.74</i> | <i>1.000</i> |

La temperatura de trabajo óptima es de 15-32°

Los controles y las mediciones se realizaron en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Salamanca.

Solicitamos dos densitometrías radiológicas, separadas en al menos un año, para valorar la evolución, con su respectiva corrección según la edad y el pico de masa óseo, con dos medidas, el T-score y el Z-score. Estos valores indican la cantidad de densidad mineral de hueso, que varían del promedio. Resultados negativos indican menor densidad ósea, y positivo, mayor. El T-score es una comparación de la densidad mineral promedio del hueso del paciente, con el de una persona sana, de 30 años, del mismo sexo y etnia. El Z-score es el número de desviaciones estándar de un paciente con densidad mineral promedio del hueso que es diferente de la densidad promedio mineral del hueso para su edad, sexo y etnia.

La absorciometría por Rayos X de doble energía (DXA) determina la DMO en g/cm^2 , con una reproducibilidad suficiente para ser empleada de manera habitual en la práctica clínica diaria, como método de diagnóstico y seguimiento de la OP

Esta técnica genera una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos X de alta y baja energía.

Se analiza, mediante esta técnica, la columna lumbar, en proyección postero-anterior, y la extremidad proximal del fémur. En la columna lumbar, se suele determinar la DMO de la segunda, la tercera y la cuarta vértebras lumbares y un promedio de todas ellas. En la cadera, se puede determinar la DMO del cuello femoral, del triangulo de Ward, del trocanter mayor, de la región intertrocanterea y de la cadera total.

La precisión de la DXA puede verse comprometida a nivel lumbar por espondiloartritis degenerativa. Además, la Densitometría no permite distinguir entre hueso cortical y trabecular, así como no puede discriminar las alteraciones de la geometría ósea y los relacionados puramente con incrementos específicos de masa.

2. 3.- ANALITICA:

Se solicitó en la entrevista clínica un estudio complementario rutinario de todas las pacientes que presentan AR, como son: hemograma, bioquímica con función hepática y lipídica, FR, anticuerpo anti-peptídico citrulinado, marcadores bioquímicos de recambio óseo y reactantes de fase aguda.

Los reactantes de fase aguda reflejan la presencia de un proceso inflamatorio, pero no son específicos de la AR; los más utilizados son la VSG y la PCR.

Se solicita el FR, autoanticuerpo tipo Ig M (puede haber isotipos Ig G e Ig A), el cual está incluido en los criterios diagnósticos, aunque no es específico de la AR. Su ausencia no excluye la enfermedad, pero tiene un valor pronóstico y se asocia a enfermedad más grave.

También se determina el anticuerpo anti-peptídico citrulinado, es un autoanticuerpo que es positivo en la población con AR en casi un 35% de los pacientes, con elevada especificidad, que solo aparece en el 1-3% de la población sana.

2. 4.-RADIOLOGIA:

Se recogieron los datos radiológicos de columna dorso- lumbar, se solicitaron estudios en las pacientes que no los tuvieran en los años anteriores. Las radiografías fueron realizadas en el servicio de radiología del Hospital Universitario de Salamanca.

Revisamos las radiografías de columna dorsal y lumbar, midiendo manualmente la altura.

Se mide la altura anterior, media y posterior del cuerpo vertebral, utilizando el índice de deformidad vertebral de Genant; una disminución de alguna de las alturas vertebrales de al menos el 20% se considera deformidad.[217, 218]. Después, registramos las fracturas del cuerpo vertebral, clasificadas en fracturas en cuña, bicóncavas o aplastamientos. En las fracturas cuneiformes especificamos si son anteriores o posteriores, son consecuencia de un colapso del borde anterior o posterior del cuerpo vertebral, los aplastamientos son secundarios a la compresión vertebral, con disminución de las tres alturas vertebrales, y las vértebras bicóncavas, son debidas a la disminución de la altura media y disminución del cociente medio/posterior.

Las fracturas osteoporóticas más frecuentes en la población general son las vertebrales (D4-L4), y de ellas las fracturas lumbares. Donde mejor se observan es en la proyección lateral, siendo la imagen más característica la vértebra bicóncava.

3.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional, inicialmente de corte transversal de mujeres con AR, en el que se recogen los datos de la primera entrevista. Posteriormente, efectuamos un análisis descriptivo de la muestra y valoramos la prevalencia de fracturas con el estudio más reciente.

A continuación, se realiza un estudio longitudinal prospectivo, observando las variaciones de DMO entre dos densitometrías solicitadas durante el tiempo de seguimiento de la paciente.

La duración del estudio fue de 5 años, de noviembre de 2004 a diciembre de 2009. Con un periodo de reclutamiento de 3 años y un tiempo de seguimiento de 1 a 5 años.

Todas las participantes fueron invitadas a participar en el estudio e informadas sobre los objetivos del estudio. Se solicitó su consentimiento informado y se les asignó un número de historia, para después adjuntar los datos al fichero y analizarlos, de manera que se pudiera garantizar la confidencialidad, siguiendo la normativa vigente en ese momento en materia de protección de datos.

Se estimó que el periodo de reclutamiento de 3 años garantizaba una suficiente representatividad de la población a estudiar.

El seguimiento se dio por terminado cuando todas las pacientes, incluidas al inicio del estudio, tuvieron la posibilidad operativa de acceder a más de dos revisiones en consulta y la opción de realizarse una nueva densitometría. Se estudiaron las pérdidas mediante el contacto telefónico o, cuando no fue posible, la consulta de su historia clínica hospitalaria.

4.- **VARIABLES:**

Se adquirieron durante la entrevista clínica y posterior revisión de la historia clínica.

4. 1.- **VARIABLE PRINCIPAL:**

La variable principal del estudio es *la Densidad mineral ósea lumbar total (DMO-L)*, la variable dependiente, expresada en gramos/cm². Utilizamos la DMO-L, porque valora bien la pérdida de masa ósea por GC y es uno de los principales predictores del riesgo de fractura.

A partir de esta variable, determinamos otras dos variables dependientes para la segunda parte del estudio: *la Diferencia entre la DMO-L de la primera a la segunda densitometría y el Porcentaje de variación de la DMO-L.*

4. 2.- **LAS VARIABLES SECUNDARIAS:**

Nuestro estudio trabaja con las siguientes variables clínicas independientes

Tratamiento con GC: Variable “CORTICOIDE”, cualitativa con dos categorías:

- Si.
- No.

Estado hormonal: Variable “MENOPAUSIA” cualitativa con tres categorías:

- Premenopausia.
- Postmenopausia desde hace 10 años o menos
- Postmenopausia desde hace más de 10 años.

Otras variables :

Tiempo de evolución de la enfermedad: Con tres categorías:

- Menos de 2 años de evolución.
- De 2 a 10 años de evolución.
- Más de 10 años de evolución

Actividad de la Enfermedad, según el DAS28 modificado, dividimos en tres categorías:

- Remisión.
- Actividad Baja.
- Actividad Moderada o Alta

La edad de las pacientes la dividimos en cuatro categorías:

- Menores de 50 años.
- De 50 a 60 años.
- De 60 a 70 años.
- Más de 70 años.

Capacidad funcional, HAQ, con dos categorías:

- $HAQ \leq 1,25$
- $HAQ > 1,25$

Tratamiento con bisfosfonatos, con dos categorías:

- Si
- No

Recogimos también las características antropométricas, índice de masa corporal, clínicas básicas, gineco-obstetricas y otras características de la enfermedad.

Otras variables cualitativas de dos categorías son: Tabaco, Alcohol, tratamientos reumatológicos, ejercicio físico, antecedentes familiares de fracturas de cadera, las fracturas vertebrales, dorsales y lumbares, y no vertebrales osteoporóticas.

Examinamos también otras variables clínicas como, tiempo de utilización de los GC y dosis acumulada de los mismos.

5.- ASPECTOS ESTADÍSTICOS:

Se realizó un análisis transversal, en el que se recogieron los datos de la primera entrevista, y efectuamos un análisis descriptivo de la muestra.

Tras realizar el test de Normalidad (Kolmogorov Smirnov o la prueba de Shapiro-Wilk según procedía), se analizaron las variables.

En el análisis descriptivo utilizamos la media, o la mediana, con sus medidas de dispersión correspondientes, así como los porcentajes.

Analizamos la diferencia de medias de la variable DMO-L inicial en los distintos grupos de variables, mediante las pruebas de t de Student, la U de Mann-Whitney, la ANOVA y prueba de Kruskal-Wallis, dependiendo de si la distribución de la variable se ajusta o no a la normalidad.

Se adoptó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

En los casos en los que la media de edad de los diferentes grupos de una variable tenía una diferencia significativa, se utilizó la variable Z-score

En un segundo tiempo, realizamos un análisis prospectivo en el que se incluye la descripción de la variación media de DMO-L de la primera a la segunda densitometría, calculando la diferencia y el porcentaje de variación. Los descriptivos utilizados son: media y desviación típica. La población utilizada fue la que inició el estudio, realizando la exclusión de los pacientes que no cumplían los criterios previamente definidos.

Los datos se incluyeron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel[®] desde donde fueron importados y analizados con el programa SPSS[®], versión 15, para lo cual contamos con las oportunas licencias de uso.

Se realizó la descripción de la revisión de las radiografías de columna dorsal y lumbar. Pasamos después a describir la prevalencia de fracturas vertebrales, así como de fracturas en otras localizaciones, recogidas en la entrevista clínica.

Calculamos el riesgo de fractura con el índice FRAX de la muestra completa, con los datos de la primera densitometría y sin ella. Después, se realizó el análisis estadístico de medias.

Analizamos la diferencia de proporciones en los grupos de la clasificación densitométrica de la OMS, según se utilicen los GC o no. También las proporciones de las fracturas. Ambas con la Chi-cuadrado.

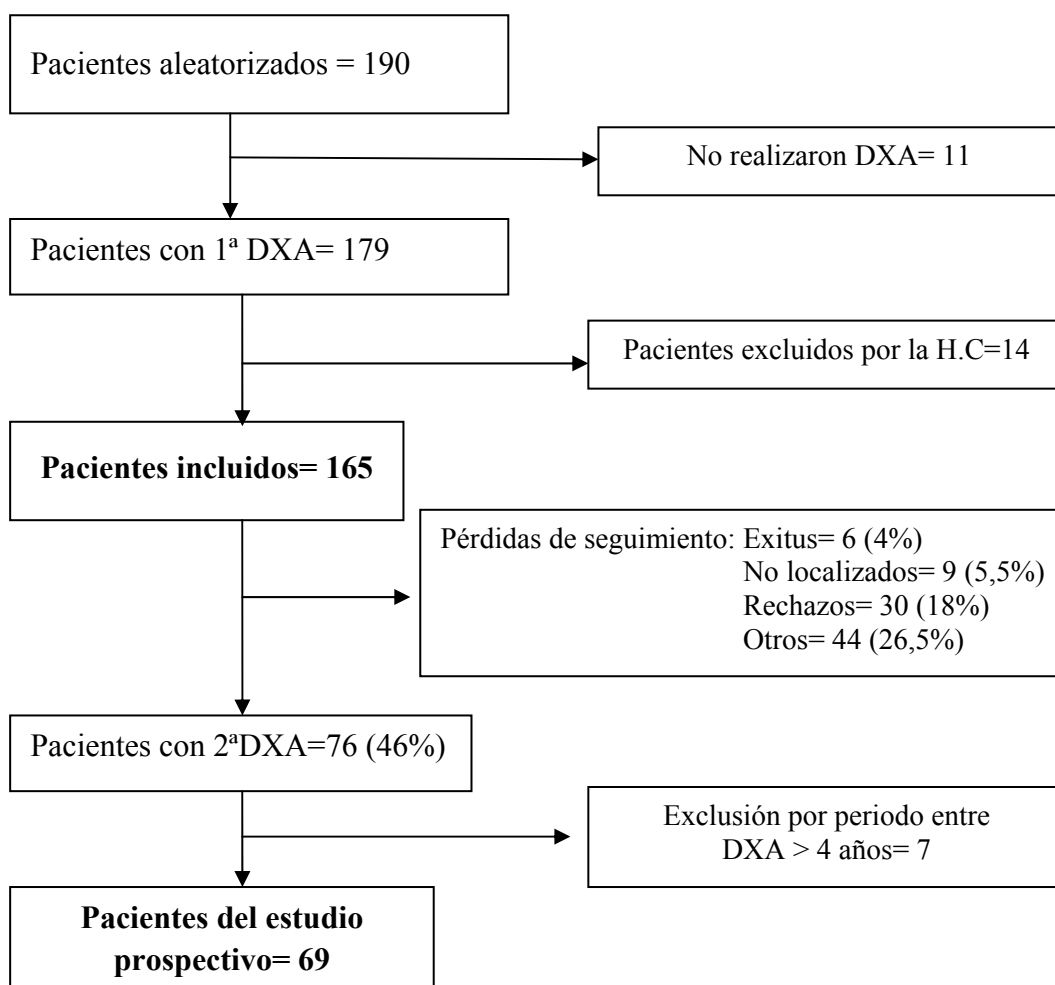
RESULTADOS

IV.-RESULTADOS:

1.- DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

Se recogen 190 casos que cumplen criterios. De los 179 que realizan la densitometría, debemos excluir otros 14 casos al revisar sus historias clínicas, con lo que la muestra queda reducida a 165 pacientes. El periodo de reclutamiento es desde noviembre de 2004, hasta diciembre de 2007. Finalizando la recogida de datos en diciembre de 2009.

Flujo del estudio: de los 165 pacientes estudiados para el análisis transversal, se consiguió una segunda densitometría en 76 casos, una tasa de permanencia del 46%. Hubo un 54% de pérdidas: un 4% de éxitus, un 5,5% de imposibilidad de contactar con el paciente, un 18% de rechazo por parte del paciente de realizar una segunda densitometría, y el resto fueron excluidos, debido a que iniciaron nuevos tratamientos o comenzaron con problemas de salud, que podían afectar la masa ósea, distintos de la AR.



1. A.- CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS:

La edad media inicial de nuestras pacientes es de 59 años, con desviación estándar (DE) de 12,9, y con edades que van comprendidas entre 21-84 (Mínimo-Máximo).

De ellas, el 24,8 % son premenopáusicas, el 23,6% postmenopáusicas desde hace menos de 10 años y el 51,5% postmenopáusicas desde hace más de 10 años.

La edad media de la menarquia es de 13 años (DE= 2). La paridad media es de 3 embarazos (DE =2).

De los antecedentes gineco-obstétricos recogidos en la entrevista clínica, estudiamos, como antecedente gineco-obstétrico de interés, el momento hormonal en el que se encontraban, sin valorar, a la hora de realizar los análisis, la paridad, la lactancia previa ni la menarquia precoz, excepto para realizar el descriptivo; aunque si valoramos ovariectomía bilateral previa, considerando en dicho caso el momento de la intervención quirúrgica, como el momento inicial de menopausia.

El índice de masa corporal (IMC) medio fue 26,74 Kg/m², con valores comprendidos entre 18,67-43,96, la talla media: 156 cm y el peso medio: 64,04 Kg. Llama la atención que solo tenemos 2 pacientes (1,2%), con un índice de masa corporal bajo, presentan un IMC normal el 40% (n =66) y un IMC elevado, el 58,8% (n = 97).

En cuanto a los hábitos tóxicos, son fumadoras, el 13,3% y bebedoras el 3,6%; pero las pacientes que tienen estos hábitos, no se consideran de alto consumo puesto que son fumadoras de menos de 20 cig/ día, y bebedoras sociales.

El 46,7 % no realizan ejercicio de manera habitual; el resto de las mujeres lo realizan regularmente.

Las características generales se resumen en la tabla 1. En esta tabla, así como en las sucesivas, se utiliza N para designar el número de pacientes que se encuentra en el grupo a describir.

Analizando la edad media en las categorías de las variables principales, se aprecia que hay diferencias no muy llamativas, exceptuando en la variable menopausia, donde, como es lógico, hay mayor diferencia, puesto que la menopausia va vinculada a la edad.

Las edades medias de las variables principales están resumidas en la tabla 2 y se analizarán para valorar en las que hay una diferencia significativa.

Solo se encuentran en situación de baja laboral (IT) el 6,5%; el 44,5% están en situación laboral activa y el resto esta jubilada o trabaja exclusivamente en su domicilio.

En la observación del nivel de estudios, apreciamos que el 39,7% no tienen estudios, y el 60,3% de las pacientes tienen estudios en distintos niveles (Tabla 3).

TABLA 1: *Características generales de la muestra:*

| | | N (% de la muestra) | Media(DE) | Mínimo | Máximo | Mediana P (25-75) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------|--------------|--------|--------|-------------------|
| EDAD | | 165(100%) | 59 (13) | 21 | 84 | 60 (50-71) |
| EDAD CATEGORIAS | < 50 | 44 (26,7%) | | | | |
| | 50-60 | 40 (24,2%) | | | | |
| | 60-70 | 37 (22,4%) | | | | |
| | >70 | 44 (26,7%) | | | | |
| TALLA | | 165 (100%) | 156 (8) | 133 | 172 | 157 (150-162) |
| PESO | | 165 (100%) | 65,05 (12,2) | 40 | 105 | 64 (56-73) |
| IMC | | 165 (100%) | 26,74 (4,9) | 18,67 | 43,96 | 25,78 (23,42-29) |
| IMC CATEGORIAS | BAJO | 2 (1,2%) | | | | |
| | NORMAL | 66 (40%) | | | | |
| | ELEVADO | 97 (58,8%) | | | | |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSIA | 41 (24,8%) | | | | |
| | POSTM < 10 AÑOS | 39 (23,6%) | | | | |
| | POSTM > 10 AÑOS | 85 (51,5%) | | | | |
| GESTACIONES | | 165 (100%) | 3 (2) | 0 | 15 | 2 (2-3) |
| MENARQUIA | | 165 (100%) | 13 (2) | 10 | 18 | 13 (12-14) |
| FUMADORA | NO | 143 (86,7%) | | | | |
| | SI | 22 (13,3%) | | | | |
| BEBEDORA | NO | 159 (96,4%) | | | | |
| | SI | 6 (3,6%) | | | | |
| EJERCICIO DIARIO | NO | 77 (46,7%) | | | | |
| | SI | 88 (53,3%) | | | | |

TABLA 2: *La edad media de las variables principales por categorías:*

| | | EDAD | |
|-------------------------------------|---------------------------|------------|------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSICA | 43 (8) | 46 (41-48) |
| | POSTMENOPAU <10AÑOS | 54 (5) | 53 (51-58) |
| | POSTMENOPAU >10AÑOS | 70 (7) | 71 (65-74) |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | 56 (15) | 54 (47-68) |
| | 2-10 AÑOS | 61 (12) | 62 (51-73) |
| | > 10 AÑOS | 62 (11) | 61 (52-71) |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 55 (12) | 56 (48-64) |
| | ACTIVIDAD BAJA | 60 (12) | 62 (51-71) |
| | ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | 60 (14) | 61 (49-74) |
| HAQ | HAQ ≤ 1,25 | 56 (12) | 54 (47-66) |
| | HAQ > 1,25 | 63 (12) | 65 (53-74) |
| EJERCICIO DIARIO | NO | 60 (13) | 61 (50-71) |
| | SI | 59 (13) | 59 (50-71) |
| FRACTURA VERTEBRAL | NO | 59 (13) | 60 (51-71) |
| | SI | 61 (14) | 64 (52-73) |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO | 59 (13) | 60 (50-71) |
| | SI | 64 (13) | 68 (52-73) |

En aquellas variables en las que hemos detectado diferencias, y creemos que pudieran ser debidas a la edad, se utilizó el valor Z-score para controlar dicha variable.

TABLA 3: *Datos de la situación laboral y nivel de estudios de la muestra:*

| | | % del N válido de tabla |
|-------------------|--------------------|-------------------------|
| ESTUDIOS | MENOS DE PRIMARIOS | 39,7% |
| | PRIMARIOS | 37,1% |
| | MEDIOS | 15,2% |
| | SUPERIORES | 7,9% |
| SITUACION LABORAL | INACTIVA (IT) | 6,5% |
| | ACTIVA | 45,5% |
| | JUBILADA O S.L. | 48,1% |

Valorado en conjunto, tanto las fracturas clínicas osteoporóticas, vertebrales y no vertebrales, como las fracturas apreciadas morfométricamente, se estimó una frecuencia total de fractura osteoporótica de 23,6%. Las fracturas vertebrales descritas son las morfométricas, puntualizando que no se consiguieron estudios radiológicos válidos en el total de la muestra, en unos casos, por falta de calidad técnica para la valoración completa, y en otros, por negativa de las pacientes a realizarlas. Revisadas las radiografías, se observó un 11,9%, como porcentaje válido, de fracturas vertebrales dorsales, y un 21,4% de fracturas vertebrales lumbares. Todo ello se tratará con más profundidad en el apartado correspondiente de resultados, en la tabla 4 se presenta un resumen general.

TABLA 4: *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en el total de la muestra:*

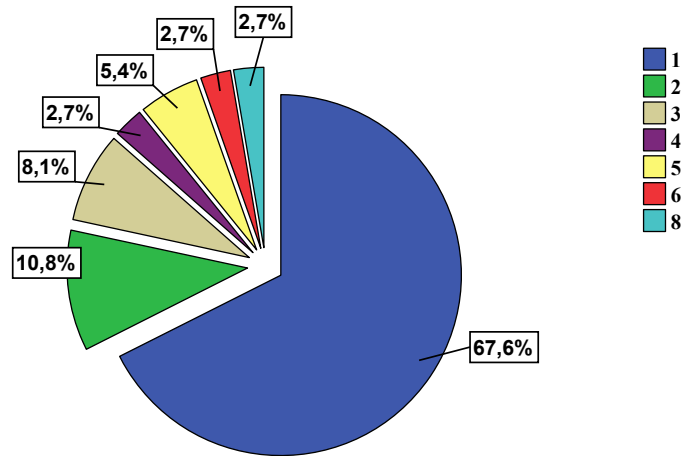
| TIPO DE FRACTURA | | Porcentaje válido |
|-------------------------------------|----|-------------------|
| FRACTURA VERTEBRAL LUMBAR | NO | 78,8% |
| | SI | 21,4% |
| FRACTURA VERTEBRAL DORSAL | NO | 88,1% |
| | SI | 11,9% |
| FRACTURA VERTEBRAL TOTAL | NO | 72,6% |
| | SI | 27,4% |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO | 92,1% |
| | SI | 7,9% |
| FRACTURAS TOTALES | NO | 76,4% |
| | SI | 23,6% |

Hay que señalar que la presencia de fractura vertebral solo se cuenta una vez por cada individuo, independientemente de si presenta uno o más territorios vertebrales afectados. Lo mismo ocurre en la evaluación de las fracturas totales, por individuo solo se contabiliza una vez la presencia de fractura osteoporótica, independientemente de cuales y cuantos territorios se vean afectados.

Se encontraron un total de 70 fracturas, contabilizando las fracturas clínicas y morfométricas vertebrales y osteoporóticas no vertebrales. La frecuencia de distribución de las 70 fracturas fue el 67,6% (n=25) con 1 fractura, el 10,8% (n=4) con 2 fracturas, El 8,1%

(n=3) con 3 fracturas, el 2,7% (n=1) con 4 fracturas, el 5,4% (n=2) con 5 fracturas, el 2,7% (n=1) con 6 fracturas, el 2,7% (n=1) con 8 fracturas. Se representa en el siguiente gráfico.

FRECUENCIA DE DISTRIBUCIÓN DEL NUMERO DE FRACTURAS



1. B.- CARACTERÍSTICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y TRATAMIENTOS:

En el momento de la recogida de los datos, el 17 % (n =28) se encontraban con enfermedad inactiva o en remisión, y el 83 % de las pacientes, con enfermedad activa, (actividad baja el 41,8% (n =69) y con actividad moderada o alta el 41,2% (n =68)). La media de la Actividad de la enfermedad, medida por DAS28, fue de 3,35 (DE=0,96).

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, tienen una media de 9 años (DE=9) en la muestra total, la dividimos en tres categorías, en el momento inicial del estudio, tenemos que, con menos de 2 años de evolución se encuentran el 29,7% (n=49) de las pacientes, con AR de 2-10 años el 40,6% (n =67), y con AR de más de 10 años el 29,7% (n =49).

Describimos la capacidad funcional, HAQ, como una variable cuantitativa que se categorizó en dos grupos: uno con valores $\leq 1,250$, en el que se encontraban el 50,3% de las mujeres (n =83) y otra con valores $> 1,250$, el resto de la muestra. El HAQ medio de la muestra fue 1,181 (DE=0,810).

TABLA 5: *Características clínicas básicas de la AR, descripción de la distribución de pacientes en las variables cualitativas:*

| | | FRECUENCIA (%) |
|---|---------------------------|----------------|
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | 29,7% |
| | 2-10 AÑOS | 40,6% |
| | > 10 AÑOS | 29,7% |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 17,0% |
| | ACTIVIDAD BAJA | 41,8% |
| | ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | 41,2% |
| HAQ | HAQ $\leq 1,25$ | 50,3% |
| | HAQ $> 1,25$ | 49,7% |
| FACTOR REUMATOIDE | NORMAL | 33,3% |
| | ELEVADO | 66,7% |
| ANTICUERPO ANTIPEPTIDICO CITRULINADO | NORMAL | 41,1% |
| | ELEVADO | 58,9% |

TABLA 6: *Características clínicas básicas de la AR, descripción de las variables cuantitativas:*

| | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
|--|---------------|------------------|
| AÑOS AR (años) | 9 (9) | 6 (2-12) |
| DAS 28 | 3,35 (0,96) | 3,29 (2,6-3,9) |
| NAD | 2 (3) | 1 (0-4) |
| NAT | 3 (4) | 2 (0-5) |
| EVA (mm) | 45 (25) | 50 (25-65) |
| FR (UI/ml) | 98,9 (162) | 29,1 (10-119) |
| ANTICUERPO ANTIPEPTIDICO CITRULINADO (U/ml) | 126 (144) | 62 (15-250) |
| VSG (mm) | 31,14 (19,81) | 26 (15-44) |
| PCR (mg/dl) | 1,03 (2,27) | 0,4 (0,15-0,99) |

Apreciamos que el 33,3% de las pacientes, en el momento del estudio inicial, tienen un FR normal. La media de FR en la muestra es de 98,9 UI/ml (DE=162), un valor elevado.

El anticuerpo antipeptido citrulinado está elevado en un 58,9% de las pacientes, con un valor medio total de 126 U/ml y la VSG, también tiene un valor medio elevado, 31,14 mm.

La PCR, otro reactante de fase aguda a tener en cuenta, tiene una media de 1,03 mg/dl, valor por encima de la normalidad (se encuentra 0,03 mg/dl por encima del límite de la normalidad, con respecto a los valores de referencia que utilizamos).

El resto de los parámetros utilizados para valorar la actividad como el NAD y el NAT, tienen de media 2 articulaciones dolorosas (DE=3) y 3 articulaciones tumefactas (DE=4) respectivamente. La frecuencia de distribución del NAT es: el 49% con 0 ó 1 articulaciones tumefactas, el 15% con 2 articulaciones, el 7% con 3, el 7% con 4, el 6% con 5 y el resto con 6 o más articulaciones tumefactas. La frecuencia de distribución del NAD es: el 43% con 1 ó 0 articulaciones dolorosas, el 14% con 2, el 6% con 3, el 6% con 4, el 6% con 5 y el resto con 6 o más articulaciones dolorosas.

La escala visual analógica, EVA, tiene un valor medio de 45 mm sobre 100.

Con respecto al tratamiento, podemos decir que utilizan AINEs regularmente, aproximadamente la mitad de la muestra, el 49,7% (n =82). Toman Calcio y vitamina D el 43,6% (n =72). Utilizan metotrexato el 62,4% (n =103), leflunomida el 28,5% (n =47), y Agentes Biológicos el 17,6% (n =29). Otros Fármacos modificadores de la enfermedad solo son utilizados en el 6,7% (n =11) de las pacientes. Tienen tratamiento combinado de fármacos antirreumáticos el 24,2% (n =40). Resumen del tratamiento en la tabla 7.

Del total de la muestra, 165 pacientes, 88 utilizan GC (el 53,3%). El tiempo medio de tratamiento corticoideo es de 4,5 años (DE= 3,7) y en cuanto a la dosis acumulada de glucocorticoide es de 8,281 g (DE=9,199). Los resultados están resumidos en la tabla 8.

TABLA 7: *Datos de los tratamientos de la muestra:*

| | | N (número de pacientes) | % del N de la muestra |
|---------------------------------------|----|-------------------------|-----------------------|
| GLUCOCORTICOIDE | NO | 77 | 47,7% |
| | SI | 88 | 53,3% |
| DOSIS DE GLUCOCORTICOIDE: | | | |
| SIN GC | | 77 | 46,7% |
| BAJA DOSIS DE GC (< 7,5MG PREDNISONA) | | 75 | 45,5% |
| ALTA DOSIS DE GC (≥ 7,5MG PREDNISONA) | | 13 | 7,9% |
| CALCIO Y VIT. D | NO | 93 | 56,4% |
| | SI | 72 | 43,6% |
| AINEs | NO | 83 | 50,3% |
| | SI | 82 | 49,7% |
| METOTREXATO | NO | 62 | 37,6% |
| | SI | 103 | 62,4% |
| LEFLUNOMIDA | NO | 118 | 71,5% |
| | SI | 47 | 28,5% |
| OTROS FAME | NO | 154 | 93,3% |
| | SI | 11 | 6,7% |
| AGENTES BIOLÓGICOS | NO | 136 | 82,4% |
| | SI | 29 | 17,6% |
| COMBINACION DE FARMACOS* | 0 | 19 | 11,5% |
| | 1 | 106 | 64,2% |
| | 2 | 37 | 22,4% |
| | 3 | 3 | 1,8% |

* Sin incluir los GC ni los AINEs. Los grupos serán:
 0) Sin fármacos antirreumáticos. 1) Utiliza 1 solo medicamento antirreumático,
 2) Utiliza 2 medicamentos antirreumáticos, 3) Se le administran 3 medicamentos antirreumáticos.

En los cuatro grupos resultantes de la combinación de fármacos hay una distribución homogénea casi al cincuenta por ciento de AINEs. En cuanto a la distribución de la utilización de GC, en el grupo en el que se asocian dos fármacos antiinflamatorios no esteroideos hay el doble de pacientes con tratamiento con GC que sin ellos, en los demás grupos la distribución es homogénea.

TABLA 8: *Tiempo de tratamiento y dosis acumulada de GC:*

| | N (número de pacientes) | Media | DE | Mínimo | Máximo | Mediana P(25-75) |
|---|-------------------------|-------|-----|--------|--------|------------------|
| TIEMPO DE TRATAMIENTO CORTICOIDEO (años) | 88 (53,3%) | 4,5 | 3,7 | 0,5 | 17 | 3 (2-6) |
| DOSIS ACUMULADA DE CORTICOIDE (g) | 88 (53,3%) | 8,3 | 9,2 | 0,9 | 54,7 | 4,6 (1,8-11,9) |

El 53,3% de las pacientes de la muestra toman GC y continúan utilizándolos hasta el final del estudio, de manera continua a baja dosis (lo más habitual) o en episodios frecuentes a lo largo de los años. De las pacientes que toman GC, solo 13 toman altas dosis, el 7,9% de la muestra, considerando como tal las dosis de prednisona $\geq 7,5$ mg o equivalentes.

Encontramos la mayor diferencia en el tiempo medio de administración de GC y en las mujeres que llevan poco tiempo de evolución de la enfermedad, menos de 2 años, como se puede observar en la tabla 9.

Apreciamos que el tiempo de tratamiento con GC es uniforme en las categorías de la variable menopausia; en las categorías de la edad, hay una diferencia no significativa en las de más de 70 años, que tienen menor tiempo medio de utilización. Hay mayor tiempo en las pacientes con una capacidad funcional por encima de 1,25 y en las que utilizan calcio, con diferencias significativas en estos casos, al igual que en la variable tiempo de evolución de AR; como se observa en la siguiente tabla. En el resto, no se manifiestan diferencias significativas.

El tiempo de tratamiento con GC y la dosis acumulada en cada tipo de fractura se describirán más detenidamente en la sección dedicada a ellas.

TABLA 9: *Tiempo de tratamiento con GC, en las variables principales:*

| | | TIEMPO DE CORTICOTERAPIA | | |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) | Porcentaje válido |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSICA | 4,7 (4,4) | 3 (1-7) | 17% |
| | POSTMENOPAU <10AÑOS | 4,3 (3,8) | 3,6 (1-6) | 25% |
| | POSTMENOPAU >10AÑOS | 4,5 (3,6) | 3 (2-6) | 58% |
| EDAD | <50 AÑOS | 4,8 (4,4) | 3 (1-7) | 19,3% |
| | 50-60 | 4,5 (4,4) | 3 (2-6) | 23,9% |
| | 60-70 | 5,2 (3,6) | 4 (2-10) | 28,4% |
| | >70 | 3,4 (2,5) | 2 (2-4) | 28,4% |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | 1,6 (0,7) | 2 (1-2) | 14,8% |
| | 2-10 AÑOS | 4,4 (2,9) | 4 (2-6) | 47,7% |
| | > 10 AÑOS | 5,7 (4,7) | 4 (2-10) | 37,5% |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 5 (3,6) | 5 (2-10) | 17,0% |
| | ACTIVIDAD BAJA | 4 (3,3) | 3 (2-5) | 37,5% |
| | ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | 4,7 (4,1) | 3 (2-7) | 45,5% |
| HAQ | HAQ ≤ 1,25 | 3,8 (3,3) | 2 (1-5) | 50% |
| | HAQ > 1,25 | 5,2 (4,1) | 4 (2-7) | 50% |
| EJERCICIO DIARIO | NO | 4,6 (3,9) | 3 (2-7) | 48,9% |
| | SI | 4,4 (3,6) | 4 (2-6) | 51,1% |
| CALCIO Y VIT. D | NO | 3,4 (3) | 2 (1-5) | 38,6% |
| | SI | 5,2 (4) | 4 (2-10) | 61,4% |
| FRACTURA VERTEBRAL | NO | 4,2 (3,8) | 3 (1-5) | 63,9% |
| | SI | 5 (3,6) | 3 (2-10) | 36,1% |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO | 4,2 (3,6) | 3 (2-6) | 93,2% |
| | SI | 7,7 (3,7) | 10 (4-10) | 6,8% |
| FRACTURAS TOTALES | NO | 4,2 (3,8) | 3 (1-5) | 72,7% |
| | SI | 5,1 (3,6) | 4 (2-10) | 27,3% |

Como es de esperar, en las pacientes que tienen menor tiempo de evolución de enfermedad, la dosis de corticoide y el tiempo de tratamiento con GC es menor.

La dosis acumulada también muestra una diferencia significativa en la variable de actividad de la enfermedad, siendo mayor en las pacientes en remisión, también en pacientes con fracturas no vertebrales y con HAQ > 1,25. Llama la atención que la dosis acumulada es mayor en las pacientes de 60-70 años, pero no se encuentran diferencias significativas. El resto tienen dosis homogéneas.

TABLA 10: *Dosis acumulada de GC, en las variables principales:*

| | | DOSIS ACUMULADA DE GC(g) | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSIA | 7,166 (6,349) | 3,650 (1,825-12,775) |
| | POSTM < 10 AÑOS | 7,673 (7,621) | 4,106 (1,825-13,687) |
| | POSTM > 10 AÑOS | 8,871 (10,519) | 5,475 (2,920-9,125) |
| EDAD | < 50 | 7,397 (6,280) | 3,650 (2,555-12,775) |
| | 50-60 | 7,690 (7,894) | 4,562 (1,825-10,950) |
| | 60-70 | 10,373 (11,564) | 7,300 (2,920-18,250) |
| | >70 | 7,285 (9,398) | 3,650 (2,920-6,387) |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | 2,836 (1,852) | 1,825 (1,825-3,650) |
| | 2-10 AÑOS | 8,447 (7,565) | 5,931 (3,650-13,687) |
| | > 10 AÑOS | 10,214 (11,811) | 5,475 (2,920-15,512) |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 11,497 (15,222) | 4,562 (1,825-14,600) |
| | ACTIVIDAD BAJA | 7,239 (7,866) | 5,475 (1,825-7,300) |
| | ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | 7,934 (7,056) | 3,650 (2,920-15,056) |
| HAQ | HAQ ≤ 1,25 | 6,350 (9,057) | 3,650 (1,825-7,300) |
| | HAQ > 1,25 | 10,212 (9,029) | 6,387 (3,650-15,969) |
| FRACTURAS VERTEBRALES | NO | 7,899 (7,966) | 5,475 (1,825-13,687) |
| | SI | 8,212 (8,883) | 3,650 (2,920-7,300) |
| FRACTURAS NO VERTEBRALES | NO | 7,642 (8,752) | 3,650 (1,825-9,125) |
| | SI | 16,912 (11,638) | 18,250 (7,300-18,250) |
| FRACTURAS TOTALES | NO | 8,164 (9,431) | 5,019 (1,825-11,863) |
| | SI | 8,593 (8,736) | 4,106 (3,285-12,775) |

La descripción de las características de los grupos con glucocorticoide y sin ellos se realizará en los siguientes apartados, así como el resultado del análisis de comparar ambos grupos, en conjunto y en cada categoría.

2.- ESTUDIO ESTADISTICO:

2.-A.- NORMALIDAD DE LAS VARIABLES:

Estudiamos si la variable principal de nuestro estudio, la *DMO-L*, sigue una distribución normal. Recogimos los datos de las 165 densitometrías, número de pacientes válidos para el estudio, después de excluir las que no cumplían criterios. Se comprobó, por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, que, efectivamente, la variable seguía una distribución normal, con $N(0,898; 0,160)$.

Después, realizamos prueba de normalidad para el resto de las variables utilizadas en el estudio, por la prueba de Kolmogorov-Smirnov o de Shapiro- Wilk, según correspondía. Insistiendo en las variables principales: el *Z-score lumbar1*, (*Z-score lumbar* de la primera densitometría) se aprecia que tiene una distribución normal. En cuanto a las variables *Diferencia de DMO-L de la 1ª-2ª densitometría* y el *Porcentaje de variación*, utilizadas en la segunda parte del estudio, no siguen la normalidad.

2. B.- ESTUDIO TRANSVERSAL:

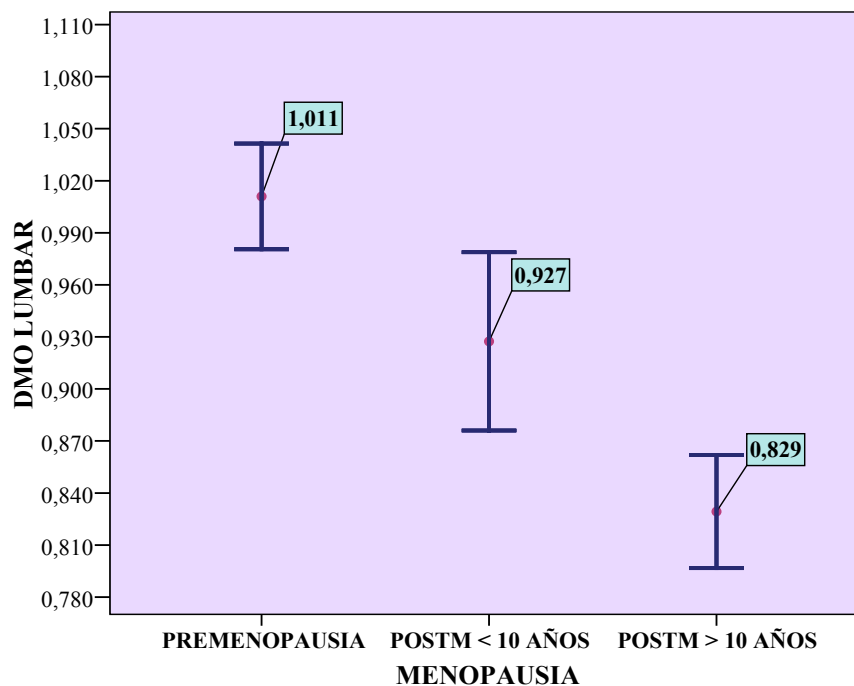
2. B. 1.- ANÁLISIS DE LA MUESTRA COMPLETA.

2. B. 1. 1.- ESTUDIO DE LA DMO-L EN LA VARIABLE MENOPAUSIA:

Comenzamos el estudio, verificando que se cumplía la norma de la población referida a la variación de la masa ósea, conforme se encuentre dentro del periodo fértil, o dentro de la menopausia, disminuyendo en la menopausia progresivamente; así, para dicho estudio, separamos la muestra en tres categorías: premenopausia, menopausia desde hace menos de 10 años y menopausia desde hace más de 10 años.

Realizamos un análisis de medias de DMO-L con respecto a la menopausia, mediante un Test de ANOVA, buscando diferencias en las tres categorías. A simple vista, al realizar el estudio gráfico (grafico I), resulta perceptible un descenso progresivo de densidad ósea en los tres grupos.

Grafico I: DMO-L (g/cm^2) en la variable menopausia:



Los grupos de premenopausicas y postmenopáusicas de menos de 10 años tienen un número de pacientes prácticamente igual, apreciándose un mayor número de pacientes en la categoría de mujeres con menopausia de más de 10 años.

Los descriptivos de los tres grupos se muestran en la tabla 1. Aparecen las medias de las tres categorías con valores descendentes. La DMO-L media en las mujeres premenopausicas es 1,011 g/cm², en las postmenopáusicas de menos de 10 años es 0,927 g/cm² y en las postmenopáusicas de más de 10 años es 0,829 g/cm².

TABLA 1: *Descriptivos de la DMO-L en la variable menopausia:*

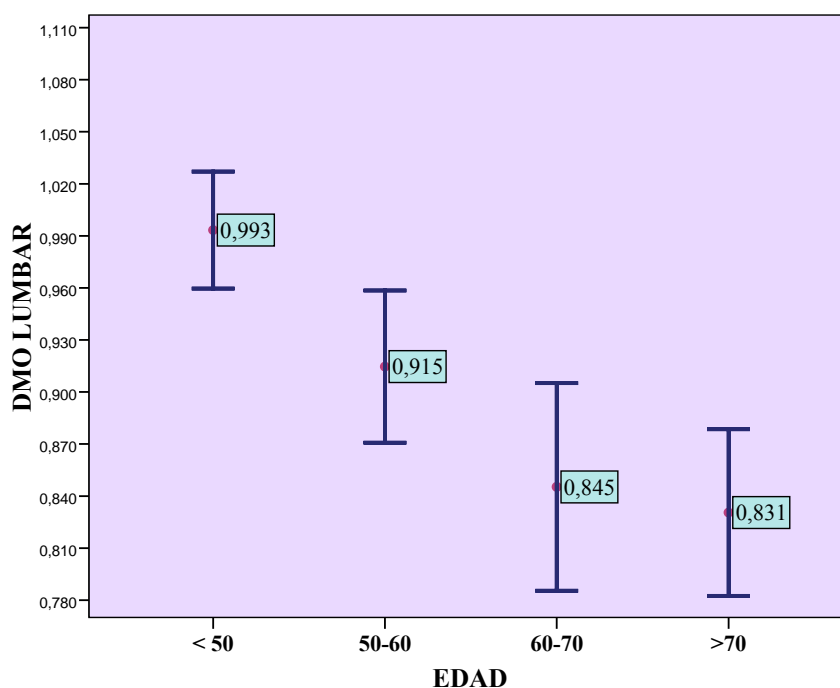
| | N | DMO L. Media | Mínimo | Máximo | DE | Intervalos de Confianza (IC) 95% |
|-----------------|----|--------------|--------|--------|-------|----------------------------------|
| PREMENOPAUSIA | 41 | 1,011 | 0,791 | 1,235 | 0,097 | (0,981; 1,041), |
| POSTM < 10 AÑOS | 39 | 0,927 | 0,511 | 1,217 | 0,159 | (0,876; 0,979) |
| POSTM > 10 AÑOS | 85 | 0,829 | 0,478 | 1,219 | 0,151 | (0,797; 0,862) |

Realizamos el ANOVA, y el resultado es que hay una **diferencia estadísticamente significativa**, con un nivel de significación de **p=0,000** aunque con un valor eta²= 0,23. En las pruebas para los contrastes, observamos que hay diferencia en todos los contrastes realizados; al comparar las categorías de dos en dos, se aprecia una diferencia significativa en todas las comparaciones realizadas. Lo que pasa a confirmar estadísticamente la apreciación inicial gráfica.

2. B. 1. 2.- ESTUDIO DE DMO-L SEGUN LA EDAD:

Verificamos también, que la masa ósea disminuye según avanza la edad, y estratificamos la edad en cuatro grupos. Estudiamos la edad como variable cualitativa, realizando el ANOVA. En el siguiente gráfico, apreciamos el descenso de las medias según avanza la edad.

Grafico II: *DMO-L (g/cm²) en la variable edad:*



Apreciamos una disminución progresiva de densidad mineral según avanza la edad de las pacientes, pero donde se percibe una mayor diferencia, es entre el grupo de mujeres menores de 50 años y las mayores de 60 años, tanto gráficamente, como atendiendo a los intervalos de confianza. Observamos una distribución uniforme del número de casos en las cuatro categorías de edad.

Los descriptivos de los cuatro grupos, mostrados en la tabla 2, muestran como hay un descenso en las cifras de la DMO-L media, para <50 años es 0,993 g/cm, para las de 50 a 60 años, es 0,915 g/cm², para las de 60 a 70 años es 0,845 g/cm² y para las de > 70 años es 0,831 g/cm².

TABLA 2: *Descriptivos de la DMO-L en la variable edad:*

| | N | DMO L. Media | Mínimo | Máximo | DE | Intervalo de confianza 95% |
|-------|----|--------------|--------|--------|-------|----------------------------|
| < 50 | 44 | 0,993 | 0,707 | 1,235 | 0,111 | (0,956; 1,027) |
| 50-60 | 40 | 0,915 | 0,628 | 1,172 | 0,137 | (0,870; 0,958) |
| 60-70 | 37 | 0,845 | 0,478 | 1,210 | 0,179 | (0,785; 0,905) |
| >70 | 44 | 0,831 | 0,503 | 1,219 | 0,158 | (0,873; 0,922) |

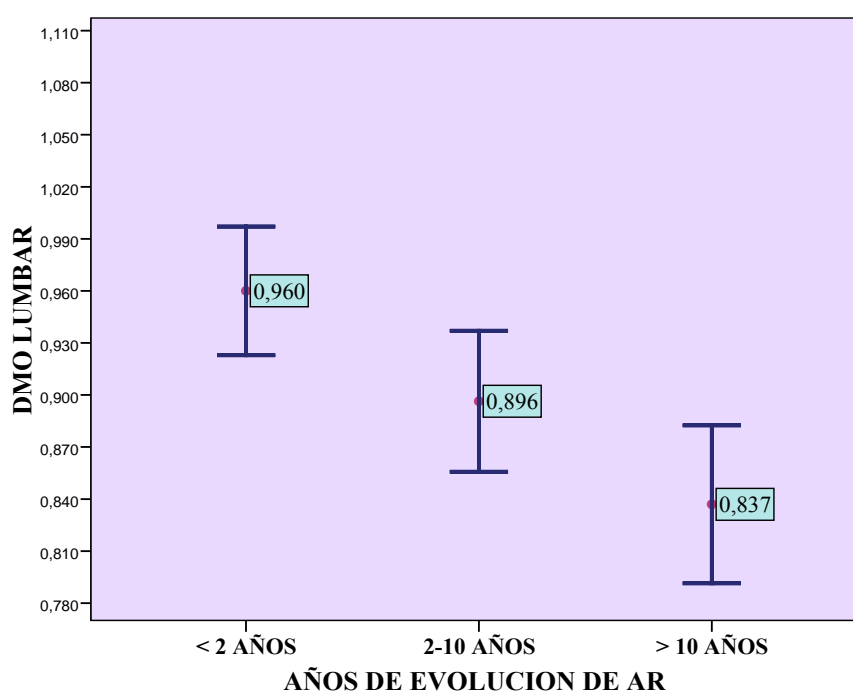
Al realizar la ANOVA el resultado es **estadísticamente significativo**, con una significación $p= 0,000$, con un valor de $\eta^2= 0,17$. La densidad mineral disminuye según avanza la edad de la paciente.

Apreciamos en los contrastes realizados, al comparar sucesivamente cada grupo con los otros tres, que: las mujeres < 50 años tienen diferencias con las otras tres categorías de edad, también encontramos diferencias en los contrastes realizados entre el segundo grupo, 50-60 años, y los otros tres, por encima de 70 años tienen menor densidad que las del primer y segundo grupo (<50 años y 50-60 años respectivamente), hasta los 60 años, con diferencias también significativas; sin encontrar diferencias de este grupo, de más de 70 años, con las pacientes que están en el intervalo de edad de 60 a 70 años.

2. B. 1. 3.-ANÁLISIS DE LA DMO-L SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA AR:

Dividimos la enfermedad, según el tiempo de evolución, en tres categorías, las más empleadas en la clínica diaria: la AR de menos de 2 años de evolución o de reciente comienzo, la AR de 2-10 años, y la AR de larga evolución, más de 10 años, y valoramos la Densidad ósea de los tres grupos.

Grafico III: *DMO-L (g/cm^2) en la variable tiempo de evolución de la enfermedad:*



En la gráfica anterior, se aprecia la media de DMO-L de cada categoría, representada con un punto central, que desciende según avanza el tiempo de evolución de la enfermedad.

Los descriptivos de los tres grupos se muestran en la tabla 3. Apreciamos el valor de las medias de cada categoría con tendencia descendente; para mujeres con AR de menos de 2 años, la DMO-L media es $0,960 g/cm^2$; para las del grupo de 2 a 10 años con la enfermedad, es $0,896 g/cm^2$; y para las que tiene AR de larga evolución, más de 10 años, la DMO-L media es $0,837 g/cm^2$.

Aplicando el análisis de la varianza, hay diferencia **estadísticamente significativa**, con una significación de $p= 0,001$, con un valor de $\eta^2= 0,09$. En las pruebas para los contrastes, observamos que hay diferencia en todos los contrastes realizados, o sea que cada grupo tiene una diferencia significativa con respecto a los otros dos. Lo que pasa a confirmar estadísticamente la apreciación inicial grafica.

TABLA 3: *Descriptivos de la DMO-L según el tiempo de evolución de la enfermedad:*

| | N | DMO L Media | Mínimo | Máximo | DE | Intervalo de confianza 95% |
|-----------|----|--------------|--------|--------|-------|----------------------------|
| < 2 años | 49 | 0,960 | 0,677 | 1,212 | 0,129 | (0,923; 0,997) |
| 2-10 años | 67 | 0,896 | 0,503 | 1,235 | 0,167 | (0,856; 0,937) |
| >10 años | 49 | 0,837 | 0,478 | 1,120 | 0,159 | (0,791; 0,882) |

Al analizar la edad en los grupos del tiempo de evolución de la enfermedad, encontramos diferencias significativas, por lo que **analizamos el valor Z-score**. El análisis descriptivo de esta variable se muestra en la tabla 4, para mujeres con AR en < de 2 años de evolución, el Z-score medio es 0,217; para las del grupo de 2-10 años con la enfermedad, -0,164, y para las que tiene AR hace más de 10 años, el Z-score medio es -0,586. Las cifras van disminuyendo.

TABLA 4: *Descriptivos del tiempo de evolución de la enfermedad para la variable Z-score Lumbar:*

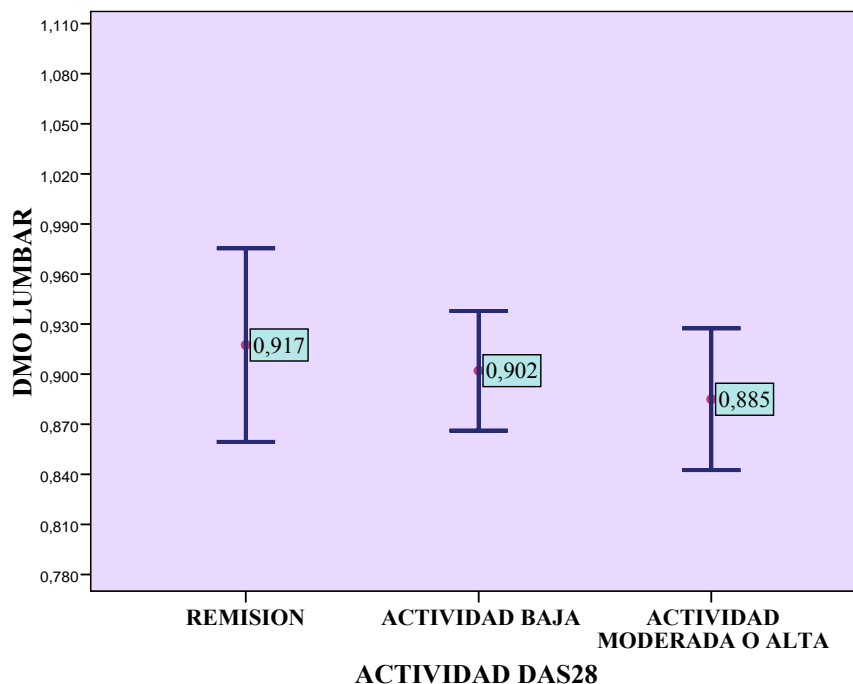
| | N | Z-score Lumbar Medio | DE | Intervalo de confianza 95% |
|-----------|----|----------------------|-------|----------------------------|
| < 2 años | 48 | 0,217 | 1,136 | (-0,113; 0,546) |
| 2-10 años | 61 | -0,164 | 1,359 | (-0,512; 0,184) |
| >10 años | 45 | -0,586 | 1,460 | (-1,025; -0,147) |

Hay **diferencia estadísticamente significativa**, con significación $p= 0,016$ y con un valor de $\eta^2= 0,05$. En las pruebas para los contrastes, al comparar cada categoría con cada una de las otras dos, observamos que hay diferencia en el contraste realizado entre el grupo de mujeres con enfermedad de menos de 2 años y el grupo con enfermedad de larga evolución, más de 10 años.

2. B. 1. 4.- ANÁLISIS DE LA DMO-L SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA AR:

Fraccionamos la muestra de acuerdo a la actividad de la enfermedad en tres categorías, utilizando el índice de evaluación de la actividad de la enfermedad más utilizado en la práctica clínica diaria, el DAS 28 (DAS modificado basado en el recuento de 28 articulaciones). Las categorías son: grupo con AR en remisión, grupo con AR con baja actividad y grupo con Actividad moderada o alta. A continuación, valoramos la Densidad ósea de los tres grupos y la variación de la media de DMO-L. No es necesario ajustar por edad, puesto que no hay diferencias entre los grupos.

Grafico IV: *DMO-L (g/cm^2) en la variable actividad de la enfermedad:*



En esta gráfica podemos ver la media en cada categoría, representado en los recuadros azules, con valores muy próximos, solapándose los valores de los intervalos de confianza.

Los valores de DMO-L media son: para mujeres con AR en remisión, la DMO-L media es $0,917 g/cm^2$, para las del grupo con baja actividad de la enfermedad, $0,902 g/cm^2$ y para las que tiene AR de moderada o alta actividad es $0,885 g/cm^2$.

TABLA 5: *Descriptivos de la DMO-L según la variable actividad de la enfermedad:*

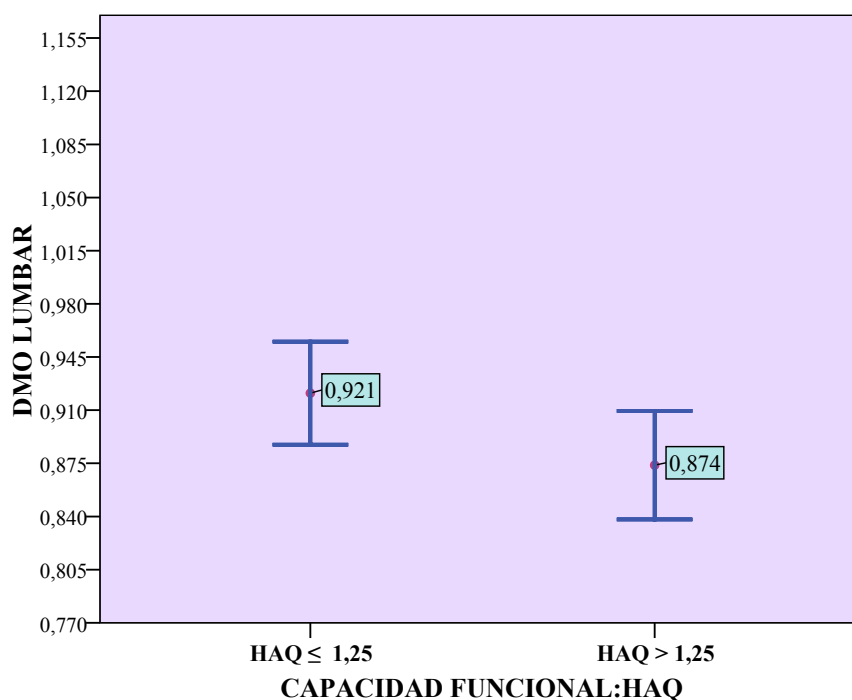
| | N | DMO L Media | Mínimo | Máximo | DE | Intervalo de confianza 95% |
|--------------------------|----|----------------|--------|--------|-------|-------------------------------|
| Remisión | 28 | 0,917 | 0,560 | 1,172 | 0,150 | (0,859; 0,975) |
| Actividad Baja | 69 | 0,902 | 0,563 | 1,219 | 0,149 | (0,866; 0,938) |
| Actividad Moderada -Alta | 68 | 0,885 | 0,478 | 1,235 | 0,176 | (0,843; 0,928) |

Al realizar la ANOVA, encontramos que **no hay diferencia estadísticamente significativa**, con una significación de $p= 0,639$. En las pruebas para los contrastes observamos que no hay diferencia en ningún contraste realizado.

2. B. 1. 5.- ESTUDIO DE DMO-L SEGÚN LA CAPACIDAD FUNCIONAL:

La discapacidad funcional atribuida a la enfermedad se evalúa con cuestionarios específicos, el más ampliamente utilizado es el HAQ (Health Assessment Questionnaire), que estima la capacidad funcional objetivada por el paciente en las actividades básicas de la vida diaria. Nosotros utilizamos la versión reducida validada para España. El cálculo de su valor se realizó como se explica en apartados anteriores. Se considera, según las guías de práctica clínica de AR, que un valor de HAQ $> 1,25$ es un factor de riesgo para desarrollar OP, por lo que categorizamos el HAQ en 2 grupos con ese punto de corte, en ellos analizamos la DMO-L. En este caso, sí había diferencia de edad, por lo que se estudió el Z-score.

Grafico V: *DMO-L (g/cm²) en la variable capacidad funcional de la enfermedad:*



Representamos gráficamente, como en las secciones anteriores, la DMO-L en las categorías de la variable a estudio. Observamos mayor DMO-L media en el grupo con capacidad funcional menor o igual a 1,250, o sea, en el grupo de mejor capacidad funcional.

La media de DMO-L en el grupo que tiene el HAQ $\leq 1,250$, es de 0,921 g/cm² y en el grupo que tiene el HAQ $> 1,250$ es de 0,873 g/cm².

Realizamos la T de Student y **no apreciamos diferencias estadísticamente significativas** entre las medias de DMO-L, según el valor de HAQ.

TABLA 6: *Descriptivos de la DMO-L según la capacidad funcional:*

| | | N | DMO L Media(g/cm ²) (DE) | Mínimo | Máximo |
|-----|--------|----|--------------------------------------|--------|--------|
| HAQ | ≤ 1,25 | 83 | 0,921 (0,155) | 0,478 | 1,235 |
| | > 1,25 | 82 | 0,873 (0,162) | 0,503 | 1,217 |

Se analiza la *edad media* de cada grupo y se encuentran *diferencias significativas*. Por ello, se realiza un *análisis del valor Z-score*, como en casos anteriores. En la tabla 2 se muestra la edad en cada grupo.

Al analizar la variable Z-score lumbar en relación con la variable HAQ y comparar las medias con la prueba T de Student, **no encontramos diferencias significativas**.

El análisis descriptivo de la variable Z-score, respecto al HAQ, se representa en la siguiente tabla.

TABLA 7: *Descriptivos de la variable actividad de la enfermedad respecto a Z-score lumbar:*

| | | N | Z-score Lumbar Medio (DE) | Mínimo | Máximo |
|-----|--------|----|---------------------------|--------|--------|
| HAQ | ≤ 1,25 | 75 | -0,189 (1,356) | -3,4 | 3,7 |
| | > 1,25 | 79 | -0,149 (1,359) | -3,4 | 2,9 |

2. B. 1. 6.- ESTUDIO DE LA DMO-L VALORANDO LA ADMINISTRACION Y DOSIS DE GC :

En nuestros pacientes recogimos la dosis media de GC diaria a lo largo de su tratamiento, para poder describir y estudiar los efectos en la masa ósea, estudiando la administración prologada, más de seis meses, de alta o baja dosis de glucocorticoide, considerando alta dosis los tratamientos de prednisona iguales o mayores de 7,5 mg/día. Apreciamos un 7,9% de pacientes con alta dosis de GC orales.

Realizamos un estudio estadístico para comprobar si encontrábamos diferencias significativas en la media de sus DMO-L, y así, si no aparecían diferencias, unificar ambos grupos, de forma que la muestra no se fragmentara tantas veces y pudiéramos perder información.

6.- a.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO ENTRE LOS GRUPOS CON ALTAS DOSIS DE GC Y CON BAJAS DOSIS:

La DMO-L media en el grupo de baja dosis de GC, ($< 7,5\text{mg}$ prednisona), es de $0,876 \text{ g/cm}^2$ y la DMO-L media en el grupo con alta dosis, ($\geq 7,5\text{mg}$ prednisona), es de $0,860 \text{ g/cm}^2$ (Tabla 8).

TABLA 8: *Descriptivos de dosis de GC:*

| | N | DMO L. Media | Mínimo | Máximo | DE |
|--|----|--------------|--------|--------|-------|
| BAJA DOSIS DE GC (< 7,5MG PREDNISONA) | 75 | 0,876 | 0,478 | 1,219 | 0,162 |
| ALTA DOSIS DE GC ($\geq 7,5\text{MG}$ PREDNISONA) | 13 | 0,860 | 0,511 | 1,109 | 0,208 |

Apreciamos en el estudio estadístico que la diferencia entre las medias de DMO-L de los que utilizan alta y baja dosis de GC, es de 0,015, con un intervalo de confianza del 95% de (-0,086; 0,116); y el valor de $p = 0,768$, o sea, **no hay diferencias significativas**.

Dado que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes que toman GC en alta dosis y en bajas dosis, se pasa a analizar el grupo de GC como un solo grupo en las próximas valoraciones.

6.-b.- ANÁLISIS, EN CONJUNTO, DEL GRUPO QUE UTILIZA GC Y EL GRUPO QUE NO:

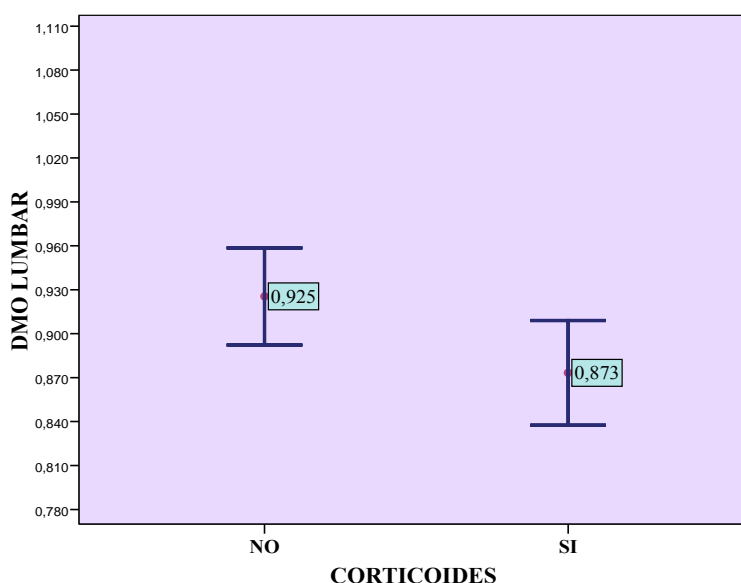
La DMO-L media en el grupo que no toma GC es de 0,925 g/cm², con N =77, y la DMO-L media en el grupo que toma GC es de 0,873 g/cm², con N = 88.

TABLA 9: *Descriptivos de la DMO-L según la variable GC:*

| | | N | DMO L. Media | Mínimo | Máximo | DE |
|------------|----|----|--------------|--------|--------|-------|
| CORTICOIDE | NO | 77 | 0,925 | 0,503 | 1,235 | 0,146 |
| | SI | 88 | 0,873 | 0,478 | 1,219 | 0,169 |

Tenemos una diferencia de medias de 0,052 y un intervalo de confianza del 95% de (0,003; 0,101). Buscando si hay diferencias entre estos dos grupos, mostraban una **diferencia estadísticamente significativa**, con una significación de **p= 0,037**. Hay diferencia de masa ósea entre las pacientes que toman GC y las que no.

Grafico VI: *DMO-L (g/cm²) entre el grupo con y sin GC:*



En la anterior representación gráfica (gráfica VI) apreciamos una DMO-L media más baja en el grupo con GC.

Hay variaciones de edad entre ambos grupos, en el grupo sin GC la edad media es 57 años (DE=14), y en el grupo con GC es de 62 años (DE=11).

TABLA 10: *Edad en los grupos de la variable GC:*

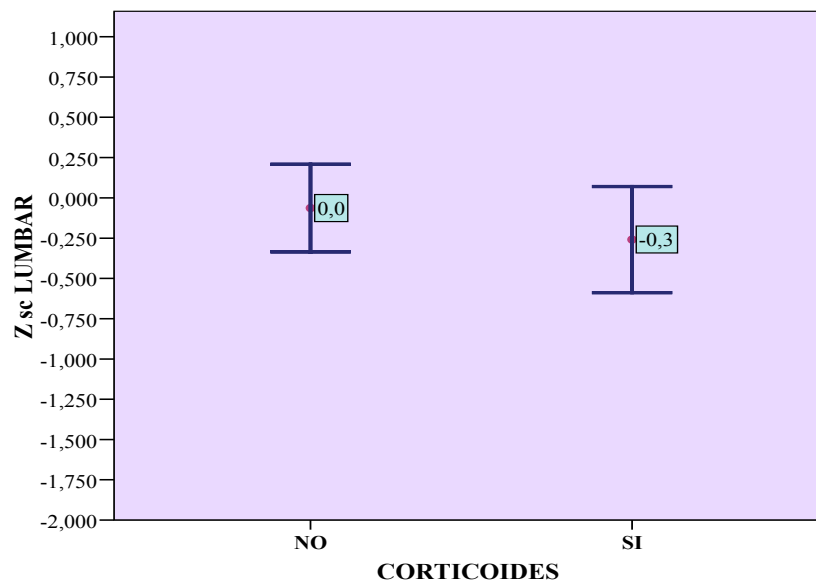
| | | EDAD | |
|------------|----|------------|------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| CORTICOIDE | NO | 57 (14) | 56(47-70) |
| | SI | 62 (11) | 62(52-72) |

Para examinar la influencia de *la edad* sobre la densidad, dado que aparece una diferencia significativa, hemos realizado el análisis del valor Z-score, que permite una visualización más directa.

Utilizando *el valor de Z-score*, dato densitométrico de ajuste por edad de la masa ósea, **no se observan diferencias significativas**. Tenemos un intervalo de confianza 95% de (-0,237; 0,628) y la diferencia de medias es 0,196. En mujeres sin GC, el valor Z-score medio es (-0,063) y en mujeres con GC, el valor Z-score medio es (-0,259). Apreciamos un valor algo menor en el grupo con GC, pero no se considera significativo.

TABLA 11: *Descriptivos de la variable Z-score para el tratamiento con GC:*

| | | N | Z-score Lumbar Medio | Mínimo | Máximo | DE |
|------------|----|----|----------------------|--------|--------|-------|
| CORTICOIDE | NO | 71 | -0,063 | -2,9 | 2,9 | 1,147 |
| | SI | 83 | -0,259 | -3,4 | 3,7 | 1,509 |

Grafico VII: *Z score lumbar entre el grupo con y sin GC:*

En la siguiente tabla (tabla 12) se describen las diferencias del grupo tratado con GC y sin ellos. Se observó que la proporción de mujeres que constituyen cada grupo de la actividad y de la capacidad funcional de la enfermedad es muy similar, y que tampoco hay diferencias significativas en la proporción de fumadoras, bebedoras, en las mujeres que realizan ejercicio o en la combinación de tratamientos para la AR. El valor medio de actividad de la enfermedad, EVA e IMC, también son muy parecidos.

Hemos descrito las variables que se consideran con influencia sobre la DMO hoy en día, así como elementos de utilidad en la evolución y el seguimiento de la enfermedad.

Observando los descriptivos representados en ella, se aprecia que el número de casos en ciertas categorías es más elevado. Este hecho podría inclinar la media de la densidad mineral hacia el valor medio de esa categoría. Para estudiar esa influencia, estudiamos las variables en conjunto y después por categorías.

TABLA 12: *Descriptivos en los grupos con y sin tratamiento con GC:*

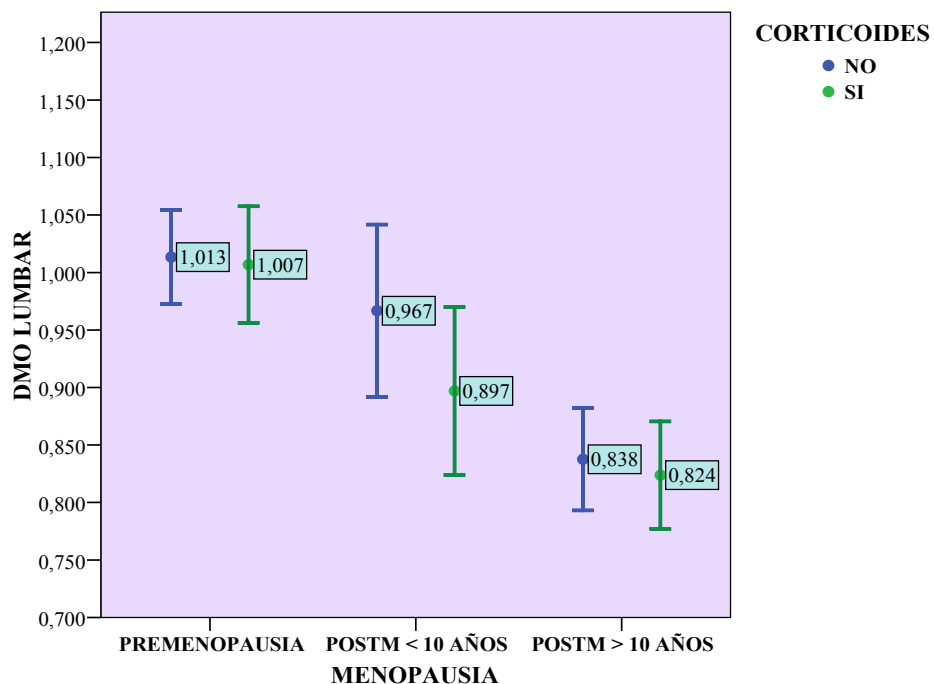
| | | CORTICOIDE | | | |
|--------------------------|---------------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | | NO | | SI | |
| | | Media (DE) | N (% tabla) | Media (DE) | N (% tabla) |
| EDAD | | 57(14) | | 62(11) | |
| AÑOS AR | | 7(8) | | 11 (10) | |
| IMC | | 26,51 (4,64) | | 26,94 (5,23) | |
| FR | | 78 (148,3) | | 117,2 (172) | |
| HAQ | | 1,086 (0,829) | | 1,257 (0,790) | |
| EVA | | 42 (24) | | 48 (25) | |
| ACTIVIDAD DAS28 NUMERICO | | 3,27 (0,96) | | 3,42 (0,96) | |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSIA | | 26(15,8%) | | 15 (9,1%) |
| | POSTM < 10 AÑOS | | 17(10,3%) | | 22 (13,3%) |
| | POSTM > 10 AÑOS | | 34(20,6%) | | 51 (30,9%) |
| FUMADORA | NO | | 66 (40%) | | 77 (46,7%) |
| | SI | | 11 (6,7%) | | 11 (6,7%) |
| BEBEDORA | NO | | 75 (45,5%) | | 84 (50,9%) |
| | SI | | 2 (1,2%) | | 4 (2,4%) |
| EJERCICIO DIARIO | NO | | 34 (20,6%) | | 43 (26,1%) |
| | SI | | 43 (26,1%) | | 45 (27,3%) |
| HAQ CATEGORIZADO | HAQ ≤1,25 | | 39 (23,6%) | | 44 (26,7%) |
| | HAQ > 1,25 | | 38 (23,0%) | | 44 (26,7%) |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | | 13 (7,9%) | | 15 (9,1%) |
| | ACTIVIDAD BAJA | | 36 (21,8%) | | 33 (20,0%) |
| | ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | | 28 (17,0%) | | 40 (24,2%) |
| AÑOS CON AR | < 2 AÑOS | | 36 (21,8%) | | 13 (7,9%) |
| | 2-10 AÑOS | | 25 (15,2%) | | 42 (25,5%) |
| | >10 AÑOS | | 16 (9,7%) | | 33 (20%) |
| TRATAMIENTO | NO | | 11 (6,7%) | | 8 (4,8%) |
| | 1 SOLO FARMACO | | 53 (32,1%) | | 53 (32,1%) |
| | 2 FARMACOS | | 12 (7,3%) | | 25 (15,2%) |
| | 3 FARMACOS | | 1 (0,6%) | | 2 (1,2%) |
| | 4 FARMACOS O MÁS | | 0(0%) | | 0(0%) |
| DMO-L (N=165) | | 0,925 (0,146) | | 0,873 (0,169) | |
| T-score LUMBAR | | -1,398 (1,33) | 77 (46,7%) | -1,861 (1,54) | 88 (53,3%) |
| Z-score LUMBAR | | -0,063 (1,15) | | -0,259 (1,51) | |

2. B. 2.-ESTUDIO DE LA MUESTRA EN LOS GRUPOS CON Y SIN GC:

2. B. 2. 1.- ESTUDIO CON RESPECTO A LA VARIABLE MENOPAUSIA:

Analizados en conjunto, se encuentran diferencias de DMO-L, dependiendo de si se encuentran dentro de la menopausia o no, y el tiempo de evolución de esta. Parece que hay diferencia en cuanto a la administración o no de GC, influenciado por la edad. Realizamos un análisis para determinar si se cumple en los tres grupos de menopausia una diferencia de DMO-L, según se administren GC o no, y en cada grupo de la menopausia por separado, dado que gráficamente se aprecian diferencias.

Grafico VIII: *DMO-L (g/cm²) en las categorías de la variable menopausia respecto al tratamiento con GC:*



En la grafica anterior se aprecian los intervalos de confianza y la media (recuadro central) separado según el tratamiento con GC y categorías de la menopausia.

Con GC:

Los descriptivos de los tres grupos están representados en la Tabla 13. La DMO-L media para premenopáusicas es 1,007 g/cm²; para las postmenopáusicas de menos de 10 años, es 0,897 g/cm² y para las postmenopáusicas de más de 10 años es 0,824 g/cm², se aprecian valores descendentes.

Hay diferencia **estadísticamente significativa** al realizar la ANOVA, con una significación de **p= 0,001** y un valor de eta²= 0,16. En las pruebas para los contrastes, observamos que hay diferencia en los contrastes realizados entre el grupo de premenopausia y postmenopausia, tanto de menos de 10 años, como de más de 10 años, aunque no se aprecian diferencias entre los dos grupos de postmenopausia.

TABLA 13: *Descriptivos de la DMO-L según la variable Menopausia con tratamiento glucocorticoideo y significación estadística:*

| | CON CORTICOIDES | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | p |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| PREMENOPAUSIA(n=15) | 1,007 | 0,853 | 1,172 | 0,092 | (0,956; 1,058) | 0,001 |
| POSTM < 10 AÑOS(n=22) | 0,897 | 0,511 | 1,133 | 0,165 | (0,824; 0,969) | |
| POSTM > 10 AÑOS(n=51) | 0,824 | 0,478 | 1,219 | 0,166 | (0,777; 0,870) | |

Sin GC:

Los descriptivos de los tres grupos están representados en la tabla 14. Observamos que para premenopáusicas la DMO-L media es 1,013 g/cm², para las postmenopáusicas de menos de 10 años, es 0,967 g/cm², y para las postmenopáusicas de más de 10 años, es 0,838 g/cm².

Hay diferencia **estadísticamente significativa**, con **p= 0,000** y eta²= 0,30. En las pruebas para los contrastes, observamos que hay diferencia en los contrastes realizados entre las postmenopáusicas de > 10 años y los otros dos grupos, aunque no entre las premenopausicas y las menopausicas de <10 años.

TABLA 14: *Descriptivos de la DMO-L según la variable Menopausia sin tratamiento glucocorticoideo y significación estadística:*

| | SIN CORTICOIDES | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|--------|--------|-------|-----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | P |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| PREMENOPAUSIA(n=26) | 1,013 | 0,791 | 1,235 | 0,101 | (0,973; 1,054), | 0,000 |
| POSTM < 10 AÑOS(n=17) | 0,967 | 0,697 | 1,217 | 0,146 | (0,892; 1,042) | |
| POSTM > 10 AÑOS(n=34) | 0,838 | 0,503 | 1,159 | 0,128 | (0,793; 0,882) | |

Estudio comparativo en cada categoría:

a) Grupo de mujeres premenopáusicas:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC es de 1,013 g/cm² y la media de DMO-L en el grupo que toma GC es de 1,007 g/cm²; son grupos mucho más reducidos. Los descriptivos se representan en la siguiente tabla 15.

Realizamos la prueba T de Student, con un resultado **no significativo**.

b) Grupo de mujeres con menopausia desde hace menos de 10 años:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,967 g/cm² y en el grupo que toma GC es de 0,897 g/cm². Los descriptivos se representan en la tabla 15.

Realizamos una T de Student, con resultado de una **diferencia no significativa**.

c) Grupo de mujeres con menopausia desde hace más de 10 años:

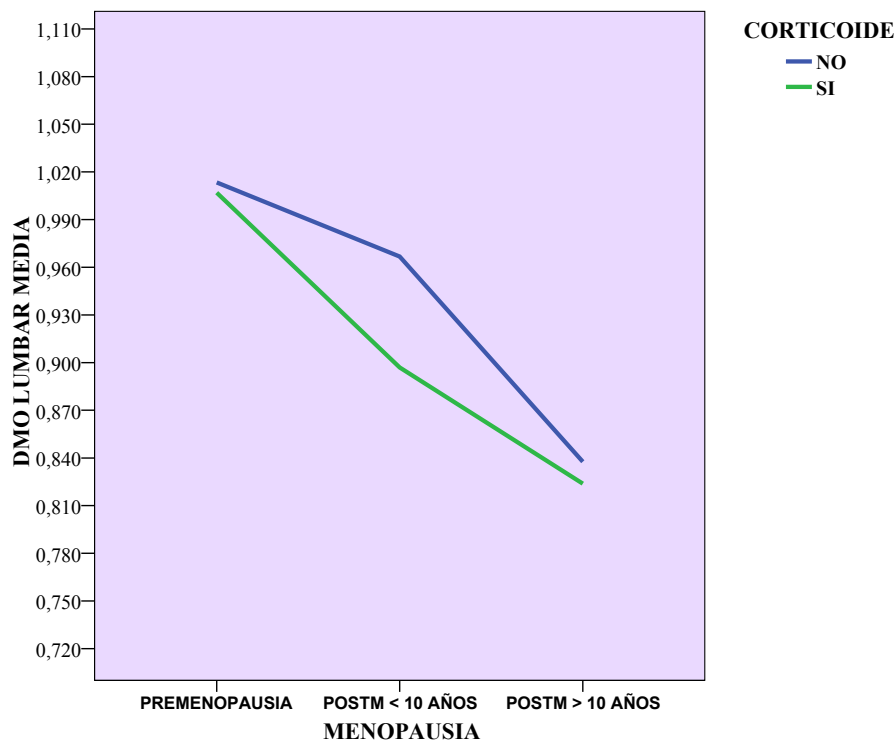
Los descriptivos se representan en la tabla 15. La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,838 g/cm² y la media en el grupo que toma GC es de 0,824 g/cm²; son grupos de mayor tamaño muestral.

Realizamos la comparación de medias con la Prueba T de Student, con una diferencia **no significativa**.

TABLA 15: *Descriptivos por categorías de la DMO-L según la menopausia respecto a la administración de GC y significación estadística:*

| | CORTICOIDE | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
|----------------|------------|----------------------------|-------|--------|--------|------------------|-------|
| | | Media (g/cm ²) | DE | Mínimo | Máximo | IC al 95% | p |
| PREMENOPAUSIA | NO (n=26) | 1,013 | 0,101 | 0,791 | 1,235 | (-0,058; 0,071) | 0,838 |
| | SI (n=15) | 1,007 | 0,092 | 0,853 | 1,172 | | |
| POSTM <10 AÑOS | NO (n=17) | 0,967 | 0,146 | 0,697 | 1,217 | (-0,033; 0,172) | 0,176 |
| | SI (n=22) | 0,897 | 0,165 | 0,511 | 1,133 | | |
| POSTM >10 AÑOS | NO (n=34) | 0,838 | 0,128 | 0,503 | 1,159 | (-0,053; 0,081) | 0,683 |
| | SI (n=51) | 0,824 | 0,166 | 0,478 | 1,219 | | |

Grafico IX: *DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la variable menopausia respecto al tratamiento con GC:*



Analizados en conjunto se encuentran diferencias entre los tres grupos de la menopausia tanto en pacientes que toman GC, como en los que no los toman. Separando por subgrupos de menopausia, no llegan a recogerse diferencias significativas,

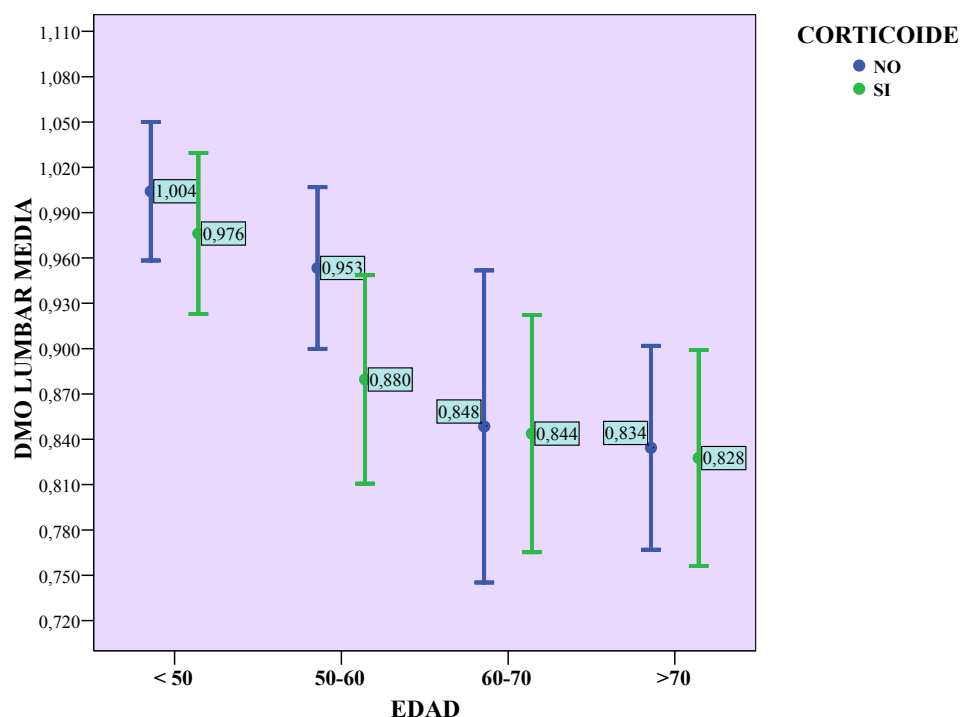
dependiendo de si toman o no GC. En la gráfica se puede observar que se encuentra más disparidad de DMO-L en el grupo de mujeres con menopausia desde hace menos de 10 años.

Al realizar el contraste en grupos con GC y sin GC, vemos que, en los que utilizan GC, la DMO-L está más agrupada en mujeres postmenopáusicas, diferenciándose más de la DMO-L de las premenopausicas, y en las mujeres que no toman GC, la DMO-L de las premenopausicas y las postmenopáusicas de < 10 años está más agrupada, con respecto a la DMO-L de las postmenopáusicas de más de 10 años.

2. B. 2. 2.- ESTUDIO DE DMO-L SEGÚN LA EDAD:

Estudiamos la variación de DMO-L, dependiendo del grupo de edad en el que se encuentren; como se ha explicado anteriormente, categorizamos la variable edad en cuatro grupos y pasamos a analizar como influyen en ellos los GC, primero en conjunto y después en cada subgrupo.

Grafico X: *DMO-L (g/cm²) en los grupos de la variable edad respecto al tratamiento con y sin GC:*



Con GC:

Los descriptivos se representan en la tabla 16. La DMO-L media para <50 años es 0,976 g/cm²; para las de 50 a 60 años, es 0,880 g/cm²; para las de 60 a 70 años, es 0,844 g/cm²; y para las de > 70 años, es 0,828 g/cm².

Al realizar la ANOVA el resultado es **significativo**, con una significación **p= 0,027** y un valor de $\eta^2= 0,10$.

TABLA 16: *Descriptivos de la DMO-L según la variable Edad por categorías en los que tiene tratamiento con GC y significación estadística:*

| | CON CORTICOIDES | | | | | |
|--------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | p |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| < 50 (n=17) | 0,976 | 0,707 | 1,109 | 0,104 | (0,923; 1,029) | 0,027 |
| 50-60 (n=21) | 0,880 | 0,628 | 1,172 | 0,152 | (0,811; 0,949) | |
| 60-70 (n=25) | 0,844 | 0,478 | 1,123 | 0,190 | (0,765; 0,922) | |
| >70 (n=25) | 0,828 | 0,560 | 1,219 | 0,173 | (0,756; 0,899) | |

Comparando el grupo de mujeres menos de 50 años con el grupo de 60-70 años, y comparando < 50 años con el grupo de más de 70 años, encontramos diferencias significativas. La densidad mineral disminuye de manera importante a partir de 50 años, aunque no encontramos diferencias significativas en el grupo de < 50 años con el grupo de 50-60 años.

Sin GC:

Los descriptivos se resumen en la tabla 17. La DMO-L media para <50 años es 1,004 g/cm²; para las de 50 a 60 años, es 0,953 g/cm²; para las de 60 a 70 años es 0,848 g/cm² y para las de > 70 años 0,834 g/cm².

Al realizar la ANOVA, el resultado es **significativo**, con **p= 0,000** y $\eta^2= 0,25$.

TABLA 17: *Descriptivos de la DMO-L según la variable Edad por categorías en los que no toman GC y significación estadística:*

| | SIN CORTICOIDES | | | | | |
|--------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | p |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| < 50 (n=27) | 1,004 | 0,791 | 1,235 | 0,116 | (0,958; 1,050) | 0,000 |
| 50-60 (n=19) | 0,953 | 0,697 | 1,110 | 0,111 | (0,899; 1,007) | |
| 60-70 (n=12) | 0,848 | 0,646 | 1,210 | 0,163 | (0,745; 0,952) | |
| >70 (n=19) | 0,834 | 0,503 | 1,159 | 0,140 | (0,767; 0,902) | |

Encontramos diferencias al comparar el grupo de < 50 años con el grupo de 60-70 años y con el grupo de > 70 años. También había diferencias al comparar el grupo de 50-60 años con el grupo de 60-70 años y el grupo de >70 años. La DMO-L disminuye de manera importante hasta los 60 años, con variación pronunciada de medias de DMO-L. En los grupos de edad de más de 60 años, tienen una variación de DMO-L más progresiva y lenta.

Examen por grupos de edad:

a) Grupo de < 50 años:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 1,004 g/cm², y en el grupo que toma GC es de 0,976 g/cm, ambos son grupos reducidos. Los descriptivos se resumen en la tabla 18.

Realizamos la comparación de medias con la Prueba T de Student; el resultado fue una diferencia **no significativa**.

b) Grupo de 50-60 años:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,953 g/cm², y en el grupo que toma GC es de 0,880 g/cm². Los descriptivos se resumen en la tabla 18.

Realizamos la comparación de medias con la Prueba T de Student; el resultado fue una diferencia **no significativa**.

c) Grupo de 60-70 años:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,848 g/cm², y en el grupo que toma GC es de 0,844 g/cm². Los descriptivos se resumen en la tabla 18.

Realizamos la comparación de medias con la Prueba T de Student; una diferencia **no significativa**.

d) Grupo de >70 años:

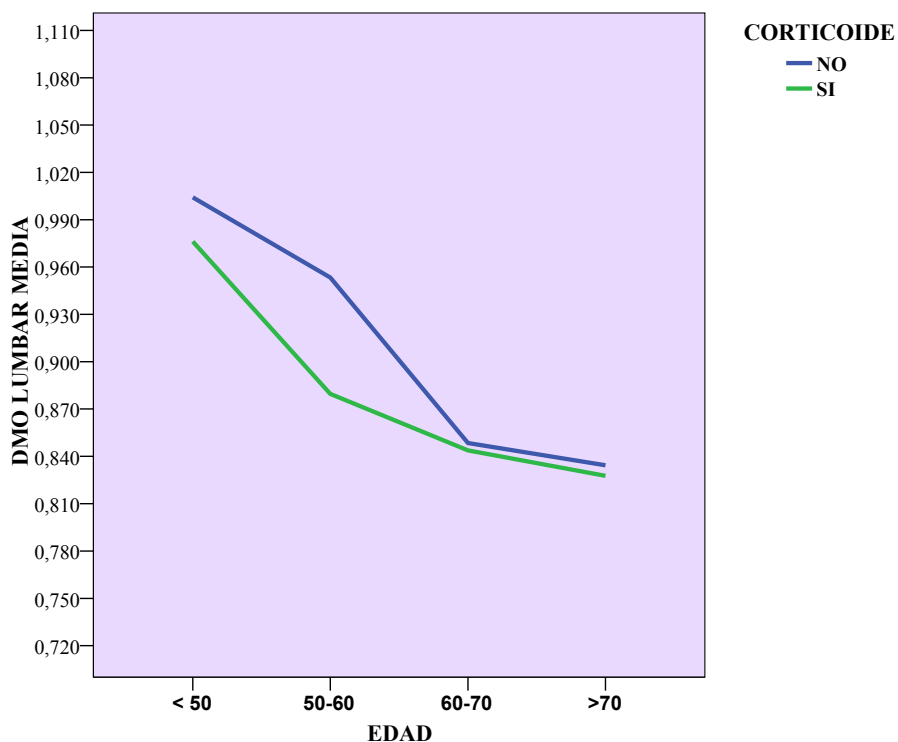
La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,834 g/cm², y en el grupo que toma GC es de 0,828 g/cm². Los descriptivos se resumen en la tabla 18.

Realizamos la comparación de medias con la Prueba T de Student; el resultado es una diferencia **no significativa**.

TABLA 18: *Descriptivos de la DMO-L según las categorías de la edad respecto a la administración de GC y significación estadística:*

| | CORTICOIDE | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
|------------|------------|----------------------------|-------|--------|--------|------------------|-------|
| | | Media (g/cm ²) | DE | Mínimo | Máximo | IC 95% | p |
| < 50 años | NO (n=27) | 1,004 | 0,116 | 0,791 | 1,235 | (-0,042; 0,097) | 0,422 |
| | SI (n=17) | 0,976 | 0,104 | 0,707 | 1,109 | | |
| 50-60 años | NO (n=19) | 0,953 | 0,111 | 0,697 | 1,110 | (-0,012; 0,159) | 0,090 |
| | SI (n=21) | 0,880 | 0,152 | 0,628 | 1,172 | | |
| 60-70 años | NO (n=12) | 0,848 | 0,163 | 0,646 | 1,210 | (-0,125; 0,134) | 0,941 |
| | SI (n=25) | 0,844 | 0,190 | 0,478 | 1,123 | | |
| >70 años | NO (n=19) | 0,834 | 0,140 | 0,503 | 1,159 | (-0,091; 0,105) | 0,890 |
| | SI (n=25) | 0,828 | 0,173 | 0,560 | 1,219 | | |

Grafico XI: *DMO-L media (g/cm²) en los grupos de edad respecto al tratamiento con GC:*



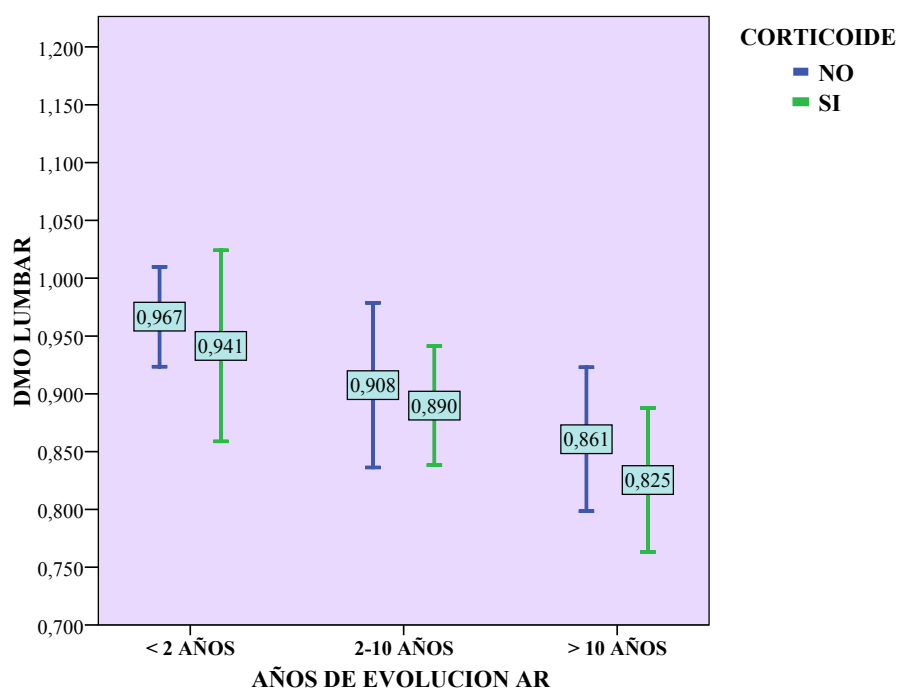
Se puede observar en la gráfica que, en el grupo de edad de 50- 60 años, hay una diferencia mayor entre los que toman GC y los que no, que en el resto de las categorías, que casi raya en una diferencia significativa al realizar el análisis estadístico.

Cuando analizamos la diferencia de medias en los 4 grupos de edad, en el grupo que toma GC hay una variación mucho más gradual en los grupos mayores de 50 años, con el punto de mayor inflexión en la categoría de edad de 50-60 años. Al estudiar a las que no toman GC, aparece el punto de inflexión en un periodo de edad mayor, en la categoría de 60-70 años; lo que se traduce en la gráfica con una zona de alejamiento de ambas líneas en la categoría de edad de 50-60 años.

2. B. 2. 3.- ANÁLISIS DE LA DMO-L SEGÚN EL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA AR:

Al igual que se viene realizando en apartados anteriores, pasamos a valorar la Densidad ósea de los tres grupos de esta variable, según se utilicen o no GC en conjunto y por categorías.

Grafico XII: *DMO-L (g/cm²) en las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC:*



Con GC:

Los descriptivos de los grupos, cuando utilizan GC, están representados en la tabla 19. Para mujeres con AR de menos de 2 años, la DMO-L media es 0,941 g/cm²; para las del grupo de 2 a 10 años con la enfermedad, es 0,890 g/cm², y para las que tienen AR de larga evolución, más de 10 años, es 0,825 g/cm².

Aplicando el análisis de la varianza, **no hay diferencia estadísticamente significativa**, con significación $p=0,074$.

TABLA 19: *Descriptivos de las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística:*

| | CON CORTICOIDES | | | | | |
|------------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | P |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| < 2 años (n=13) | 0,941 | 0,734 | 1,172 | 0,137 | (0,859; 1,024) | 0,074 |
| 2-10 años (n=42) | 0,890 | 0,511 | 1,219 | 0,165 | (0,838; 0,941) | |
| > 10 años (n=33) | 0,825 | 0,478 | 1,120 | 0,176 | (0,763; 0,888) | |

Sin GC:

Los descriptivos de los tres grupos están descritos en la tabla 20. Para mujeres con AR desde hace menos de 2 años, la DMO-L media es 0,967 g/cm², para las del grupo de 2 a 10 años con la enfermedad, es 0,908 g/cm², y para las que tienen AR de larga evolución, más de 10 años, es 0,861 g/cm².

Aplicando el análisis de la varianza, hay diferencia **estadísticamente significativa**, con significación **p= 0,038** y un valor eta²= 0,08. En las pruebas para los contrastes, observamos que hay diferencia en los contrastes realizados entre el grupo de < de 2 años de evolución y el grupo de > 10 años de evolución; en los demás contrastes no se confirma diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 20: *Descriptivos de la DMO-L según las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes sin tratamiento con GC y significación estadística:*

| | SIN CORTICOIDES | | | | | |
|------------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | P |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| < 2 años (n=36) | 0,967 | 0,677 | 1,212 | 0,128 | (0,924; 1,010) | 0,038 |
| 2-10 años (n=25) | 0,908 | 0,503 | 1,235 | 0,172 | (0,836; 0,979) | |
| > 10 años (n=16) | 0,861 | 0,646 | 1,035 | 0,117 | (0,798; 0,923) | |

Estudio comparativo de cada subgrupo:

a) Grupo de AR de < 2 años de evolución:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,967 g/cm², y en el grupo que toma GC es de 0,941 g/cm², son grupos reducidos. Los descriptivos están resumidos en la tabla 21.

Realizamos una prueba T de Student; **no hay diferencia significativa.**

b) Grupo de AR de 2-10 años:

La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,908 g/cm², y en el grupo que toma GC, es de 0,890 g/cm² (tabla 21).

Realizamos la comparación de medias mediante la prueba T de Student, con un resultado de una diferencia **no significativa.**

c) Grupo con AR desde hace más de 10 años:

La media de DMO-L, en el grupo que no toma GC, es de 0,860 g/cm², y la media de DMO-L en el grupo que toma GC, es de 0,825 g/cm² (tabla 21).

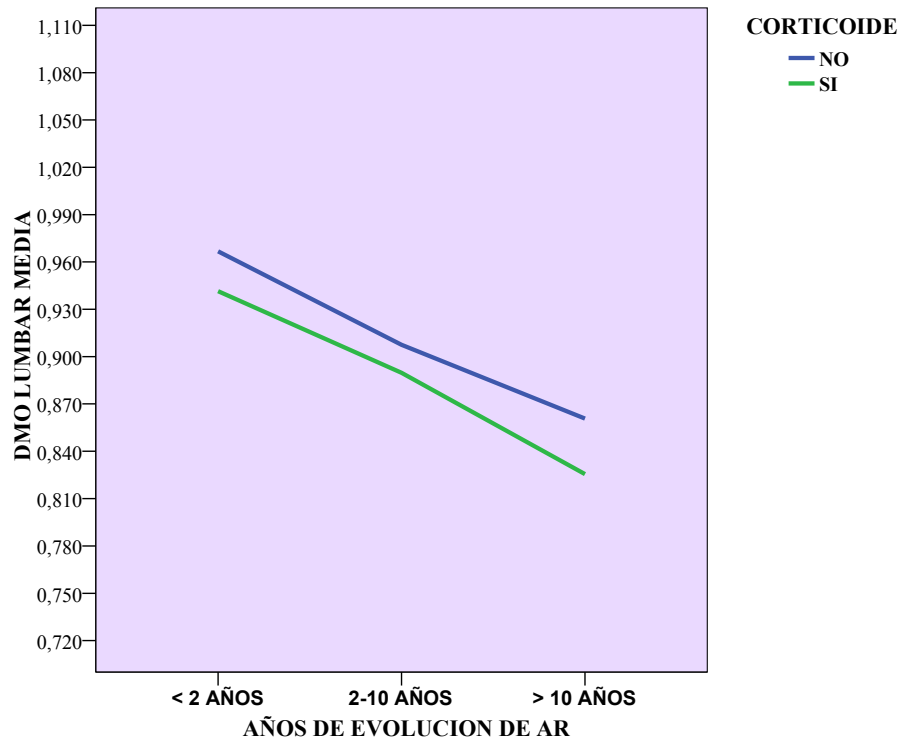
Realizamos el análisis estadístico mediante una Prueba T de Student, con un resultado de una diferencia **no significativa.**

TABLA 21: *Descriptivos por categorías de la DMO-L según el tiempo de evolución de la AR respecto a la administración de GC y significación estadística:*

| | CORTICOIDE | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
|-----------|------------|----------------------------|-------|--------|--------|------------------|-------|
| | | Media (g/cm ²) | DE | Mínimo | Máximo | IC al 95% | p |
| < 2 años | NO (n=36) | 0,967 | 0,128 | 0,677 | 1,212 | (-0,059; 0,110) | 0,551 |
| | SI (n=13) | 0,941 | 0,137 | 0,734 | 1,172 | | |
| 2-10 años | NO (n=25) | 0,908 | 0,172 | 0,503 | 1,235 | (-0,068; 0,104) | 0,677 |
| | SI (n=42) | 0,890 | 0,165 | 0,511 | 1,219 | | |
| >10 años | NO (n=16) | 0,861 | 0,117 | 0,646 | 1,035 | (-0,050; 0,121) | 0,410 |
| | SI (n=33) | 0,825 | 0,176 | 0,478 | 1,120 | | |

Vemos una diferencia manifiesta entre las pacientes que están en distintos grupos del tiempo de evolución de la enfermedad, aunque no hay diferencia, según tomen o no GC, sin embargo sí se advierte que la media de DMO-L es algo menor en los que toman GC; diferencia que no se refleja en el análisis estadístico.

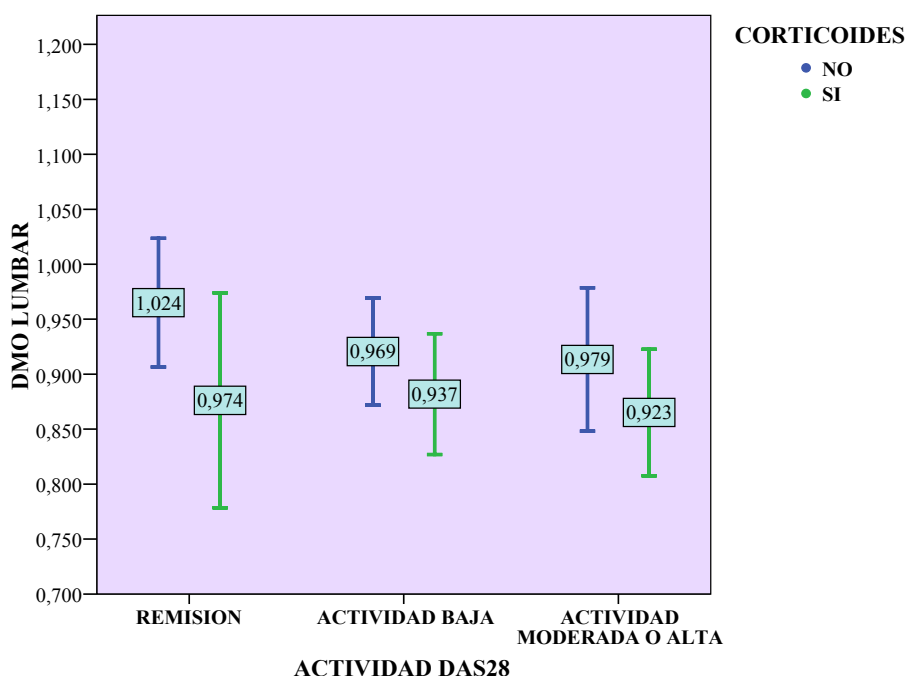
Grafico XIII: DMO-L media (g/cm²) en los grupos del tiempo de evolución de la enfermedad respecto al tratamiento con GC:



2. B. 2. 4.- ANÁLISIS COMPARANDO LA DMO-L SEGÚN LA ACTIVIDAD DE LA AR:

A continuación, valoramos la variación de la DMO-L de las categorías de la variable actividad de la enfermedad, según se utilicen o no GC; primero, en conjunto y después, por categorías independientes, como se realizó anteriormente. No es necesario ajustar por edad, puesto que no hay diferencias entre los grupos analizados.

Grafico XIV: *DMO-L (g/cm²) en los grupos de la actividad de la enfermedad respecto al tratamiento con GC:*



Con GC:

Los descriptivos de los tres grupos están reflejados en la tabla 22. Para mujeres con AR en remisión, la DMO-L media es 0,876 g/cm², para las del grupo con baja actividad es 0,882 g/cm² y para las que tienen AR de moderada o alta actividad es 0,865 g/cm².

Se realizó el ANOVA, **no encontrando diferencias estadísticamente significativas**, con significación $p=0,914$.

TABLA 22: *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la actividad de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística:*

| | CON CORTICOIDES | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | P |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| Remisión (n=15) | 0,876 | 0,560 | 1,172 | 0,177 | (0,778; 0,974) | 0,914 |
| Actividad Baja (n=33) | 0,882 | 0,563 | 1,219 | 0,155 | (0,827; 0,937) | |
| Actividad Moderada-Alta (n=40) | 0,865 | 0,478 | 1,123 | 0,180 | (0,808; 0,923) | |

Sin GC:

Los descriptivos de los tres grupos están resumidos en la tabla 23. Para mujeres con AR en remisión de la enfermedad, la DMO-L media es 0,965 g/cm², para las del grupo con baja actividad de la enfermedad, es 0,921 g/cm² y para las que tiene AR de moderada o alta actividad es 0,913 g/cm².

Realizado el ANOVA, **no encontramos diferencias estadísticamente significativas**, con p= 0,559.

TABLA 23: *Descriptivos de DMO-L en las categorías de la actividad de la enfermedad en las pacientes sin tratamiento con GC y significación estadística:*

| | SIN CORTICOIDES | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|
| | DMO-L | | | | | P |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95% | |
| Remisión (n=13) | 0,965 | 0,784 | 1,110 | 0,097 | (0,907; 1,024) | 0,559 |
| Actividad Baja (n=36) | 0,921 | 0,677 | 1,217 | 0,144 | (0,872; 0,969) | |
| Actividad Moderada-Alta (n=28) | 0,913 | 0,503 | 1,235 | 0,168 | (0,848; 0,979) | |

Comparando cada categoría:

a) Grupo de AR en remisión:

Los descriptivos se encuentran resumidos en la tabla 24. La media de DMO-L, en el grupo que no toma GC, es de 0,965 g/cm² y en el grupo que toma GC, es de 0,876 g/cm², son grupos reducidos.

Se realizó una T de Student, **no se encontraron diferencias significativas.**

b) Grupo de AR con baja actividad:

Los descriptivos se muestran en la tabla 24. La media de DMO-L, en el grupo que no toma GC, es de 0,921 g/cm² y en el grupo que toma GC, es de 0,882 g/cm².

Realizamos la Prueba T de Student, resultando una diferencia **no significativa.**

c) Grupo de AR con actividad moderada o alta:

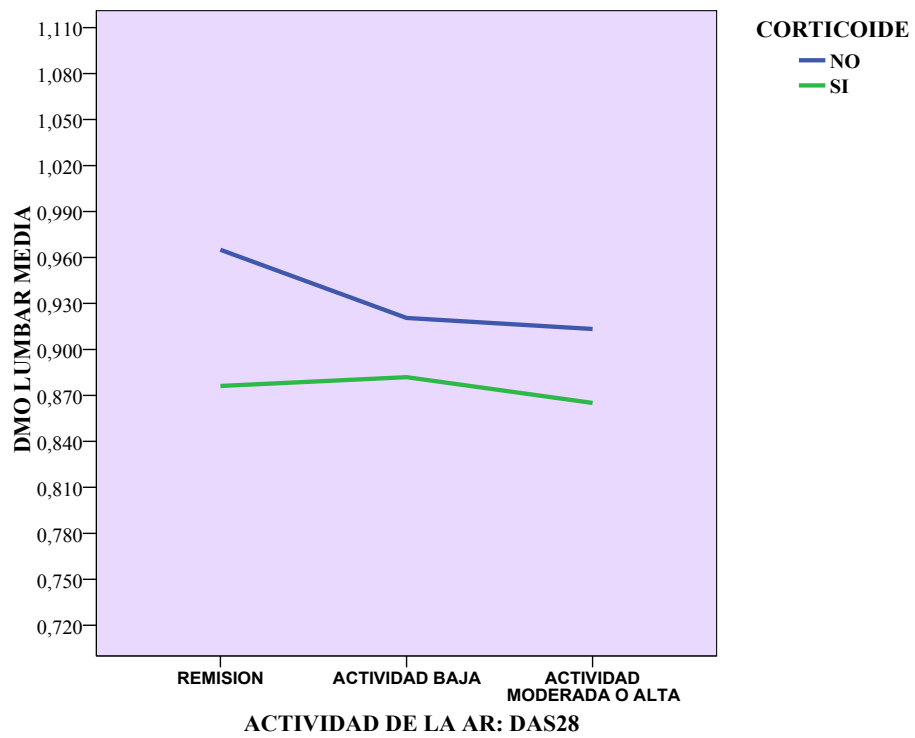
La media de DMO-L en el grupo que no toma GC, es de 0,913 g/cm² y en el grupo que toma GC es de 0,865 g/cm². Los descriptivos se encuentran resumidos en la tabla 24.

Realizando la Prueba T de Student, se observa que la diferencia **no es significativa.**

TABLA 24: *Descriptivos de la DMO-L por categorías de la actividad de la AR respecto a la administración de GC y significación estadística:*

| | CORTICOIDE | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
|--------------------------------|------------|----------------------------|-------|--------|--------|------------------|-------|
| | | Media (g/cm ²) | DE | Mínimo | Máximo | IC al 95% | p |
| Remisión | NO (n=13) | 0,965 | 0,097 | 0,784 | 1,110 | (-0,021; 0,198) | 0,107 |
| | SI (n=15) | 0,876 | 0,177 | 0,560 | 1,172 | | |
| Actividad Baja | NO (n=36) | 0,921 | 0,144 | 0,677 | 1,217 | (-0,033; 0,110) | 0,286 |
| | SI (n=33) | 0,882 | 0,155 | 0,563 | 1,219 | | |
| Actividad Moderada-Alta | NO (n=28) | 0,913 | 0,168 | 0,503 | 1,235 | (-0,038; 0,134) | 0,393 |
| | SI (n=40) | 0,865 | 0,180 | 0,478 | 1,123 | | |

Grafico XV: *DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la actividad de la enfermedad agrupados según el tratamiento con GC:*

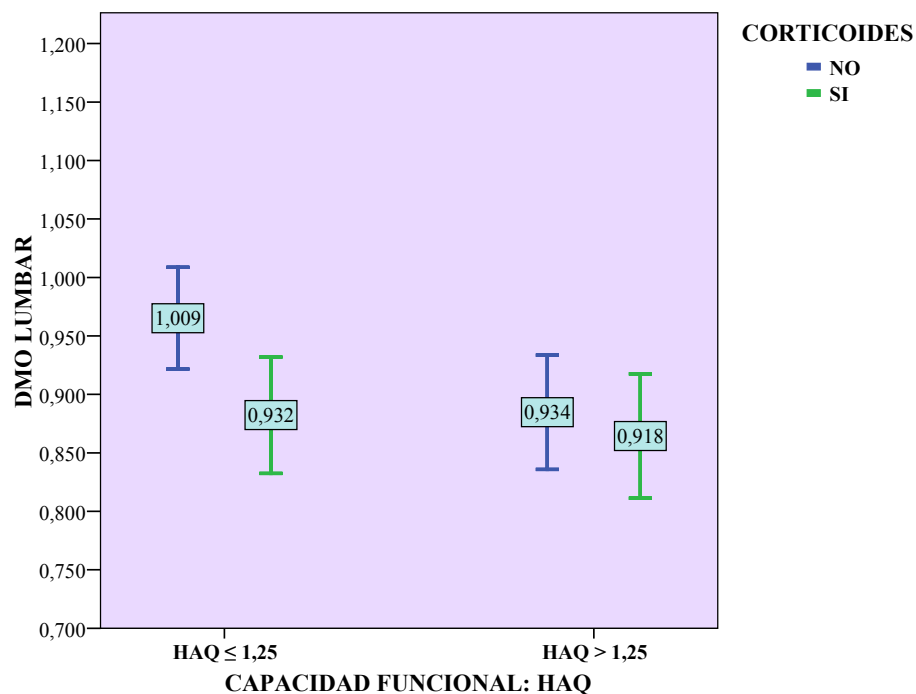


Gráficamente se observa un discreto descenso de medias de DMO-L, en los que utilizan GC, aunque no se refleja en una diferencia significativa en el estudio estadístico.

2. B. 2. 5.- ESTUDIO DE DMO-L SEGÚN LA CAPACIDAD FUNCIONAL:

Realizamos, igual que en los apartados anteriores, el análisis de esta variable, HAQ, analizando el grupo con GC y sin ellos, en conjunto y, después, para cada categoría. En este caso, sí había diferencia de edad entre algunos subgrupos, por lo que se estudió el Z-score.

Grafico XVI: *DMO-L (g/cm²) en los grupos de la capacidad funcional de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC:*



Con GC:

En el grupo que toma GC, la media de DMO-L, cuando está en el grupo con HAQ $\leq 1,250$, es de $0,882 \text{ g/cm}^2$; y, en el grupo que tiene HAQ $> 1,250$, es de $0,864 \text{ g/cm}^2$. No hay diferencias de edad en estos dos grupos. Los descriptivos se resumen en la tabla 25.

Realizamos la Prueba T de Student, con resultado de $p= 0,622$, una **diferencia no significativa**.

TABLA 25: *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística:*

| | CON CORTICOIDES | | | | | |
|--------------------|----------------------------|--------|--------|-------|------------------|-------|
| | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95 % | p |
| HAQ ≤ 1,250 (n=44) | 0,882 | 0,478 | 1,219 | 0,164 | (-0,054;0,090) | 0,622 |
| HAQ >1,250 (n=44) | 0,864 | 0,511 | 1,133 | 0,175 | | |

Sin GC:

En el grupo que no toma GC, la media de DMO-L, cuando está en el grupo con HAQ ≤ 1,250, es de 0,965 g/cm²; y, en el grupo que tiene HAQ >1,250, es de 0,885 g/cm². Los descriptivos se resumen en la tabla 26.

Realizamos la Prueba T de Student con resultado de **p= 0,015**, una **diferencia significativa**.

TABLA 26: *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad en las pacientes sin GC y significación estadística:*

| | SIN CORTICOIDES | | | | | |
|--------------------|----------------------------|--------|--------|-------|------------------|-------|
| | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
| | Media (g/cm ²) | Mínimo | Máximo | DE | IC 95 % | p |
| HAQ ≤ 1,250 (n=39) | 0,965 | 0,677 | 1,235 | 0,134 | (0,016; 0,145) | 0,015 |
| HAQ >1,250 (n=38) | 0,885 | 0,503 | 1,217 | 0,148 | | |

Evaluación por categorías:

a) Grupo de mujeres con HAQ ≤ 1,25:

La media de DMO-L, en el grupo que no toma GC, es de 0,965 g/cm²; y, en el grupo que toma GC, es de 0,882 g/cm². Los descriptivos se reflejan en la tabla 27.

Realizamos la Prueba T de Student, con una **diferencia estadísticamente significativa**.

b) Grupo de mujeres con HAQ >1,25:

La media de DMO-L, en el grupo que no toma GC, es de 0,885 g/cm²; y, en el grupo que toma GC, es de 0,864 g/cm². No hay diferencia de edad en estos grupos. Los descriptivos se reflejan en la tabla 27.

Realizamos la Prueba T de Student, **no hay diferencia significativa**.

TABLA 27: *Descriptivos de la DMO-L de las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad, según la administración de GC y significación estadística:*

| | CORTICOIDE | DMO-L | | | | Prueba T Student | |
|----------------------|------------|----------------------------|-------|--------|--------|------------------|-------|
| | | Media (g/cm ²) | DE | Mínimo | Máximo | IC al 95% | p |
| HAQ ≤ 1,250 | NO (n=39) | 0,965 | 0,134 | 0,677 | 1,235 | (0,017; 0,149) | 0,014 |
| | SI (n=44) | 0,882 | 0,164 | 0,478 | 1,219 | | |
| HAQ >1,250 | NO (n=38) | 0,885 | 0,148 | 0,503 | 1,217 | (-0,052; 0,092) | 0,574 |
| | SI (n=44) | 0,864 | 0,175 | 0,511 | 1,133 | | |

En la tabla siguiente (Tabla 28) se aprecian las edades medias de esta variable. Esto es relevante, debido a que hay diferencias de edad, que son estadísticamente significativas entre algunos de los subgrupos analizados. En las que tienen HAQ ≤ 1,250, hay una diferencia que es estadísticamente significativa, entre la edad media de los que toman GC y los que no los toman. También hay diferencia de edad en el grupo que no toma GC, entre el grupo de HAQ ≤ 1,250 y HAQ >1,250.

TABLA 28: *Edad en los grupos de la variable HAQ categorizada y la utilización de GC:*

| | | EDAD | | | |
|------------|----|------------|------------------|------------|------------------|
| | | HAQ ≤ 1,25 | | HAQ > 1,25 | |
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| CORTICOIDE | NO | 51(13) | 51(44-58) | 63(13) | 66 (53-74) |
| | SI | 59(11) | 61(51-69) | 64(11) | 65 (54-74) |

En esos dos casos, se analizan la *variable Z-score*.

Para *el análisis en la categoría de HAQ ≤ 1,250*, realizamos la Prueba T de Student, con un resultado **estadísticamente no significativo**, p=0,271.

TABLA 29: *Descriptivos del Z-score Lumbar en la categoría HAQ ≤ 1,250, según la administración de GC y significación estadística:*

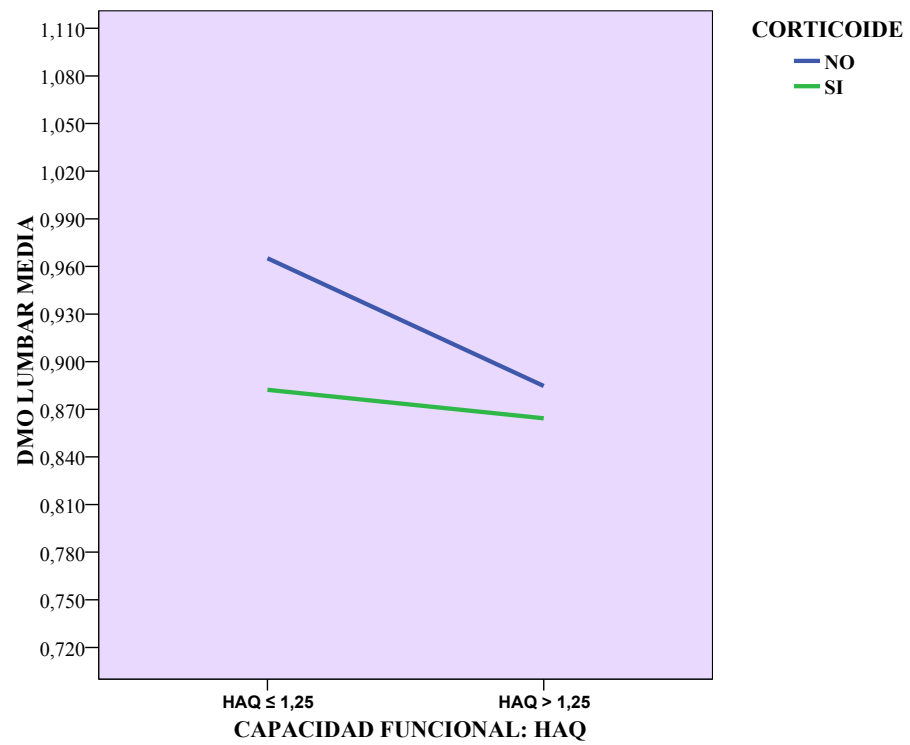
| | CORTICOIDE | Z-score LUMBAR | | | | | p |
|-------------|------------|----------------|-----|--------|--------|----|-------|
| | | Media | DE | Mínimo | Máximo | N | |
| HAQ ≤ 1,250 | NO | 0 | 1,2 | -2,6 | 2,7 | 39 | 0,271 |
| | SI | -0,3 | 1,5 | -3,4 | 3,7 | 44 | |

Para el *análisis sin GC* de las dos categorías del HAQ, la Prueba T de Student tiene un resultado también **estadísticamente no significativo**, con p= 0,635

TABLA 30: *Descriptivos del Z-score Lumbar en las categoría de la capacidad funcional, según la administración de GC y significación estadística:*

| | | Z-score LUMBAR | | | | | p |
|----------------|-------------|----------------|-----|--------|--------|----|-------|
| | | Media | DE | Mínimo | Máximo | N | |
| SIN CORTICOIDE | HAQ ≤ 1,250 | 0 | 1,2 | -2,6 | 2,7 | 39 | 0,635 |
| | HAQ > 1,250 | -0,1 | 1,1 | -2,9 | 2,9 | 38 | |

Grafico XVII: *DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la capacidad funcional de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC:*



La gráfica muestra una mayor pendiente en las pacientes que no toman GC, con respecto a las que si los toman.

2. C.- ESTUDIO LONGITUDINAL .VARIACIÓN DENSITOMETRICA DE LA DMO-L BASAL A LA FINAL:

2. C. 1.- ANÁLISIS DE LA VARIACION DE LA DMO-L 1ª A LA 2ª DEPENDIENDO DE LA ADMINISTRACION DE GC Y DE BISFOSFONATOS.

De las 165 pacientes del inicio del estudio, se retiraron las pacientes que no quisieron continuar con el estudio, las fallecidas y las pacientes con las que no se pudo contactar, por cambio de domicilio u otras causas; después descartamos a las que tenían enfermedades u otros tratamientos que pudieran influir sobre la masa ósea, excepto los bisfosfonatos. En 76 pacientes conseguimos una segunda densitometría; apartamos a las que se realizaron densitometrías con un periodo intermedio de más de cuatro años, y obtuvimos una muestra final de 69 pacientes, con un tiempo medio, entre densitometrías, de 2,3 años (DE=1). Se restó el valor de la DMO-L de la segunda densitometría a la primera; de tal manera que una mejoría de la masa ósea se traduce con un resultado positivo, y la pérdida, con un resultado negativo. Después se calculó el porcentaje de variación.

Al reflejar los datos de nuestro estudio, se remarcan las variaciones en el porcentaje, cuando resultan significativas. Después de consultar la bibliografía, el cambio que se decidió considerar el mínimo cambio significativo (LSC) fue un mínimo del 5%.[219]

En las siguientes tablas, se representan los descriptivos de las variables “*Diferencia de DMO-L de la 1ª a la 2ª densitometría*” y del “*Porcentaje de variación*”, según se administren GC y bisfosfonatos.

Se comprobó la normalidad, con la prueba de Shapiro- Wilk, con resultado de no normalidad para ambas variables, *diferencia de DMO-L de la 1ª-2ª DXA* y *porcentaje de variación*. Trabajamos con diferencias y con grupos muy pequeños. Para el análisis estadístico, realizamos una prueba no paramétrica, la Prueba U de Mann-Whitney.

Efectuamos varios contrastes, para hallar a que niveles se encontraban diferencias, dado que se apreciaron, a simple vista, variaciones dependiendo del tratamiento administrado, tanto glucocorticoideo, como con bisfosfonatos; como se observa en las tablas 1 y 2 y en los gráficos I y II.

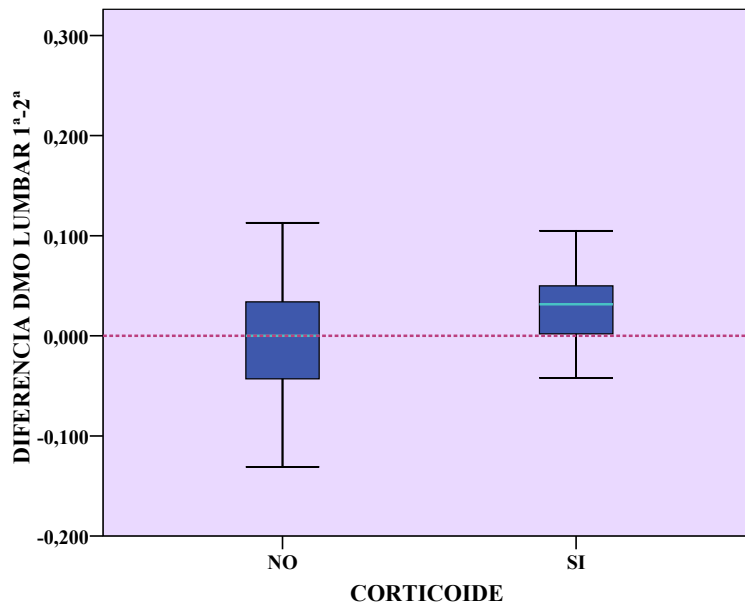
TABLA 1: *Descriptivos de las variables Diferencia de DMO-L de la 1ª a la 2ª DXA y del Porcentaje de variación, respecto a la utilización de GC:*

| | CORTICOIDES | | | |
|--|---------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| | NO (n=29) | | SI (n=40) | |
| | Media (DE) | Mediana P(25-75) | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| DIFERENCIA DMO-L DE 1ª a 2ª DXA | 0,004 (0,063) | 0 ((-0,043)-0,034) | 0,037 (0,060) | 0,032 (0,002-0,050) |
| PORCENTAJE DE VARIACION | 1,02 (7,26) | 0 (-3,92-3,83) | 5,46 (9,51) | 3,61 (0,75-7,40) |

TABLA 2: *Descriptivos de las variables Diferencia de DMO-L de la 1ª a la 2ª DXA y del Porcentaje de variación, respecto a la utilización de bisfosfonatos:*

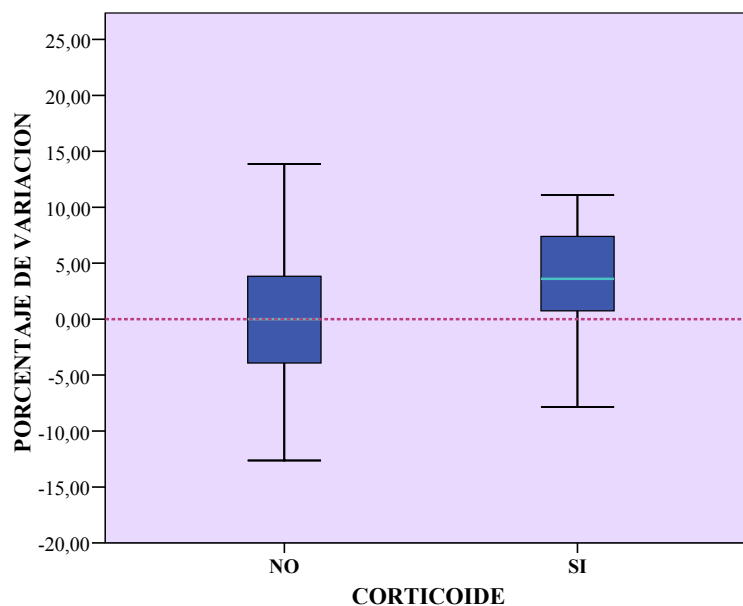
| | BISFOSFONATOS | | | |
|--|---------------|----------------------------|--------------------|------------------------|
| | NO (n=39) | | SI (n=30) | |
| | Media (DE) | Mediana P(25-75) | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| DIFERENCIA DMO-L DE 1ª a 2ª DXA | 0,004 (0,063) | -0,001 ((-0,038)-0,033) | 0,048 (0,053) | 0,038 (0,019-0,072) |
| PORCENTAJE DE VARIACION | 1,39 (9,47) | 0,13 (-3,48-3,64) | 6,45 (7,16) | 5,13 (2,42-9,29) |

Grafico I: *Diferencia entre la 1ª y la 2ª DXA en el grupo que se trata con GC y en el que no:*



En el gráfico anterior, se aprecia *la diferencia de DMO-L* en los dos grupos analizados, uno con tratamiento con GC y otro sin tratamiento. A continuación, en el siguiente gráfico, se representa *el Porcentaje de variación* En ambas, observamos que la medida de tendencia central es mayor en el grupo con GC.

Grafico II: *Porcentaje de variación en el grupo que se trata con GC y en el que no:*



Igual que realizamos la observación grafica de la variable *Diferencia de DMO-L 1ª-2ª*, y del *Porcentaje de variación* según el tratamiento con GC, lo realizamos ahora con bisfosfonatos.

Grafico III: *Diferencia entre la 1ª y la 2ª DXA en el grupo que se trata con Bisfosfonatos y en el que no:*

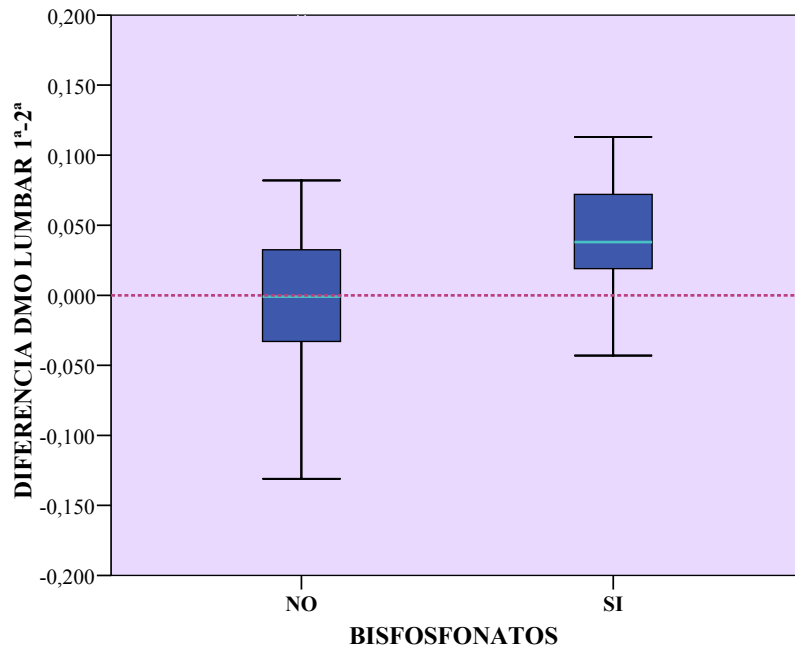
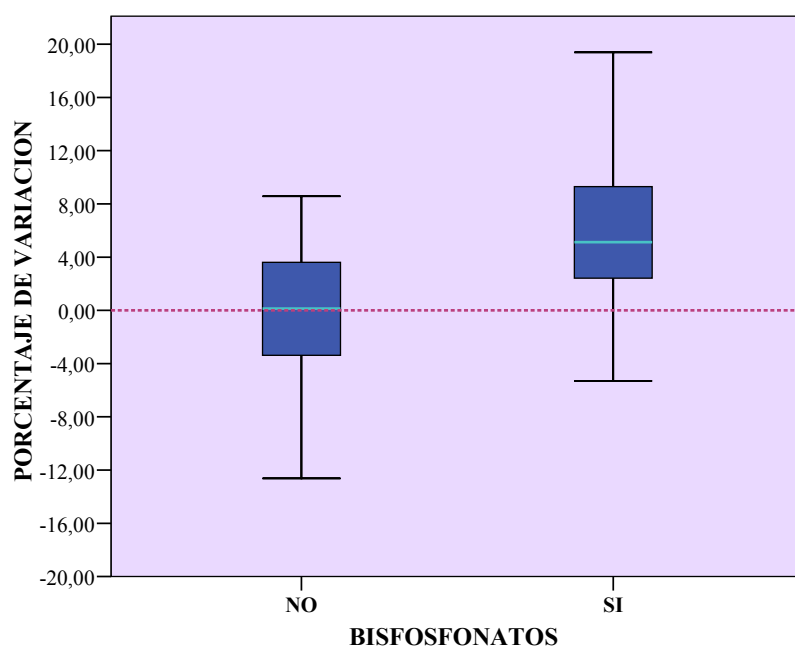


Grafico IV: *Porcentaje de variación en el grupo que se trata con Bisfosfonatos y en el que no:*



Realizamos la observación gráfica de la variable *Diferencia de DMO-L 1^a-2^a DXA* y el *Porcentaje de variación*, en los dos grupos analizados, uno con tratamiento con bisfosfonatos y otro sin tratamiento. En ambas, observamos que la medida de tendencia central es mayor en el grupo con bisfosfonatos.

Estudio comparando el grupo con y sin GC:

La media de la diferencia de la DMO-L, entre la 1^a y la 2^a densitometría, en el grupo que no tiene GC, es de 0,004 g/cm², y en el grupo que tiene GC es de 0,037 g/cm². (Descriptivos en la tabla 1).

Realizamos una prueba no paramétrica, como se ha explicado con anterioridad: la Prueba U de Mann-Whitney, se encuentran **diferencias significativas**, con una significación de **p= 0,024**.

Estudio comparando el grupo con y sin Bisfosfonatos:

La media de la diferencia de la DMO-L, entre la 1^a y la 2^a densitometría, en el grupo que no tiene bisfosfonatos, es de 0,004 g/cm² y en el grupo que tiene bisfosfonatos es de 0,048 g/cm². (Descriptivos en la tabla 2).

Realizamos la Prueba U de Mann-Whitney, se encuentran **diferencias significativas**, con **p= 0,001**.

Se realiza después la revisión de cada subgrupo, para determinar si hay diferencias entre ellos.

En la Tabla 3 se aprecian los descriptivos de ambas variables en relación con GC y bisfosfonatos, así como sus gráficos (V y VI).

TABLA 3: *Descriptivos de la Diferencia de la 1ª a la 2ª densitometría y del Porcentaje de variación, respecto a los tratamientos con GC y Bisfosfonatos:*

| | | | | DIFERENCIA DMO L. 1ª-2ª Media (DE) | PORCENTAJE DE VARIACION Media (DE) |
|---------------|----|------------|--------------|---|---|
| | | | | DIFERENCIA DMO L. 1ª-2ª Mediana P(25-75) | PORCENTAJE DE VARIACION Mediana P(25-75) |
| BISFOSFONATOS | NO | CORTICOIDE | NO (n=18) | -0,024 (0,048) | -2,32 (4,87) |
| | | | SI (n=21) | -0,026 ((-0,051)-0,005) | -2,41 ((-4,81)-0,53) |
| | SI | CORTICOIDE | NO (n=11) | 0,027 (0,067) | 4,58 (11,28) |
| | | | SI (n=19) | 0,026 ((-0,017)-0,040) | 2,58 (-1,77-5,17) |

Apreciamos que en el grupo sin GC y sin bisfosfonatos, como resultado del cálculo de la media de las variables *Diferencia de DMO-L 1ª-2ª* y del *Porcentaje de variación*, hay un resultado negativo, lo que se traduce en pérdida de masa ósea.

En la gráfica V, aparece el resultado de este grupo, que tiene pérdida de masa ósea, por debajo de la línea basal marcada en el punto 0.

En la gráfica VI, representando *el porcentaje de variación*, aparece una línea accesoria paralela al eje de abscisas, representando el mínimo cambio significativo, determinado en nuestro estudio como el 5 %. Un resultado negativo del porcentaje también está por debajo del valor 0 del eje de ordenadas.

Grafico V: *Diferencia de DMO-L entre la 1ª y la 2ª DXA en los grupos que se tratan con GC y Bisfosfonatos:*

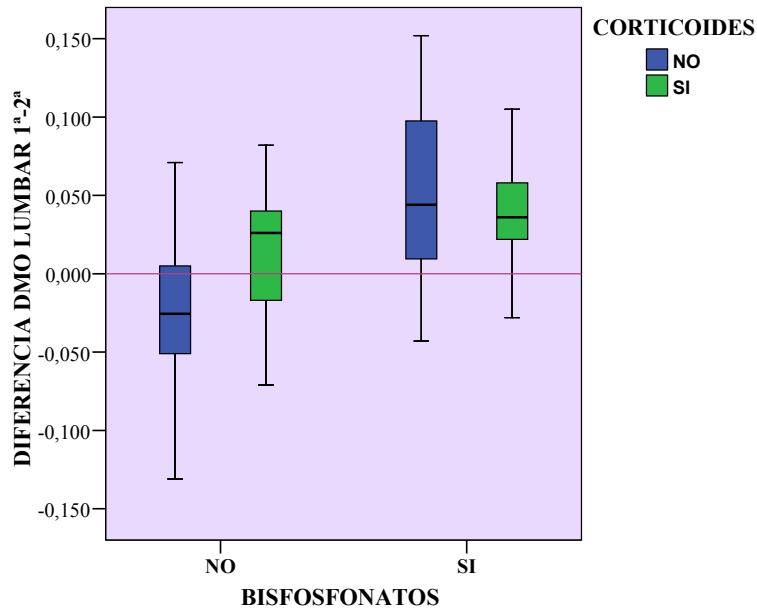
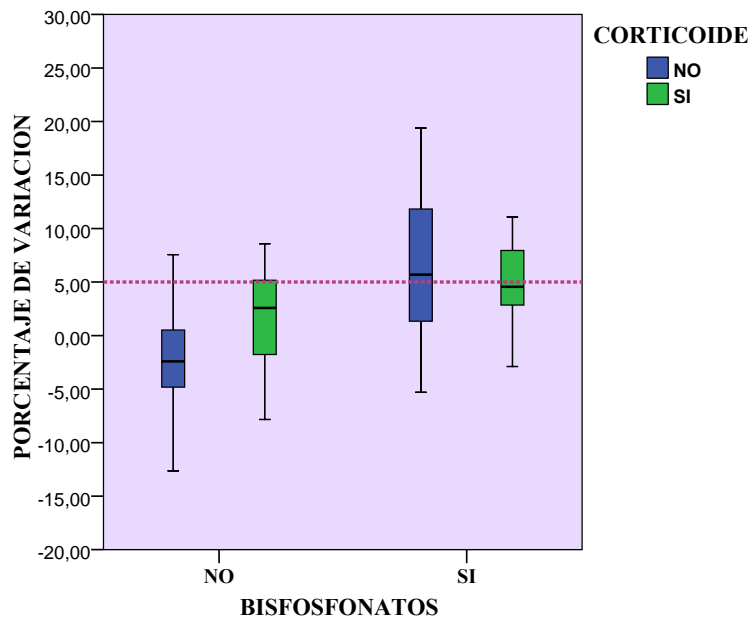


Grafico VI: *Porcentaje de variación de DMO-L entre la 1ª y la 2ª DXA en los grupos que se tratan con GC y Bisfosfonatos:*



Selección de casos con GC:

Seleccionamos, por otro lado, los casos en los que se administraba GC. La media de la diferencia de la DMO-L, entre la primera y la segunda densitometría, en el grupo que no tomaba bisfosfonatos, fue de 0,027 g/cm², y la media de la diferencia de la DMO-L, en el grupo que tomaba bisfosfonatos, fue de 0,047 g/cm². (Descriptivos en la tabla 3).

Realizamos la Prueba U de Mann-Whitney, comprobamos si se encontraban diferencias entre los que utilizaban bisfosfonatos y los que no, **no se encontraron diferencias significativas**, con una significación $p=0,107$.

Realizada selección de casos sin GC:

Seleccionamos solamente los casos en los que no se administraban GC. La media de la diferencia de la DMO-L, entre la primera y la segunda densitometría, en el grupo que no tomaba bisfosfonatos, fue de -0,024 g/cm², y la media de la diferencia de la DMO-L, en el grupo que tomaba bisfosfonatos, fue de 0,051 g/cm². (Tabla 3)

Comprobamos si se encontraban diferencias entre los que utilizaban bisfosfonatos y los que no, se encontraron **diferencias significativas**, con $p=0,003$.

Selección de casos con Bisfosfonatos:

Seleccionamos el grupo que utilizaba bisfosfonatos. La media de la diferencia de la DMO-L, entre la primera y la segunda densitometría, en el grupo que no tomaba GC, fue de 0,051 g/cm², y la media de la diferencia de la DMO-L, en el grupo que tomaba GC, fue de 0,047 g/cm². (Descriptivos en la tabla 3).

Realizamos la Prueba U de Mann-Whitney. Cuando utilizábamos bisfosfonatos, **no encontramos diferencias** en la variación de masa ósea entre la 1ª y la 2ª DXA, al utilizar o no los GC. Con una significación de $p=0,931$

Selección de casos sin Bisfosfonatos:

Seleccionamos el grupo que no utilizaba bisfosfonatos. La media de la diferencia de la DMO-L, entre la primera y la segunda densitometría, en el grupo que no tenía GC, fue de $-0,024 \text{ g/cm}^2$, y la media de la diferencia de la DMO-L, en el grupo que tenía GC, fue de $0,027 \text{ g/cm}^2$. (Descriptivos en la tabla 3).

Realizamos la Prueba U de Mann-Whitney, se encontraron **diferencias significativas**, con **p= 0,013**.

Estos *resultados se cumplen, tanto para la variable de la diferencia de DMO-L entre la primera y la segunda densitometría, como para el porcentaje de variación.*

Podemos apreciar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de mujeres que utiliza bisfosfonatos y el que no, mejorando la masa ósea cuando los han utilizado. También observamos que cuando no se administran bisfosfonatos, hay una mejoría significativa, cuando utilizan GC. Sin embargo, con la administración de bisfosfonatos no se encuentran diferencias significativas entre los grupos que utilizan GC y los que no. Además, como se ha comentado anteriormente, no hay diferencia de masa ósea en pacientes que utilizan los GC, utilicen o no los bisfosfonatos

Cuando se analiza la distribución por grupos de los GC y bisfosfonatos en distintas variables, podemos observar que aumenta la utilización de bisfosfonatos en los grupos de edad mayor, siendo uniforme el número de individuos en cuanto a la utilización de GC.

En las mujeres postmenopáusicas de > 10 años hay un aumento del número de pacientes en el grupo que utiliza GC y bisfosfonatos, decantándose hacia la utilización de bisfosfonatos en este grupo. El resto es uniforme.

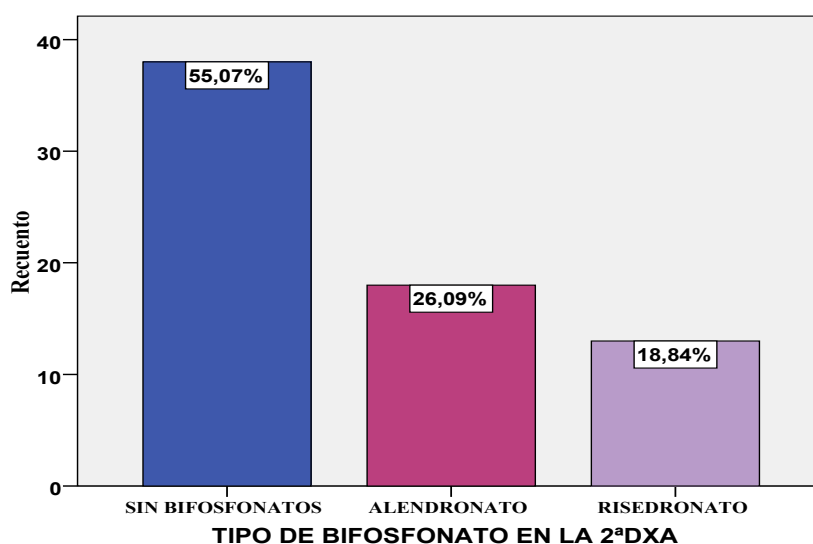
Si comparamos la distribución de los grupos de la variable *Años con AR*, hay un aumento del número de individuos que utilizan los GC en los que tienen una larga evolución, > 10 años, y un aumento del número de individuos sin GC en los de reciente inicio, de < 2 años; en cuanto a la distribución de bisfosfonatos hay una homogeneidad.

Se aprecia mayor número de pacientes con GC, en el grupo de las mujeres que tiene un FR elevado, con homogeneidad en la distribución de bisfosfonatos, así como más mujeres con vitamina D y Calcio en las que toman GC.

En el caso de la capacidad funcional y la actividad de la enfermedad, la distribución por grupos de corticoterapia es la misma.

El tratamiento, con respecto a los bisfosfonatos, se distribuye en la muestra estudiada con una segunda densitometría, como se aprecia en la siguiente grafica, el 55,07% (n=38) no utiliza bisfosfonatos, el 26,09% (n= 18) utiliza Alendronato, y el 18,84% (n=13) utiliza Risedronato, ambos en administración única semanal.

Grafico VII: *Porcentaje y distribución de Bisfosfonatos en la muestra:*



Como se puede apreciar en las siguientes tablas (tablas 4-6), son grupos pequeños; en ellas se describen, de forma detallada, los resultados densitométricos, la diferencia entre la primera y la segunda densitometría, el número de casos y el porcentaje de variación de cada grupo, así como su significación estadística, para posteriormente analizar, de manera gráfica, los resultados, puesto que, globalmente, se perciben mejor.

TABLA 4: *Descriptivos y resultado del análisis estadístico de las diferencias entre la primera y la segunda Densitometría:*

| | | DIFERENCIA DMO LUMBAR 1 ^a -2 ^a | | PORCENTAJE DE VARIACION | | CON CORTICOIDES (n) |
|-------------|------------------------|--|-------|-------------------------|-------|---------------------|
| | | MEDIA (g/cm ²) | p | MEDIA (%) | p | |
| EDAD | < 50 (n=13) | -0,006 | 0,004 | -0,34 | 0,003 | 7 |
| | 50-60 (n=26) | 0,007 | | 1,34 | | 15 |
| | 60-70 (n=15) | 0,060 | | 8,56 | | 10 |
| | >70 (n=15) | 0,039 | | 5,92 | | 8 |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSIA (n= 9) | -0,022 | 0,006 | -2,10 | 0,003 | 4 |
| | POSTM < 10 AÑOS (n=26) | 0,013 | | 2,21 | | 16 |
| | POSTM > 10 AÑOS (n=34) | 0,042 | | 6,16 | | 20 |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS (n=17) | 0,012 | NS | 1,61 | NS | 4 |
| | 2-10 AÑOS (n=29) | 0,026 | | 4,51 | | 17 |
| | > 10 AÑOS (n=23) | 0,027 | | 3,89 | | 19 |
| IMC | BAJO (n= 1) | 0,001 | NS | 0,13 | NS | 1 |
| | NORMAL (n=27) | 0,019 | | 4,03 | | 18 |
| | ELEVADO (n=41) | 0,026 | | 3,39 | | 21 |
| CA Y VIT. D | NO (n=29) | 0,005 | 0,047 | 0,72 | 0,027 | 12 |
| | SI (n=40) | 0,036 | | 5,68 | | 28 |
| FUMADORA | NO (n=65) | 0,027 | 0,025 | 4,11 | 0,021 | 37 |
| | SI (n= 4) | -0,042 | | -4,77 | | 3 |

TABLA 4: (Continuación):

| | DIFERENCIA DMO LUMBAR 1ª-2ª | | PORCENTAJE DE VARIACION | | CON CORTICOIDES (n) |
|-------------------------|--------------------------------|----|-------------------------|----|---------------------|
| | MEDIA (g/cm²) | p | MEDIA (%) | p | |
| EJERCICIO DIARIO | NO (n=32) | NS | 4,89 | NS | 20 |
| | SI (n=37) | | 2,47 | | 20 |
| FR | NORMAL (n=25) | NS | 5,21 | NS | 8 |
| | ELEVADO (n=44) | | 2,67 | | 32 |
| HAQ | HAQ ≤ 1,25 (n=36) | NS | 2,07 | NS | 21 |
| | HAQ > 1,25 (n=33) | | 5,26 | | 19 |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION (n=10) | NS | 4,10 | NS | 6 |
| | ACTIVIDAD BAJA (n=28) | | 2,94 | | 17 |
| | ACTIVIDAD MODERADA-ALTA (n=31) | | 4,01 | | 17 |
| ANTECEDENTES FAMILIARES | NO (n=58) | NS | 3,14 | NS | 32 |
| | SI (n=11) | | 5,95 | | 8 |
| FRACTURAS TOTALES | NO (n=52) | NS | 2,88 | NS | 30 |
| | SI (n=17) | | 5,76 | | 10 |

TABLA 5: *Descriptivos de las diferencias entre la primera y la segunda Densitometría y resultado del análisis estadístico:*

| | CORTICOIDE | DIFERENCIA DMO LUMBAR 1 ^a -2 ^a | | PORCENTAJE DE VARIACION | | CON BISFOSFONATOS (n) | |
|------------|-----------------|--|--------|-------------------------|-------|-----------------------|----|
| | | Media (g/cm ²) | p | MEDIA (%) | p | | |
| EDAD | < 50 | NO (n=6) | -0,028 | NS | -2,84 | NS | 1 |
| | | SI (n=7) | 0,013 | | 1,80 | | 2 |
| | 50-60 | NO (n=11) | -0,023 | 0,038 | -2,34 | 0,036 | 2 |
| | | SI (n=15) | 0,029 | | 4,04 | | 6 |
| | 60-70 | NO (n=5) | 0,071 | NS | 9,22 | NS | 3 |
| | | SI (n=10) | 0,055 | | 8,24 | | 5 |
| | >70 | NO (n=7) | 0,027 | NS | 3,73 | NS | 5 |
| | | SI (n=8) | 0,049 | | 7,84 | | 6 |
| MENOPAUSIA | PREMENOPAUSIA | NO (n=5) | -0,055 | NS | -5,20 | NS | 0 |
| | | SI (n=4) | 0,020 | | 1,77 | | 1 |
| | POSTM < 10 AÑOS | NO (n=10) | -0,011 | NS | -1,33 | NS | 3 |
| | | SI (n=16) | 0,029 | | 4,42 | | 5 |
| | POSTM > 10 AÑOS | NO (n=14) | 0,037 | NS | 4,92 | NS | 8 |
| | | SI (n=20) | 0,046 | | 7,02 | | 13 |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | NO (n=13) | 0,011 | NS | 1,52 | NS | 5 |
| | | SI (n=4) | 0,015 | | 1,91 | | 2 |
| | 2-10 AÑOS | NO (n=12) | 0,002 | 0,046 | 1,11 | NS | 5 |
| | | SI (n=17) | 0,044 | | 6,92 | | 7 |
| | > 10 AÑOS | NO (n=4) | -0,008 | NS | -0,87 | NS | 1 |
| | | SI (n=19) | 0,034 | | 4,90 | | 10 |

TABLA 5: (Continuación):

| | CORTICOIDE | DIFERENCIA DMO LUMBAR 1 ^a -2 ^a | | PORCENTAJE DE VARIACION | | CON BISFOSFONATOS (n) |
|------------------|------------|--|--------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| | | Media (g/cm ²) | p | MEDIA (%) | p | |
| IMC | NORMAL | NO (n=9) | -0,008 | NS | 0,15 | 4 |
| | | SI (n=18) | 0,033 | | 5,98 | |
| | ALTO | NO (n=20) | 0,010 | NS | 1,41 | 7 |
| | | SI (n=21) | 0,041 | | 5,27 | |
| CA Y VIT D | NO | NO (n=17) | -0,011 | 0,018 | -1,07 | 3 |
| | | SI (n=12) | 0,028 | | 3,25 | |
| | SI | NO (n=12) | 0,027 | NS | 3,97 | 8 |
| | | SI (n=28) | 0,040 | | 6,41 | |
| FUMADORA | NO | NO (n=28) | 0,007 | 0,017 | 1,38 | 11 |
| | | SI (n=39) | 0,042 | | 6,17 | |
| | SI | NO (n=1) | -0,081 | NS | -9,15 | 0 |
| | | SI (n=3) | -0,029 | | -3,31 | |
| EJERCICIO FISICO | NO | NO (n=12) | 0,011 | NS | 2,03 | 6 |
| | | SI (n=20) | 0,039 | | 6,60 | |
| | SI | NO (n=17) | -0,001 | 0,019 | 0,31 | 5 |
| | | SI (n=20) | 0,034 | | 4,31 | |
| FR | NORMAL | NO (n=17) | 0,030 | NS | 3,90 | 8 |
| | | SI (n=8) | 0,051 | | 8,01 | |
| | ELEVADO | NO (n=12) | -0,032 | 0,002 | -3,06 | 3 |
| | | SI (n=32) | 0,033 | | 4,82 | |

TABLA 5: (Continuacion):

| | CORTICOIDE | DIFERENCIA DMO LUMBAR 1 ^a -2 ^a | | PORCENTAJE DE VARIACION | | CON BISFOSFONATOS (n) |
|---------------------------|------------|--|-------|-------------------------|-------|-----------------------|
| | | Media (g/cm ²) | p | MEDIA (%) | p | |
| HAQ | HAQ ≤ 1,25 | -0,006 | NS | -0,20 | 0,036 | 3 |
| | SI (n=21) | 0,028 | | 3,68 | | 11 |
| | HAQ > 1,25 | 0,016 | NS | 2,32 | NS | 8 |
| | SI (n=19) | 0,046 | | 7,42 | | 8 |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 0,043 | NS | 5,24 | NS | 1 |
| | SI (n=6) | 0,019 | | 3,35 | | 3 |
| ACTIVIDAD BAJA | NO (n=11) | -0,017 | 0,014 | -1,23 | 0,014 | 5 |
| | SI (n=17) | 0,038 | | 5,64 | | 7 |
| ACTIVIDAD MODERADA O ALTA | NO (n=14) | 0,010 | NS | 1,58 | NS | 5 |
| | SI (n=17) | 0,041 | | 6,02 | | 9 |
| ANTECEDENTES FAMILIARES | NO | -0,001 | 0,013 | 0,52 | 0,013 | 9 |
| | SI | 0,035 | | 5,27 | | 16 |
| | NO (n=3) | 0,048 | NS | 5,30 | NS | 2 |
| | SI (n=8) | 0,043 | | 6,20 | | 3 |

TABLA 6: *Descriptivos y significación de la variable Diferencia entre la 1ª y la 2ª Densitometría y el Porcentaje de variación en relación con los GC:*

| | | DIFERENCIA. DMO-L 1ª-2ª | | | | PORCENTAJE DE VARIACION | | | |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------|------------------|----|----------------------------|--------------|--------------|----|
| | | CORTICOIDE | | | | CORTICOIDE | | | |
| | | NO (n=29) | | SI (n=40) | | NO (n=29) | | SI (n=40) | |
| | | Media (g/cm²) | P | Media (g/cm²) | P | Media (%) | P | Media (%) | P |
| MENOPAUSIA | PREMENOP. | -0,055 | 0,009 | 0,020 | NS | -5,20 | 0,012 | 1,77 | NS |
| | POSTM < 10 A | -0,011 | | 0,029 | | -1,33 | | 4,42 | |
| | POSTM > 10 A | 0,037 | | 0,046 | | 4,92 | | 7,02 | |
| EDAD | < 50 | -0,028 | 0,027 | 0,013 | NS | -2,84 | 0,025 | 1,80 | NS |
| | 50-60 | -0,023 | | 0,029 | | -2,34 | | 4,04 | |
| | 60-70 | 0,071 | | 0,055 | | 9,22 | | 8,24 | |
| | >70 | 0,027 | | 0,049 | | 3,73 | | 7,84 | |
| AÑOS AR | < 2 AÑOS | 0,011 | NS | 0,015 | NS | 1,52 | NS | 1,91 | NS |
| | 2-10 AÑOS | 0,002 | | 0,044 | | 1,11 | | 6,92 | |
| | > 10 AÑOS | -0,008 | | 0,034 | | -0,87 | | 4,90 | |
| IMC | NORMAL | -0,008 | NS | 0,033 | NS | 0,15 | NS | 5,98 | NS |
| | ELEVADO | 0,010 | | 0,041 | | 1,41 | | 5,27 | |
| CA Y VIT. D | NO | -0,011 | NS | 0,028 | NS | -1,07 | NS | 3,25 | NS |
| | SI | 0,027 | | 0,040 | | 3,97 | | 6,41 | |
| FUMADORA | NO | 0,007 | NS | 0,042 | NS | 1,38 | NS | 6,17 | NS |
| | SI | -0,081 | | -0,029 | | -9,15 | | -3,31 | |
| BEBEDORA | NO | 0,004 | | 0,038 | NS | 1,02 | | 5,61 | NS |
| | SI | . | | -0,004 | | . | | -0,54 | |
| EJERCICIO DIARIO | NO | 0,011 | NS | 0,039 | NS | 2,03 | NS | 6,60 | NS |
| | SI | -0,001 | | 0,034 | | 0,31 | | 4,31 | |
| FACTOR REUMATOIDE | NORMAL | 0,030 | 0,013 | 0,051 | NS | 3,90 | 0,021 | 8,01 | NS |
| | ELEVADO | -0,032 | | 0,033 | | -3,06 | | 4,82 | |
| HAQ | ≤ 1,25 | -0,006 | NS | 0,028 | NS | -0,20 | NS | 3,68 | NS |
| | > 1,25 | 0,016 | | 0,046 | | 2,32 | | 7,42 | |
| ACTIVIDAD DAS28 | REMISION | 0,043 | NS | 0,019 | NS | 5,24 | NS | 3,35 | NS |
| | ACTIVIDAD BAJA | -0,017 | | 0,038 | | -1,23 | | 5,64 | |
| | ACTIVIDAD MODERADA- ALTA | 0,010 | | 0,041 | | 1,58 | | 6,02 | |
| ANTECEDENT E FAMILIAR | NO | -0,001 | NS | 0,035 | NS | 0,52 | NS | 5,27 | NS |
| | SI | 0,048 | | 0,043 | | 5,30 | | 6,20 | |

En la tabla 4 se muestra el resultado del estudio estadístico realizado, mediante una prueba no paramétrica, la Prueba de Kruskal- Wallis o la Prueba U de Mann-Whitney según correspondía, de la *Diferencia de DMO-L 1^a-2^a DXA* y del *Porcentaje de variación* de cada variable en conjunto (sin tener en cuenta el tratamiento glucocorticoideo) además del descriptivo de las variables.

En la tabla 5 se describe el resultado de analizar si hay diferencias al tomar o no GC, dentro de cada categoría, así como los descriptivos.

En la tabla 6 resumimos el resultado del análisis dentro de cada variable, por un lado, el grupo con GC y, por otro lado, sin ellos.

Cuando examinamos las variaciones medias de la masa ósea con respecto a la variable *Menopausia*, se encuentran diferencias significativas entre los tres grupos de la menopausia, en las pacientes en conjunto y en las que no utilizan GC; en el resto, la mejoría observada no tiene resultados significativos. Los resultados de los análisis estadísticos se reflejan, como se indicó anteriormente, en las tablas 4-6 y la representación se observa en la gráfica 1 de este apartado.

Cuando examinamos las variaciones medias de la masa ósea con respecto a la variable *Edad*, apreciamos una diferencia significativa entre las cuatro categorías en conjunto; también en el grupo que no utiliza GC. Hay una diferencia significativa en la categoría de edad de 50-60 años, con respecto al grupo que utiliza los GC y los que no. Resultados en tablas 5-7. Representación en la gráfica 2.

Si realizamos el análisis de la variable *Años de evolución* con la AR, en los grupos referidos anteriormente, con y sin GC, vemos en primer lugar que la variación media de DMO-L es mayor y con ganancia en el grupo que toma GC; encontramos diferencias significativas en la categoría de tiempo de evolución de la enfermedad de 2-10 años, en la variable *Diferencia de 1^a a 2^a DXA*. Aunque hay una variación con pérdida en el grupo sin GC, más evidente según avanza la AR, no se aprecian diferencias significativas. Representación en la gráfica 3.

En cuanto a la variable *IMC*, representada en la gráfica 4, observamos una variación significativa en la variable *Porcentaje de variación*, entre el grupo que utiliza GC, con

respecto al que no lo utiliza en las pacientes con IMC alto. Hay que puntualizar, que con bajo peso solo hay un paciente, por lo que no podemos realizar estudio comparativo.

Hay diferencia, estadísticamente significativa, entre el grupo que toma *Calcio y Vitamina D* y el grupo que no los toma; tanto en la variable *Diferencia de DMO-L entre 1ª-2ª DXA*, como en *el Porcentaje de variación*. En los pacientes que no utilizan Calcio ni vitamina D, hay mejoría de masa ósea en el grupo con GC, con una diferencia significativa. Se refleja en la gráfica 5.

El *Hábito tabáquico*, valorado en la gráfica 6, muestra que hay diferencia significativa entre las mujeres fumadoras, con respecto a las no fumadoras. También hay diferencia significativa en las no fumadoras, entre utilizar GC y no utilizarlos. En las no fumadoras, mejora la masa ósea, sobre todo si se utilizan GC.

No se realiza expresión grafica de la variable ingesta de *Alcohol*, puesto que no hay mujeres bebedoras en esta muestra.

Advertimos, como se representa en la gráfica 7, que en el grupo que realiza *Ejercicio* hay una diferencia significativa entre los que utilizan GC y los que no. También hay mayor ganancia dentro del grupo que no realiza regularmente ejercicio, en aquellas que utilizan GC, pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

En la gráfica 8, vemos que con un *FR* elevado, tenemos pérdida de masa ósea en el grupo sin GC, con una diferencia significativa, respecto al grupo que toma GC; en el resto hay ganancia, sobre todo en el grupo con *FR* normal y con GC. También hay una diferencia significativa entre *FR* normal y elevado, en el grupo sin GC.

Observamos en la gráfica 9 la representación de la *Capacidad funcional*; se aprecia pérdida de DMO-L en el grupo que se encuentra con $HAQ \leq 1,25$ sin GC, con una diferencia estadísticamente significativa en el *Porcentaje de variación*, con respecto al grupo con GC. Hay una mejoría en las mujeres con un $HAQ > 1,25$, como en otros casos, mayor en el grupo con GC, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas.

Al estudiar la *Actividad de la enfermedad*, utilizando el DAS 28, con tres categorías, apreciamos, como figura en la gráfica 10, que de nuevo hay ganancia de masa ósea en las pacientes con corticoterapia; aunque en las pacientes en remisión, la ganancia es mayor en el grupo que no utiliza GC, sin diferencia estadística. El grupo con actividad baja presenta

una diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo con GC y sin ellos, hay ganancia en el grupo con GC.

Al valorar la variable *Antecedentes familiares*, representada en la gráfica 11, se insinúa que las que tienen GC mejoran, encontrándose diferencias significativas en el grupo sin antecedentes familiares. En el grupo que tiene antecedentes familiares, mejoran prácticamente lo mismo al utilizar, o no, los GC, las diferencias no son significativas.

2. C. 2.- GRAFICOS QUE MUESTRAN, EN LOS GRUPOS CON Y SIN GC, LA MEDIA DE LA DIFERENCIA DE DMO-L ENTRE LA 1ª Y LA 2ª DXA Y EL PORCENTAJE DE VARIACIÓN CON RESPECTO A OTRA VARIABLE:

Grafico 1: Variación de DMO-L en los grupos de Menopausia según la utilización de GC:

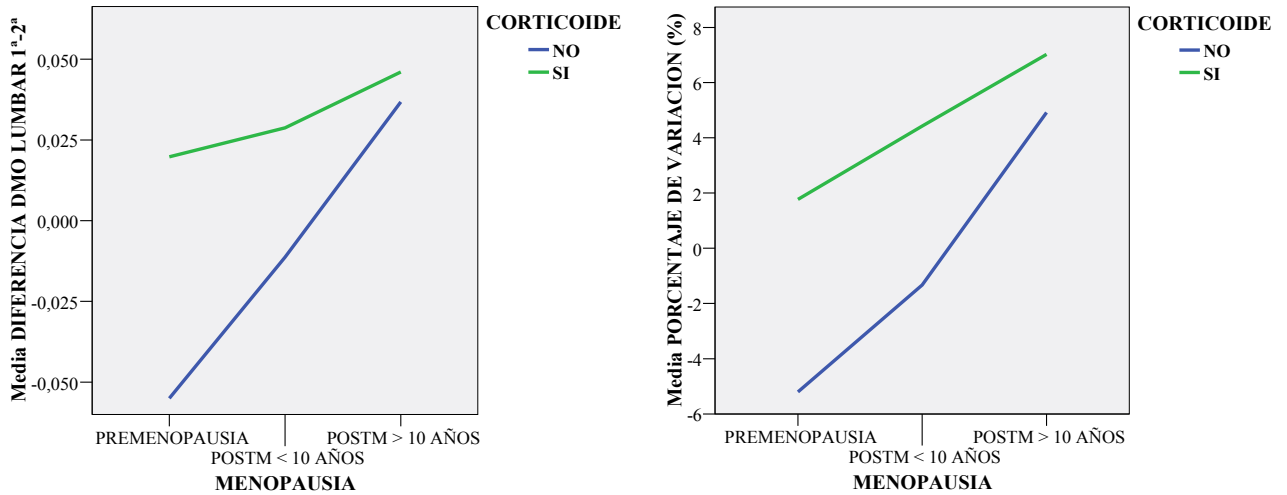


Grafico 2: Variación de DMO-L en los grupos de Edad según la utilización de GC:

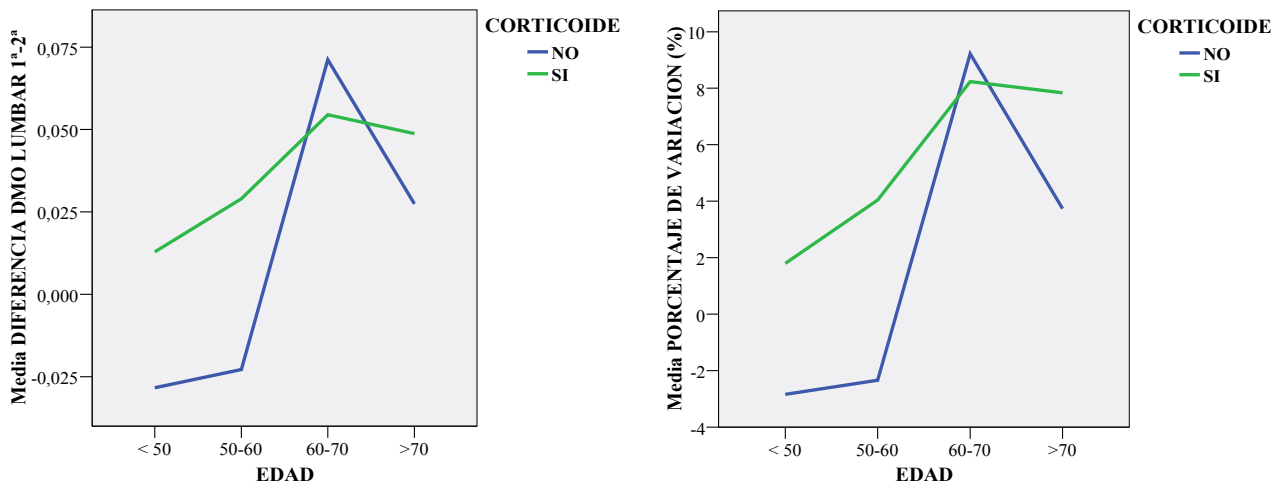


Grafico 3: Variación de DMO-L según los Años de Evolución de la enfermedad y la utilización de GC:

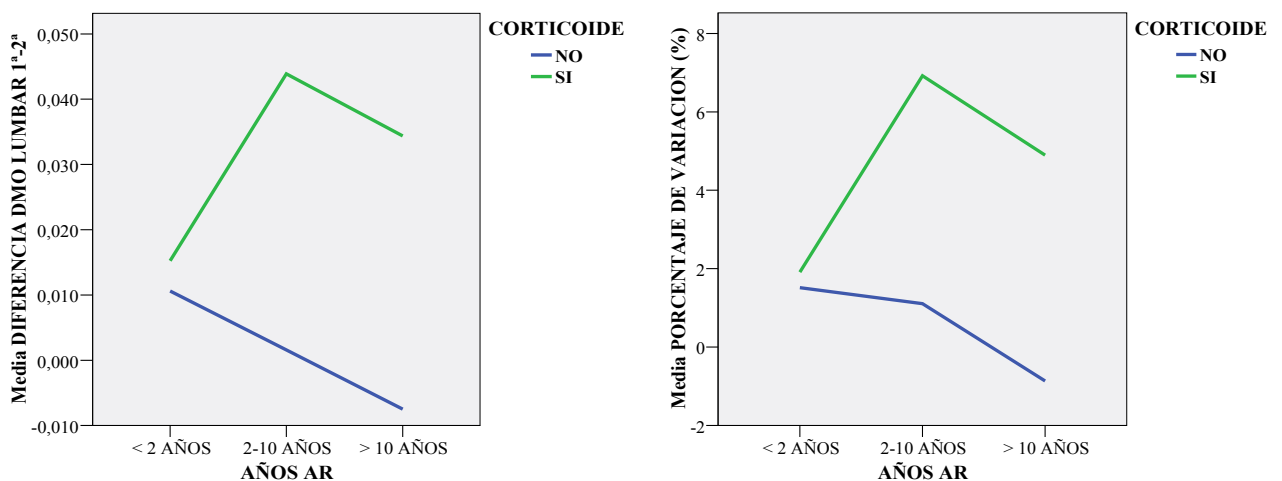


Grafico 4: Variación de DMO-L en los grupos del IMC según la utilización de GC:

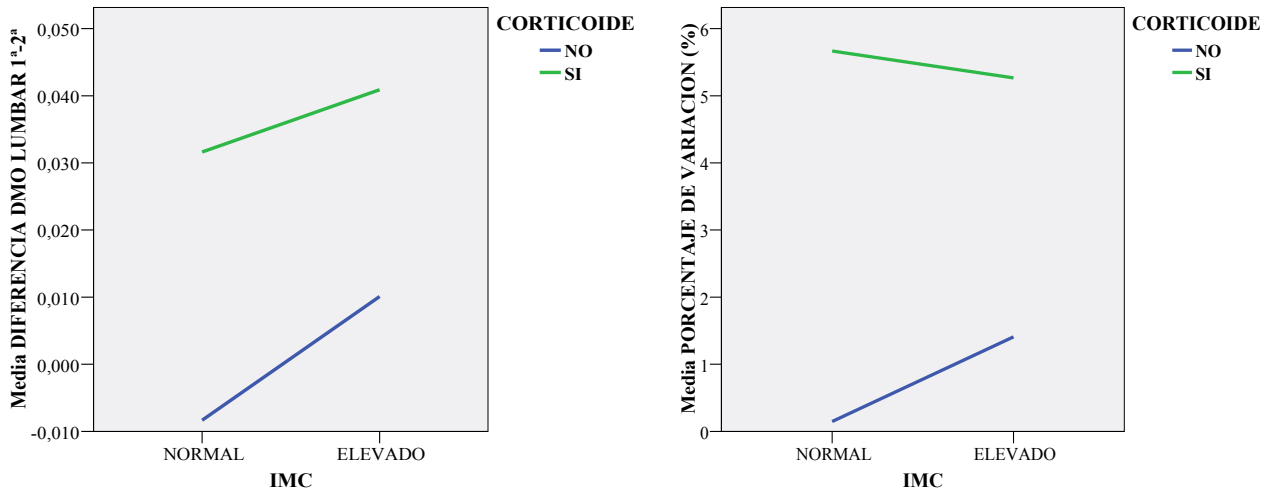


Grafico 5: Variación de DMO-L en los grupos de administración de Calcio y Vitamina D según la utilización de GC:

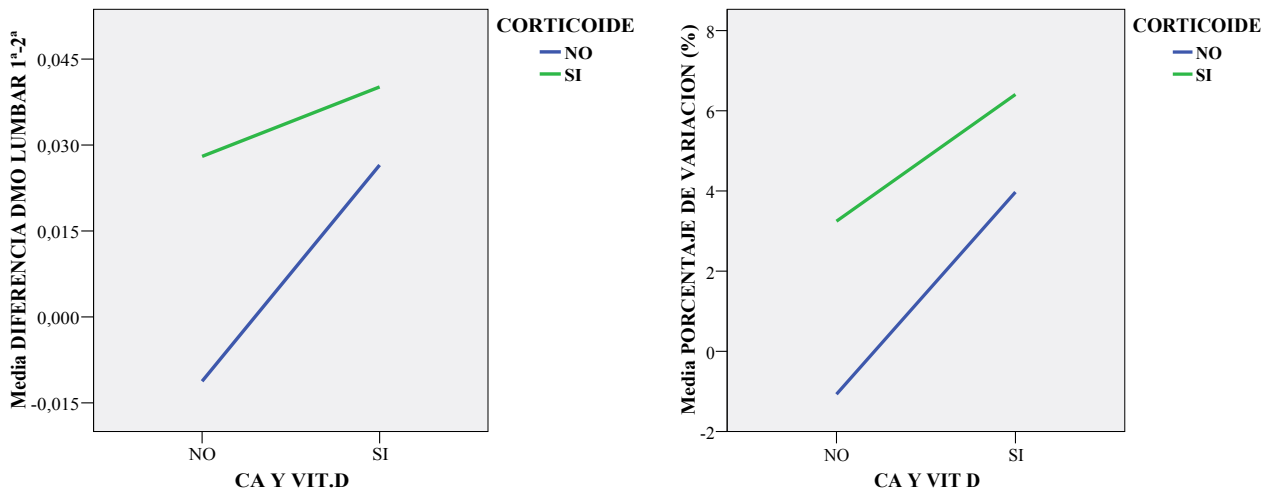


Grafico 6: Variación de DMO-L en fumadoras o no fumadoras según la utilización de GC:

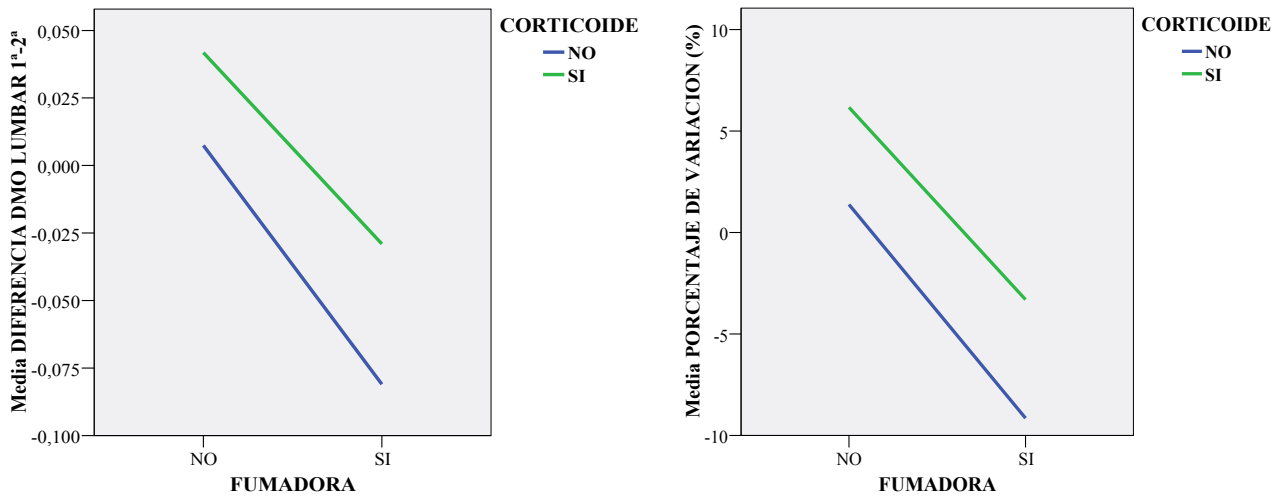


Grafico 7: Variación de DMO-L en los grupos de Ejercicio diario según la utilización de GC:

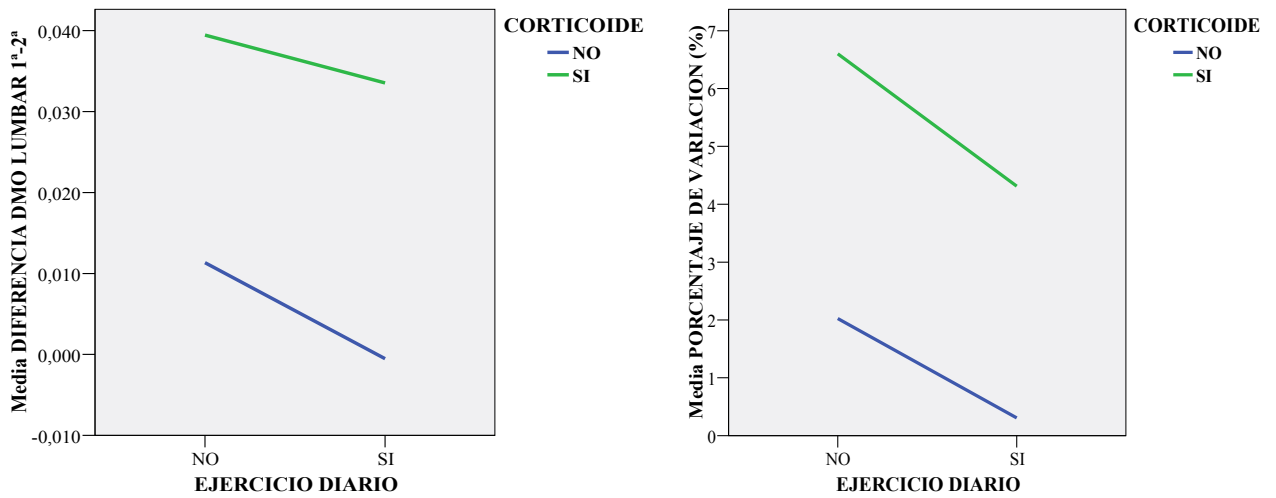


Grafico 8: Variación de DMO-L en los grupos de FR según la utilización de GC:

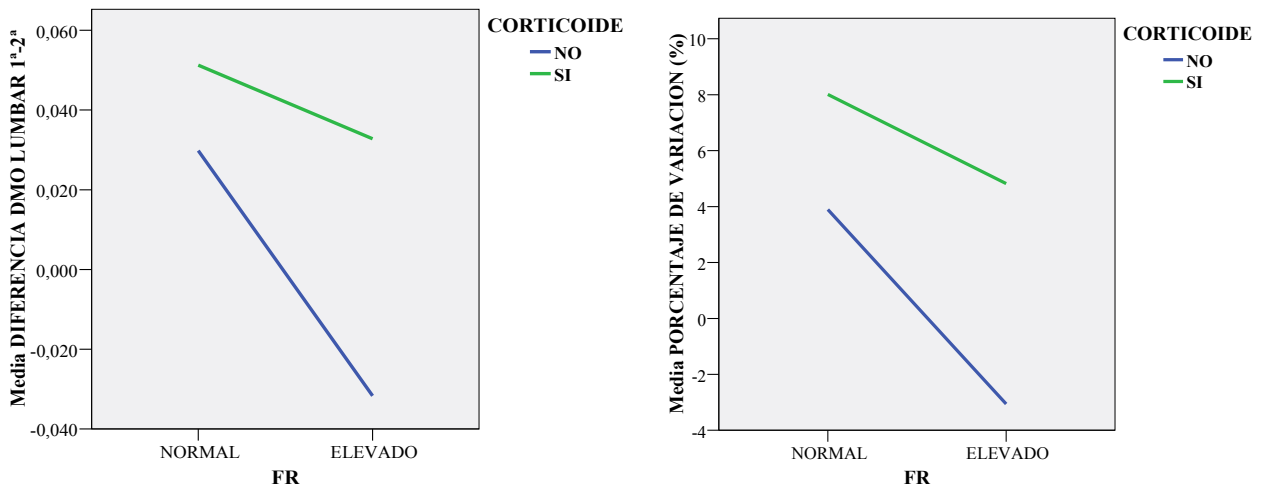


Grafico 9: Variación de DMO-L en los grupos de Capacidad Funcional según la utilización de GC:

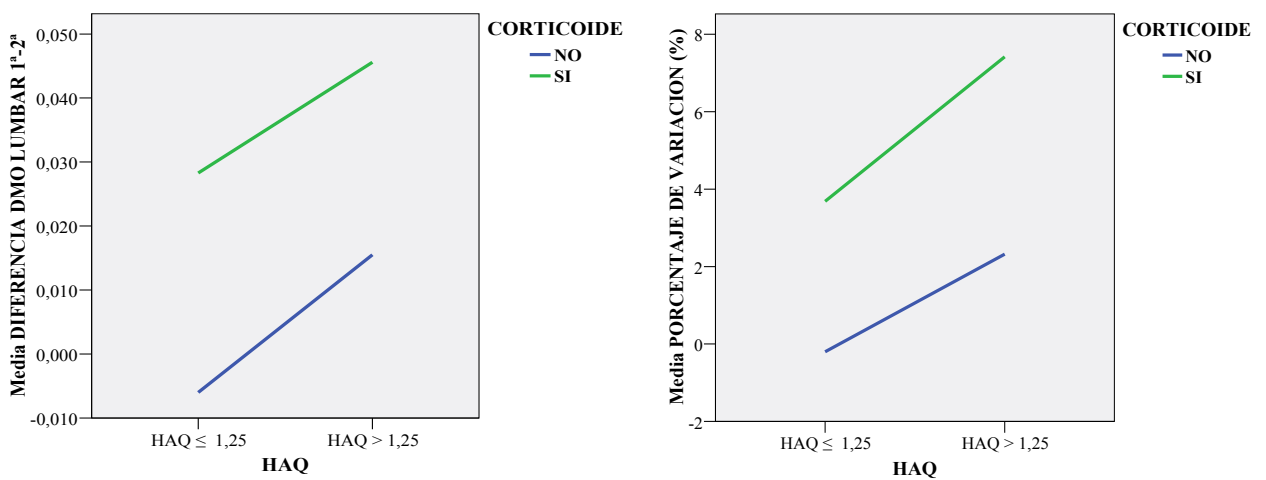


Grafico 10: Variación de DMO-L en los grupos de Actividad de la enfermedad según la utilización de GC:

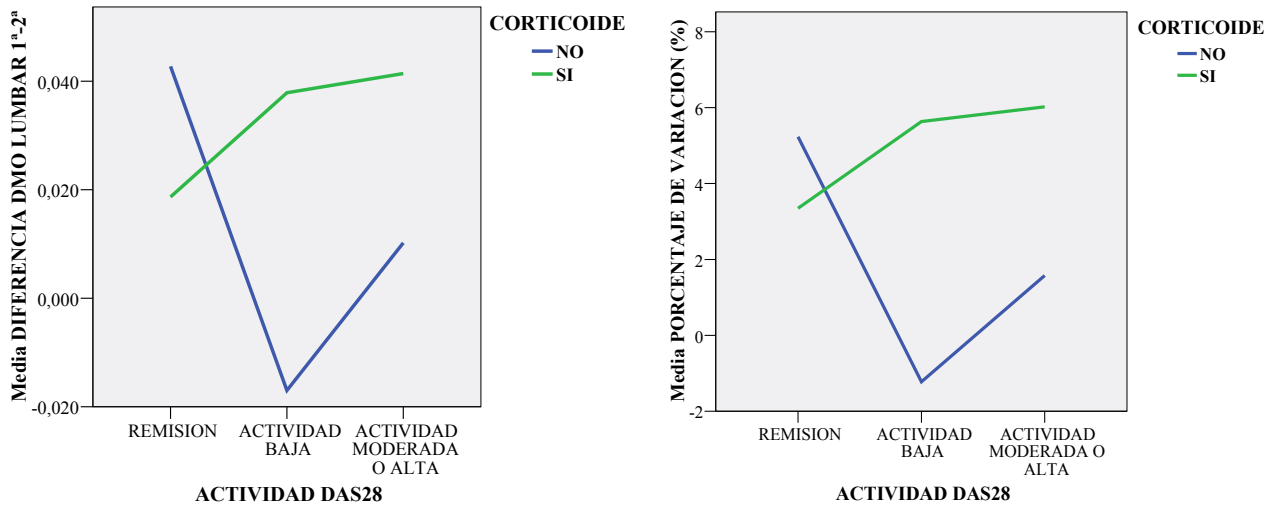
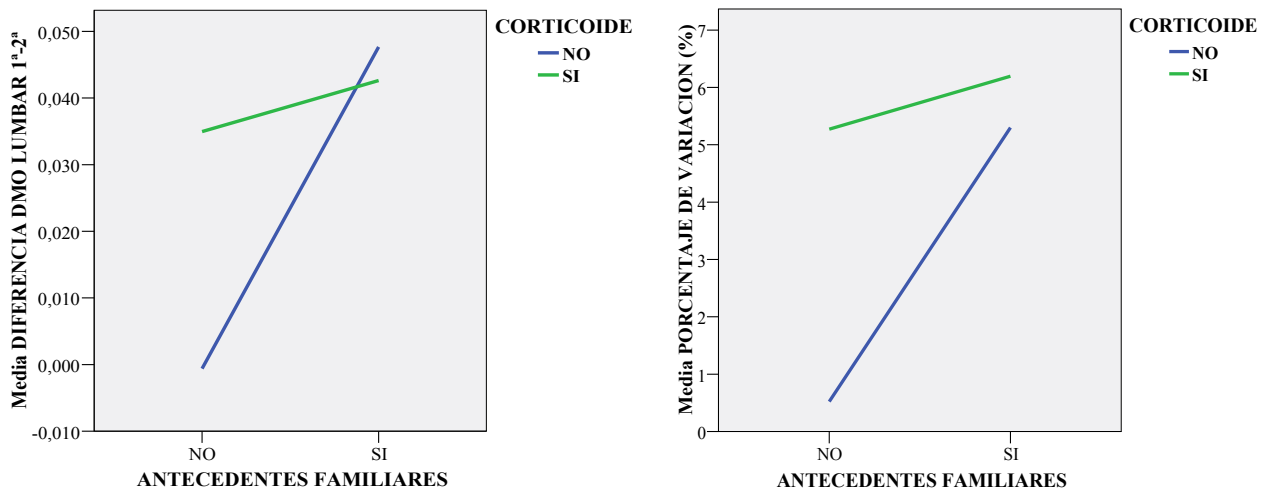


Grafico 11: Variación de DMO-L en los grupos de Antecedentes Familiares de Fracturas según la utilización de GC:



3.- FRAX; PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS EN LA MUESTRA.

3. 1.- FRAX:

Se realizó el cálculo del FRAX de la muestra completa con la primera densitometría, con ayuda de la página web del cálculo del FRAX en España http://www.Sheffield.ac.uk/FRAX/index_SP.htm.

Introducimos los valores requeridos de las variables. El sexo, en nuestro caso siempre femenino, y la AR con respuesta positiva. Hay que especificar, que ningún caso de nuestro estudio se encontraba fuera de rango, en cuanto al peso y talla, aunque sí en cuanto a la edad, 8 pacientes tenían menos de 40 años. Se realizó el cálculo del FRAX de la muestra completa, con la primera densitometría y sin ella. Cuando complementamos con el resultado densitométrico, primero se seleccionó el tipo de densitómetro utilizado, y después se agregó la DMO de cuello femoral en g/cm². Obtuvimos dos resultados: uno, el riesgo absoluto de fractura a 10 años en cadera, y otro, el riesgo de fractura global osteoporótica a 10 años.

Después de introducir los datos requeridos en la página web del cálculo del FRAX, de cada paciente, incluida la DMO, y añadir el resultado a nuestra base de datos, hallamos una probabilidad media de Fractura Global a 10 años de 9,7 (DE=10,1), y una probabilidad a 10 años de Fractura de Cadera de 3,9 (DE=6,5).

En la población estudiada para el cálculo del FRAX hallamos que el 88,5% (n=146) no tienen antecedentes familiares de fracturas de cadera. El 86,7% (n= 143) no son fumadoras. En cuanto a la ingesta de alcohol, solo el 3,6% (n= 6) refieren un consumo habitual. En el apartado referido a fracturas osteoporóticas previas, el 76,4% (n= 126) no tienen, y el 23,6% (n= 39) refieren haberlas tenido o su presencia se encuentra reflejada en la historia clínica. Los resultados se pueden ver en las tablas 1 y 2.

TABLA 1: *Descriptivos de los resultados del cálculo del FRAX:*

| | Media (DE) | Mediana P(25-75) | Mínimo | Máximo |
|--|---------------|------------------|--------|--------|
| FRAX :RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA GLOBAL OSTEOPOROTICA | 9,7 (10,1) | 5,5 (3-13) | 1,3 | 55 |
| FRAX:RIESGO ABSOLUTO DE FRACTURA DE CADERA | 3,9 (6,5) | 0,9 (0,3-4,2) | 0 | 33 |
| EDAD | 59 (13) | 60 (50-71) | 21 | 84 |
| TALLA | 156 (8) | 157 (150-162) | 133 | 172 |
| PESO | 65,05 (12,21) | 64 (56-73) | 40 | 105 |

TABLA 2: *Descriptivos de las variables dicotómicas utilizadas en el FRAX:*

| | | n | % del N válido de tabla |
|-------------------------------------|----|-----|-------------------------|
| FRACTURA OSTEOPOROTICA | NO | 126 | 76,4% |
| | SI | 39 | 23,6% |
| ANTECEDENTES FAMILIARES DE FRACTURA | NO | 146 | 88,5% |
| | SI | 19 | 11,5% |
| FUMADORA | NO | 143 | 86,7% |
| | SI | 22 | 13,3% |
| BEBEDORA | NO | 159 | 96,4% |
| | SI | 6 | 3,6% |
| CORTICOIDES | NO | 77 | 46,7% |
| | SI | 88 | 53,3% |

Nuestros cálculos iniciales del FRAX se realizaron utilizando los datos de la primera densitometría. Realizamos un estudio, comparando los resultados del cálculo del riesgo, con el dato de la densitometría y sin ella, pudiendo apreciar que, en conjunto, no se encontraban diferencias significativas en el riesgo; aunque hay que especificar que en algunos casos había una gran variabilidad, entre utilizar la densitometría y calcular el riesgo solo con el resto de las variables, el resultado era en unas ocasiones infravalorado, en las mujeres jóvenes que tenían OP, y en otras sobreestimado, en las mujeres ancianas sin osteopenia ni OP. Los descriptivos de estos cálculos se aprecian en la tabla 3. Las diferencias encontradas son mínimas, **estadísticamente no significativas**. El valor del

riesgo absoluto tanto de Fractura global osteopórotica, como de Fractura de cadera, son similares, utilicemos o no, los datos de la Densitometría.

TABLA 3: *Descriptivos de los resultados del cálculo del FRAX utilizando los datos de la primera densitometría y sin élla:*

| | Media (DE) | Mínimo | Máximo | Mediana P(25- 75) |
|---|------------|--------|--------|-------------------|
| FRAX : RIESGO DE FRACTURA GLOBAL OSTEOPOROTICA CON DXA | 9,7 (10,1) | 1,3 | 55 | 5,5 (3 -13) |
| FRAX: RIESGO DE FRACTURA DE CADERA CON DXA | 3,9 (6,5) | 0 | 33 | 0,9 (0,3 -4,2) |
| FRAX : RIESGO DE FRACTURA GLOBAL OSTEOPOROTICA SIN DXA | 9,6 (8,9) | 1 | 39 | 5,8 (2,9 -14) |
| FRAX: RIESGO DE FRACTURA DE CADERA SIN DXA | 4,1 (5,8) | 0 | 27 | 1,2 (0,5 -5,5) |

3. 2.- PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS:

En las 165 mujeres de la muestra, encontramos un resultado densitométrico, según los criterios de la OMS, de normalidad en el 35,2% (n = 58); con baja masa ósea u osteopenia, el 37% (n = 61); con osteoporosis, el 27,8% (n = 40) (del total de la muestra, presenta osteoporosis establecida el 9,7% (n = 16)).

TABLA 4: *Descripción de las Frecuencias de los grupos de OP, según la clasificación de la OMS, asociando la utilización de GC:*

| | | | CORTICOIDE | |
|----------|-----------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | NO | SI |
| | | n (%) | n (% valido de la tabla) | n (% valido de la tabla) |
| OP (OMS) | NORMAL | 58 (35,2%) | 31 (18,8%) | 27 (16,4%) |
| | OSTEOPENIA O BAJA MASA ÓSEA | 61 (37%) | 31 (18,8%) | 30 (18,2%) |
| | OSTEOPOROSIS | 46 (27,8%) | 15 (9%) | 31 (18,8%) |

Apreciamos en la tabla anterior que, en las categorías de normalidad y con osteopenia, teníamos la misma cantidad de pacientes que tomaban GC y que no los tomaban. Al realizar en estas dos categorías la Prueba de Chi-cuadrado de Pearson, no se encontraron diferencias significativas. En la categoría de OP, había el doble de individuos con tratamiento con GC, se encontraron **diferencias significativas**, con **p=0,024**.

Observamos la prevalencia de fracturas en las pacientes al inicio del estudio, y se describió en relación con los resultados del estudio densitométrico. Los resultados se expresan en la tabla 5. Analizamos si había diferencia significativa en las proporciones de los grupos de OP en las distintas fracturas, con la Chi-cuadrado, y se encuentran diferencias significativas: en las fracturas totales, p=0,029, en las fracturas vertebrales, p=0,014 y en las fracturas vertebrales dorsales, p=0,000, al contrastar las proporciones de estas con los grupos del estudio densitométrico.

TABLA 5: *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en los grupos de osteoporosis, según la clasificación de la OMS:*

| | | OSTEOPOROSIS (OMS) | | |
|---------------------------------|---------------------|--------------------|----------------|------------------|
| | | NORMAL (%) | OSTEOPENIA (%) | OSTEOPOROSIS (%) |
| FRACTURAS TOTALES* | N=39 (23,6%) | 38,5% | 20,5% | 41% |
| FRACTURA OP NO VERTEBRAL | N=13 (7,9%) | 23,1% | 30,8% | 46,2% |
| FRACTURAS VERTEBRALES** | N=31 (27,4%) | 38,7% | 16,1% | 45,2% |
| FX. DORSAL | N=13 (11,9%) | 30,8% | 0% | 69,2% |
| FX. LUMBAR | N=22 (21,2%) | 40,9% | 22,7% | 36,4% |

*Solo se contabiliza una vez la fractura osteoporótica, independientemente de si tiene fractura en uno o más territorios, vertebrales u otras localizaciones.

**Solo se contabiliza una vez la fractura vertebral, independientemente de si tiene fractura en uno o más territorios vertebrales.

Al analizar la DMO-L de las pacientes, según la presencia o no de fracturas, en las diferentes localizaciones, se observó una DMO-L similar, en los grupos con y sin fracturas; excepto en las fracturas vertebrales dorsales que se apreciaron diferencias significativas.

Apareció una proporción mayor de fracturas en el grupo que se trataba con GC en casi los tipos de fracturas, excepto en la fractura osteoporótica no vertebral. Cuando se realizó el análisis estadístico de las proporciones, de fracturas y la administración de GC, se halló una diferencia **estadísticamente significativa** en las fracturas vertebrales dorsales, con **p= 0,0005**, una Razón de Proporciones RP= 0,58, y un IC 95% de la RP (0,425-0,788). El resto de las fracturas no mostraban diferencias significativas al utilizar los GC. (Descriptivos en la tabla 6).

TABLA 6: *Descripción de la prevalencia de las fracturas en los grupos con y sin GC:*

| | | CORTICOIDE | |
|--|-----------|------------|-------|
| | | NO | SI |
| FRACTURAS TOTALES | NO | 80,5% | 72,7% |
| | SI | 19,5% | 27,3% |
| FRACTURA OP NO VERTEBRAL | NO | 90,9% | 93,2% |
| | SI | 9,1% | 6,8% |
| FRACTURAS VERTEBRALES | NO | 82,7% | 63,9% |
| | SI | 17,3% | 36,1% |
| FRACTURA VERTEBRAL DORSAL | NO | 95,9% | 81,7% |
| | SI | 4,1% | 18,3% |
| FRACTURA VERTEBRAL LUMBAR | NO | 82,0% | 75,9% |
| | SI | 18,0% | 24,1% |

Se aprecia en todas las fracturas sin tratamiento con GC, como la distribución de la densitometría se inclina hacia la normalidad, y en las fracturas con tratamiento con GC, se inclina hacia la clasificación de OP. Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, cuando realizamos la Chi- cuadrado (Tabla 7).

TABLA 7: *Frecuencia de fracturas osteoporóticas, en relación con la administración o no de GC y con la densitometría (clasificación de la OMS):*

| | CORTICOIDE | OP(OMS) | | |
|-----------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | NORMAL | OSTEOPENIA | OSTEOPOROSIS |
| | | N (% valido de la tabla) | N (% valido de la tabla) | N (% valido de la tabla) |
| FRACTURAS. TOTALES OP* | NO (N=15) | 53,3% | 26,7% | 20% |
| | SI (N=24) | 29,2% | 16,7% | 54,2% |
| FRACTURA OP NO VERTEBRAL | NO (N= 7) | 28,6% | 42,9% | 28,6% |
| | SI (N= 6) | 16,7% | 16,7% | 66,7% |
| FRACTURAS VERTEBRALES** | NO (N=9) | 66,7% | 11,1% | 22,2% |
| | SI (N=22) | 27,3% | 18,2% | 54,5% |
| FRACTURA DORSAL | NO (N= 2) | 50% | 0% | 50% |
| | SI (N= 11) | 27,3% | 0% | 72,7% |
| FRACTURA LUMBAR | NO (N= 9) | 66,7% | 11,1% | 22,2% |
| | SI (N= 13) | 23,1% | 30,8% | 46,2% |

* Solo se contabiliza una vez la fractura osteoporótica total, independientemente de si tiene fractura en uno o más territorios, vertebrales u otras localizaciones.

**Solo se contabiliza una vez la fractura vertebral independientemente de si tiene fractura en uno o más territorios vertebrales.

Seleccionamos el grupo de pacientes con tratamiento glucocorticoideo y realizamos el análisis estadístico de nuevo, comparando los grupos de clasificación de OP densitométricos, con los diferentes tipos de fracturas, y se hallaron **diferencias significativas** en las fracturas totales, con **p=0,042**, y en las fracturas vertebrales dorsales, con **p= 0,007**. En el resto, no se encontraron diferencias significativas. (Descriptivos en la tabla 8).

TABLA 8: *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en las mujeres con GC y resultado densitométrico según la clasificación de la OMS:*

| | | | OSTEOPOROSIS (OMS) | | |
|-------------------------------------|----|----------|--------------------|------------|--------------|
| | | | NORMAL | OSTEOPENIA | OSTEOPOROSIS |
| FRACTURAS TOTALES | NO | (72,7 %) | 31,3% | 40,6% | 28,1% |
| | SI | (27,3 %) | 29,2% | 16,7% | 54,2% |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO | (93,2 %) | 31,7% | 35,4% | 32,9% |
| | SI | (6,8 %) | 16,7% | 16,7% | 66,7% |
| FRACTURAS VERTEBRALES | NO | (63,9 %) | 33,3% | 38,5% | 28,2% |
| | SI | (36,1 %) | 27,3% | 18,2% | 54,5% |
| FRACTURA VERTEBRAL DORSAL | NO | (81,7 %) | 32,7% | 40,8% | 26,5% |
| | SI | (18,3 %) | 27,3% | 0% | 72,7% |
| FRACTURA VERTEBRAL LUMBAR | NO | (75,9 %) | 34,1% | 36,6% | 29,3% |
| | SI | (24,1 %) | 23,1% | 30,8% | 46,2% |

Analizadas las medias de las *Dosis acumuladas* de GC de los grupos con y sin fracturas, con la Prueba U de Mann-Whitney, se encuentran diferencias estadísticamente significativa en las mujeres con fracturas osteoporóticas no vertebrales, aunque no se encuentran diferencias en los grupos de fracturas vertebrales, tanto en las dorsales como las lumbares, y tampoco en el grupo en conjunto de fracturas totales (Descriptivos tabla 9). Ocurre lo mismo al analizar la variable *Tiempo de tratamiento* con GC, se encontró una diferencia significativa en las fracturas osteoporóticas no vertebrales (Descriptivos tabla 10). Estas últimas observaciones no resultaron relevantes, excepto para estudio complementario de grupos, puesto que no se plantearon como objetivos del estudio.

TABLA 9: *Aparición de fracturas en pacientes con GC y descripción de la Dosis acumulada del tratamiento:*

| | | DOSIS ACUMULADA DE CORTICOIDE (g) | |
|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) |
| FRACTURAS TOTALES OSTEOPOROTICAS | NO (n=64) | 8,164 (9,431) | 5,019 (1,825-11,863) |
| | SI (n=24) | 8,593 (8,736) | 4,106 (3,285-12,775) |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO (n=82) | 7,649 (8,752) | 3,650 (1,825-9,125) |
| | SI (n=6) | 16,912 (11,638) | 18,250 (7,300-18,250) |
| FRACTURA VERTEBRAL | NO (n=39) | 7,899 (7,966) | 5,475 (1,825-13,687) |
| | SI (n=22) | 8,212 (8,883) | 3,650 (2,920-7,300) |
| FRACTURA VERTEBRAL DORSAL | NO (n=49) | 7,669 (7,78) | 5,475 (1,825-10,950) |
| | SI (n=11) | 6,786 (5,918) | 3,650 (3,650-7,300) |
| FRACTURA VERTEBRAL LUMBAR | NO (n=41) | 6,859 (7,581) | 3,650 (1,825-7,300) |
| | SI (n=13) | 8,999 (10,401) | 3,650 (2,920-7,300) |

TABLA 10: *Aparición de fracturas en pacientes con GC y descripción del Tiempo de utilización del tratamiento:*

| | | TIEMPO DE CORTICOTERAPIA (años) | | Porcentaje válido (N=88) |
|-------------------------------------|-----------|---------------------------------|------------------|--------------------------|
| | | Media (DE) | Mediana P(25-75) | |
| FRACTURA TOTAL | NO (n=64) | 4,2 (3,8) | 3 (1-5) | 72,7% |
| | SI (n=24) | 5,1 (3,6) | 4 (2-10) | 27,3% |
| FRACTURA OSTEOPOROTICA NO VERTEBRAL | NO (n=82) | 4,2 (3,6) | 3 (2-6) | 93,2% |
| | SI (n=6) | 7,7 (3,7) | 10 (4-10) | 6,8% |
| FRACTURA VERTEBRAL | NO (n=39) | 4,2 (3,8) | 3 (1-5) | 63,9% |
| | SI (n=22) | 5 (3,6) | 3 (2-10) | 36,1% |
| FRACTURA VERTEBRAL DORSAL | NO (n=49) | 4 (3,7) | 3 (1-5) | 81,7% |
| | SI (n=11) | 5,1 (3,8) | 4 (2-10) | 18,3% |
| FRACTURA VERTEBRAL LUMBAR | NO (n=41) | 4,1 (3,7) | 3 (2-5) | 75,9% |
| | SI (n=13) | 5 (3,9) | 2 (2-10) | 24,1% |

DISCUSSION

V.- DISCUSION.

La OP es un problema con una alta repercusión socioeconómica. Además de las consecuencias físicas en el individuo que la sufre y el gasto sanitario subsiguiente, el problema previsiblemente se incrementará debido al envejecimiento poblacional.

Hay pocos estudios que tengan como objetivo la valoración de los factores de riesgo de OP, en pacientes con AR, en relación con los GC. El interés de nuestro estudio estriba en valorar el efecto de los GC, asociado a otros factores con influencia negativa sobre el hueso, en estos pacientes donde los mecanismos de la enfermedad ya deterioran el tejido óseo.

Aunque el tratamiento con GC ocasiona pérdida ósea, puede minimizar otros factores de riesgo y, paradójicamente, ayudar a mantener la masa ósea en mejores condiciones. Al disminuir su sintomatología, favorecemos su movilidad, disminuimos la inflamación y mejoramos su capacidad funcional, con lo que mejoramos su calidad de vida. En este escenario, se mejoran también las condiciones para una mejor salud ósea [209].

Durante algún tiempo se consideró que la DMO con T-score $< -2,5$ era un umbral de riesgo para fracturas osteoporóticas. Sin embargo, en el caso de la OIC, se sugirió situar el umbral de fractura se situó más arriba ($T < -1,5$).[220]. Esto planteó la idea de que existían otros factores, como el tratamiento con GC, independientes de la DMO, que contribuían a la fractura osteoporótica. Hoy día, se considera la DMO como un factor de riesgo de OP más; aunque, probablemente, sea uno de los más importantes.

Hemos utilizamos como variable principal de nuestro estudio la DMO en columna lumbar total. El motivo principal es que se trata de un parámetro que se correlaciona bien con la pérdida ósea en hueso trabecular, y los GC inducen mayor pérdida de masa ósea en el hueso trabecular, que en el cortical.[221].

Nuestro estudio consta de dos partes. La primera es un estudio transversal, que incluye una muestra de 165 pacientes. La segunda parte de nuestro trabajo, es un estudio prospectivo, con el tamaño muestral más reducido. Dado que los pacientes con AR tienen una alta comorbilidad, la tasa de permanencia de las pacientes, que cumplían los criterios de inclusión, fue del 46%, lo cual proporcionó un tamaño muestral más bajo que el

proyectado para el estudio longitudinal. Las causas de las pérdidas se expusieron al inicio del apartado de resultados, en un diagrama de flujo.

El análisis transversal no se debe interpretar como un estudio de causalidad, pero eso no significa que tenga escaso valor, ya que este tipo de estudio es útil a la hora de comparar grupos y los resultados nos permiten conocer si aparecen diferencias entre ellos.

LA COHORTE DE AR:

La muestra tiene una amplia distribución de la situación de actividad y del tiempo de evolución de la enfermedad, así como de estratos de edad y menopausia, lo cual garantiza la representatividad de la población de AR. No valoramos la comorbilidad de la enfermedad, puesto que las pacientes que presentaban enfermedades concomitantes fueron excluidas tanto al comienzo, como en la segunda fase del estudio. Por ello, este aspecto no puede ser comparado con la población general con AR.

La AR tiene una gran repercusión socioeconómica, por lo que uno de los aspectos que despiertan mayor interés es la situación laboral de estas pacientes. El 6,5 % de los pacientes de nuestra cohorte, estaban en situación de IT, en el inicio del estudio. Estos datos fueron semejantes a los del estudio de Gomez Rodriguez y cols. [222], y algo menores que los encontrados por Lajas y cols. [223]. La tendencia a la disminución del número de pacientes en IT puede deberse, tanto a un mayor control de la enfermedad y mejor control del dolor, como a la mejor eficacia de nuevos tratamientos empleados para la AR.

El IMC es un dato interesante cuando se valora la OP, ya que un índice bajo se asocia a mayor riesgo de fractura.[224]. En nuestras pacientes, a pesar de tener una enfermedad crónica, potencialmente asociada a alteraciones nutricionales [225], no encontramos un IMC bajo. El IMC medio calculado de la muestra fue 26,74 Kg/m², valor por encima de la normalidad, que no se modifica con la utilización de GC.

En cuanto a los hábitos tóxicos, cuya importancia como factores de riesgo de fractura, fue descrita en el metaanálisis realizado por Kanis y cols, (2007) [98], advertimos que se registra una baja proporción de pacientes con hábitos tóxicos. El porcentaje de fumadoras fue del 13,3%, y de bebedoras, del 3,6%. Además, no son considerados de alto

consumo, pues eran fumadoras de menos de 20 cig/ día, y bebedoras de menos de 3 unidades al día, bebedoras sociales. Esta baja proporción puede deberse, tanto a las características educativas y sociales de este segmento de la población, como a una buena concienciación del perjuicio de estos hábitos sobre la salud.

Realizamos las determinaciones analíticas que están indicadas rutinariamente en las pacientes con AR, entre las que se incluyen el FR, el anticuerpo anti-peptido citrulinado y los reactantes de fase aguda. En el momento inicial del estudio, la media de FR en la muestra fue de 98,9 UI/ml, un valor elevado, con presencia de FR normal en una proporción de 33,3%. La DMO-L media de ambos grupos, con FR normal y alto, fue similar. Encontramos diferencias en este aspecto con estudios como el de Guler- Yukse, 2007, en el que se aprecia relación en la reducción de DMO con respecto a un FR elevado; aunque hay que señalar que ese estudio se centra en AR de reciente inicio [226].

El anticuerpo anti-peptido citrulinado estaba elevado en un 58,9% de las pacientes, y la VSG y la PCR, variables continuas, también tienen un valor medio elevado. Tampoco hemos encontrado relación entre estos parámetros y la DMO-L.

Otros datos descriptivos de la muestra, a tener en cuenta, son los parámetros clínicos utilizados para valorar la actividad como el NAD y el NAT, que tenían unas medias de 2 articulaciones dolorosas y 3 articulaciones tumefactas respectivamente. Las articulaciones dolorosas tenían una proporción algo mayor que el número de articulaciones tumefactas. No se analizaron estas variables independientemente, ya que se encontraban incluidas en el índice de actividad, el DAS28.

Describimos la capacidad funcional, HAQ, como una variable cualitativa, categorizada en dos grupos: uno con valores $\leq 1,250$, en el que se encontraban el 50,3% de las mujeres, y otra con valores $> 1,250$, el resto de la muestra. Valores por encima de esta cifra fue definido con anterioridad como factor de riesgo osteoporótico (Lems, 1998); por ello, para limitar las categorías, manejamos este valor. El HAQ medio calculado, previo a la categorización de la variable, fue 1,181.

También se registraron todos los tratamientos del paciente, haciendo especial hincapié en los específicos de la enfermedad, actuales o no, en los analgésicos y en los que influyen en la masa ósea.

Apreciamos que utilizaban AINEs de forma regular, aproximadamente la mitad de la muestra, el 49,7%. Una proporción muy similar a los datos proporcionados por el estudio EPISER en 2002 [227].

Tenían tratamiento con Calcio y vitamina D el 43,6%, que llegaba al 61% en pacientes con tratamiento con GC; en sintonía con las recomendaciones de las guías de práctica clínica y los consensos [228-230].

En cuanto a los tratamientos más específicos para la AR, el fármaco modificador de la enfermedad más utilizado fue el metotrexato, seguido de leflunomida; lo cual concuerda con los datos obtenidos en el conjunto de la población con AR [231-233].

FACTORES DE RIESGO DE OP:

Los factores de riesgo de OP en los pacientes con AR pueden dividirse en este estudio en generales, como la edad y la menopausia, y los relacionados con la propia AR, como el tiempo de evolución, la actividad y los estadios funcionales de la enfermedad. Recogimos y analizamos estos datos, por ser considerados, en estudios previos, los factores de mayor relevancia en este tipo de pacientes [234-236].

Entre los factores de riesgo no modificables de la OP, están la edad y la menopausia. En las mujeres con AR, tanto en éste, como en otros estudios, se confirma que la DMO disminuye con la edad [98, 237] y con los años de la menopausia. Las mujeres en periodo premenopausico tienen, como es lógico, una edad media menor y una densidad mayor.[238].

Observamos que la DMO-L disminuye, de modo más acentuado, hasta alcanzar los 60 años, y, posteriormente, la pérdida ósea no es tan intensa. Este hallazgo puede estar relacionado con la pérdida ósea acelerada, que se aprecia en las mujeres sin AR en los primeros años de la menopausia, pérdida debida principalmente al hipoestrogenismo. Cuando distribuimos la muestra en subgrupos, la edad media de los mismos puede ser diferente. Por este motivo en el análisis de algunas variables independientes, es necesario ajustar para la edad. En el caso de la DMO, el parámetro Z-score nos permite ese ajuste.

En nuestras pacientes se observó, como era de esperar [226], una relación inversa entre tiempo tras la menopausia y densidad mineral. Para analizar la influencia de los primeros años de menopausia en la DMO en estas mujeres, se consideraron tres subgrupos: las mujeres premenopausicas y dos grupos de postmenopáusicas, uno con menos de 10 años y otro con más de 10 años. Al comparar las medias de DMO-L de los tres grupos en conjunto, encontramos diferencias significativas entre ellos. Lo cual coincide con lo señalado en estudios previos [61], hay una menor densidad mineral según avanzan los años de menopausia.

Una vez confirmada la relación inversa de la DMO con la edad y la menopausia, pasamos a analizar estos en relación con el uso de GC.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra que recibían tratamiento con GC era a baja dosis. Esto coincide con los usos habituales en este tipo de pacientes [239]. El grupo que recibía altas dosis fue escaso, y no tuvo diferencias significativas en la DMO-L

con el grupo, más amplio, que los utilizaba a baja dosis. Por este motivo, se decidió fusionar ambos grupos a la hora de realizar las comparaciones de DMO-L medias, de manera que no se perdiesen datos. En cuanto a la dosis acumulada de GC, los datos son poco precisos. Además, algunos estudios como el de van Staa y cols. [240] señalan que el riesgo de fractura por GC está más fuertemente relacionado con la dosis diaria que con la dosis acumulada. Por todo ello, en el estudio, se obvió este registro y se distribuyeron en solo dos grupos: uno que utilizaba GC y otro que no los utilizaba. La dosis acumulada y el tiempo de utilización solo fueron empleados en la descriptiva.

Del total de la muestra, 88 mujeres utilizaban GC, el 53,3%, una proporción algo menor que los datos españoles, del estudio emAR, y de EEUU, que cuentan con cifras cercanas al 70-80% [241].

Al comparar los grupos con y sin GC, se observó que el grupo con GC tenía mayor número de pacientes con la menopausia desde hace más de 10 años, edad media mayor y, también, mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Por ello, estas variables se tuvieron especialmente en cuenta en el estudio y se analizaron las categorías independientes. El resto de las variables fueron similares en ambos grupos, con y sin GC. Al analizar la DMO-L entre el grupo con GC y sin ellos se encontraron diferencias significativas que desaparecieron al realizar el ajuste por la edad, ajuste que fue necesario puesto que se encontraron diferencias significativas entre la edad media de ambos grupos.

Una vez analizada la totalidad de la muestra respecto a la utilización de los GC, analizamos las variables, fraccionadas en categorías, para comparar la DMO, según se hubiesen utilizado o no los GC.

La DMO-L no fue diferente entre las pacientes que tomaban GC y las que no, en los subgrupos de menopausia. Solo en el grupo de mujeres con menopausia desde hacía menos de 10 años, las diferencias de la DMO-L, entre los que utilizan GC y los que no, eran más evidentes. Esto se debe probablemente a que la diferencia de la DMO-L, entre las mujeres premenopausicas y las postmenopáusicas de menos de 10 años, fue mayor en el grupo de mujeres que tomaban GC. Hay que tener en cuenta que este estudio no se diseñó para poder dar una relación causal a esta trayectoria de la DMO, por lo que no podemos extraer ese tipo de relación de nuestros resultados. Aunque, no puede descartarse que el descenso acelerado de DMO en los primeros años de menopausia, asociada a la AR, pudiera haber potenciado la acción de los GC. Esta acción no ocurriría en los años más

alejados de la menopausia, ya que hay una tendencia a la disminución de las diferencias entre la DMO en ambos grupos. No disponemos de un grupo control sano para valorar aisladamente la influencia de la AR por si misma sobre esta pérdida. La asociación de menopausia en los primeros años y la AR se acompañan de pérdida ósea, que se incrementa cuando se asocian los GC; por tanto, se debe considerar la posibilidad de que la suma de factores de riesgo, potencien la pérdida ósea en este grupo. No obstante, cuando se comparan con el grupo sin GC de iguales características, no se encuentran diferencias en el análisis estadístico.

Observamos la misma tendencia a disminuir la DMO-L relacionado con los GC, respecto a la variable edad. En edades medias, de 50-60 años, la pérdida ósea era mucho mayor en los pacientes con GC. Los GC parecen tener una menor capacidad de pérdida ósea en los pacientes con AR más ancianos. No tenemos explicación para la mayor pérdida que se observa en las etapas anteriores a los 60 años. Es posible que el mayor recambio óseo en este periodo, pueda influir en ese incremento de la pérdida [242]. La DMO está relacionada inversamente con la edad. Por este motivo consideramos conveniente ajustar por la edad y, en estas condiciones, no se encuentran diferencias significativas en la DMO-L entre el grupo que toma GC y el grupo que no los toma.

Otro factor de riesgo osteoporótico estudiado es el tiempo de evolución de la AR. Fue dividido en tres grupos: enfermedad de menos de 2 años de evolución, de 2 a 10 años de evolución y más de 10 años de evolución. Hay una diferencia manifiesta de la masa ósea media de estos grupos. Es decir, que cuanto más tiempo está afectada la paciente por la AR, mayor es la pérdida ósea. Además, en las pacientes que no tomaban GC, se encontraron que se mantenían estas diferencias. Por el contrario, en el grupo tratado con GC, a pesar de que existía una pequeña diferencia de medias, no se alcanzó la significación estadística. Esta ausencia de significación podría estar relacionada con la reducción del tamaño muestral de los subgrupos. No obstante, también podría atribuirse a la capacidad de los GC para disminuir la inflamación de la AR y, por tanto, reducir el efecto desfavorable de la AR sobre el tejido óseo.

Estudios previos, como el de Haugenerg y cols, 2002 [243], y el de Lodder y cols., 2004 [174], apuntaron que la inmovilidad, la inflamación y la actividad de la AR son factores de riesgo osteoporótico.

Al valorar la actividad de la enfermedad como un factor de riesgo de OP, utilizamos uno de los parámetros más utilizados en la práctica clínica diaria, el DAS 28 (DAS modificado basado en el recuento de 28 articulaciones). Fraccionamos la muestra en tres categorías: grupo con AR en remisión, grupo con AR con baja actividad y grupo con Actividad moderada o alta. No encontramos diferencias entre los tres grupos, ni analizados en conjunto, ni analizados según el uso de GC. Podemos decir, con respecto a la actividad de la AR, que en nuestra muestra no aparecieron diferencias entre utilizar o no el tratamiento, aunque la tendencia general fuese a presentar una menor densidad en los que si utilizaban los GC.

Para estudiar la capacidad funcional del paciente, se realizó, bajo la supervisión del investigador, el HAQ, [244]. El HAQ es un indicador indirecto de movilidad, cuanto más alto sea su valor, menor es la movilidad. Se apreció que, analizadas en conjunto, no había diferencias de DMO-L entre el grupo de mujeres que tenían mejor capacidad funcional, con HAQ menor o igual de 1,25, y el que la tenía peor, valor menor de 1,25. Respecto a las pacientes que no tomaban GC, pudimos apreciar que aparecía una menor DMO-L en las que tenían peor capacidad funcional. En cuanto al grupo de HAQ $\leq 1,25$, observamos una menor masa ósea en las pacientes con GC. Estas dos diferencias desaparecieron cuando se ajustó por la edad.

En resumen, los factores de riesgo osteoporóticos que se relacionaron con diferencias de DMO-L en el estudio transversal fueron: la menopausia, la edad y el tiempo de evolución de la enfermedad; estos resultados son semejantes a los descritos en otros estudios. Encontramos una tendencia, en todas las variables analizadas, a tener menor DMO-L en el grupo con GC, pero sin llegar a ser significativa en el análisis estadístico.

FRAX:

Se ha desarrollado la aplicación FRAX para el cálculo del riesgo absoluto de fractura a 10 años, basado en modelos individuales, que combinan e integran la DMO y factores clínicos independientes de la DMO. Dos de las variables tienen una relación directa con los datos del estudio: el tratamiento con GC y la presencia de AR, ambas consideradas como independientes.

Nuestro objetivo fue el cálculo del riesgo absoluto de fractura por FRAX de la muestra completa, y estudiar la variación del riesgo medio según se incluyese o no la DMO de la primera densitometría. Aunque en el estudio se ha utilizado la DMO de columna lumbar, en el caso del FRAX utilizamos la DMO de cuello femoral.

En conjunto observamos que la inclusión de la variable DMO influye poco en el resultado del cálculo del riesgo absoluto de nuestras pacientes. Ello probablemente esté relacionado con el peso que tienen las variables GC y AR, en el cálculo del riesgo de fractura. Según este modelo las pacientes con AR, independientemente de la DMO, puede considerarse como una población de elevado riesgo de fractura.

Hay que señalar que, en algunos casos, como en las mujeres más jóvenes, había una infraestimación del riesgo, en las mujeres con OP, cuando no se utilizaba la DMO. Además, en las mujeres más ancianas sin OP, cuando no se utilizaba la DMO, el riesgo calculado era más alto. Este hallazgo es atribuible al hecho de que la edad también es una variable de gran peso en el cálculo del riesgo absoluto.

Estos resultados son aplicables tanto para el riesgo de fractura de cadera, como para el de fractura osteoporótica mayor, que incluye: cadera, vertebras, muñeca y humero.

OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS:

La prevalencia de OP en columna lumbar, definida con $T < -2,5$ según criterios de la OMS, fue del 27,9%, en nuestro estudio, porcentaje similar a la prevalencia de otros estudios previos en mujeres con AR, tanto en España, como en Europa, que se estimó en torno al 30 %. En el estudio de Diaz Curiel M y cols [71], se describe que la prevalencia de OP en columna lumbar es del 11% en la población general femenina española. En las mujeres con AR, hay una mayor proporción de OP, que en la población general. En nuestra cohorte, se calculó una DMO de columna lumbar media de 0,897 mg/cm² y un T-score de -1,64, cifras más altas que en el estudio EMECAR, donde la DMO media fue de 0,859 y el T-score -1,81. En el estudio de Nolla y cols [61], realizado en mujeres postmenopáusicas, la DMO media fue de 0,842 y la T-score de -1,85, con una proporción de 47% de mujeres con OP. En nuestro estudio, las pacientes de iguales características, postmenopáusicas en tratamiento con GC, tenían una prevalencia de OP muy similar, del 42,5%. Los valores de prevalencia de OP en otras publicaciones, son bastante homogéneos y coincidentes con nuestros resultados, lo que confirma la validez de nuestro estudio, al ser una muestra de características similares.

Cuando se analiza la DMO de las mujeres con AR que tienen fracturas, es igual que en aquellas sin fracturas, según algunos estudios [208]. De igual modo, en nuestra muestra no se apreciaron diferencias en la DMO-L del grupo con y sin fracturas. Este resultado se mantuvo cuando se consideraron tanto las fracturas totales, como las vertebrales lumbares y las fracturas osteoporóticas no vertebrales. El hecho de que a igual DMO aparezcan fracturas, se podría explicar por una heterogeneidad en la calidad ósea, debida a la presencia de otros factores de riesgo. Estos factores son independientes de la DMO e influyen en la resistencia ósea. Se admite que el 70-75% aproximadamente de la resistencia ósea es atribuible a la DMO [77]. Esta diferencia en la presentación de fracturas, en parte está relacionada con la variabilidad de la calidad ósea, y, por otro lado, con los artefactos al realizar la medida, como la presencia de osteofitos, espondiloartrosis y arterioesclerosis, entre otros.

La prevalencia de fracturas vertebrales, desde el punto de vista clínico, en la población general española es del 2% [245], siendo en los mayores de 65 años, del 14%.

La prevalencia de fracturas en pacientes con AR oscila mucho, dependiendo de los estudios, desde un 8%, hasta un 40%, [198, 246-248]. Las fracturas vertebrales en nuestro

estudio estaban presentes en el 27,4% de nuestras pacientes, más en consonancia con Peel y cols [249], que estudió mujeres postmenopáusicas con AR de largo tiempo de evolución, tratadas con GC, a dosis bajas. No son tan elevadas como las descritas por Lems, 1997, que estudió un grupo menor, de 77 pacientes, con mayor actividad inflamatoria y mayor duración de la enfermedad. Debemos señalar que en este estudio solo hemos recogido las fracturas prevalentes radiográficas, independientemente de que hubieran sido sintomáticas o no. Aparece una tendencia al aumento de la proporción de fracturas vertebrales dorsales, cuando se utilizaron los GC, lo cual no se observó para las fracturas osteoporóticas no vertebrales, donde parece que la influencia de los GC tienen menos peso.

La frecuencia de acumulación de fracturas por paciente, fue similar a la descrita por Peel y cols [249], que mencionaba una prevalencia del 74% de fractura única. En nuestra muestra, encontramos un 67,7% de fractura única, y la mayoría de las fracturas múltiples fueron en número de 2 y 3.

Al analizar en nuestra muestra la homogeneidad de grupos según la clasificación densitométrica de la OMS, cabe destacar que, en el grupo con OP, dos tercios de las pacientes tenían tratamiento con GC, y había una mayor proporción de pacientes que presentan fracturas vertebrales dorsales. Sin embargo, en el grupo con fracturas, no se apreciaban diferencias de DMO-L, según utilizaran o no los GC. En los grupos de osteopenia y normalidad, la proporción de GC fue prácticamente la misma. Se observó que, entre los tratados con GC, aparecía mayor proporción de pacientes en el rango de OP.

Pero en pacientes con osteopenia, e incluso con DMO normal, también se producen fracturas osteoporóticas, lo que indica que en la génesis de las fracturas no solo está implicada la densidad mineral. Por otra parte, la DMO puede estar sobreestimada por la presencia de osteofitos o la superposición de estructuras, que incrementan el valor real de masa ósea.

ESTUDIO LONGITUDINAL:

Realizamos el seguimiento de las pacientes, y en la segunda fase del estudio se solicitó una nueva densitometría. Después, calculamos la variable “*Diferencia de DMO-L de la primera densitometría a la segunda*” y la variable “*Porcentaje de variación*”. El tiempo estimado entre densitometrías fue de 2,3 años, que cumple con las recomendaciones respecto al tiempo mínimo entre densitometrías, y que debe de ser de al menos 1 año, para detectar el mínimo cambio significativo.

Una vez seleccionadas las pacientes, apreciamos que, en el grupo que realizó la 2ª densitometría, con un intervalo de tiempo entre ellas de 5 años o más, había un incremento del valor medio de las variables de descripción de la variación de densidad mineral. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de este grupo, no se obtienen resultados concluyentes; aunque sí parece lógico pensar que, a más tiempo transcurrido entre ambas densitometrías, los cambios reflejados serán mayores. Tales circunstancias podrían sesgar el resultado de todo el grupo, por lo que se excluyeron del estudio longitudinal.

En esta parte del estudio analizamos esas dos variables evolutivas, considerando la administración o no de GC y bisfosfonatos. Encontramos que el grupo que utilizó GC, tuvo una ganancia de DMO-L. Cuando utilizaban GC, no se encontraban diferencias de DMO-L entre utilizar bisfosfonatos y no utilizarlos.

Los resultados de la DMO-L también fueron mejores en el grupo tratado con bisfosfonatos, que en el grupo que no fue tratado. Observamos que en el grupo no tratado con bisfosfonatos, había una mejoría significativa cuando utilizan GC. Sin embargo, en los pacientes tratados con bisfosfonatos no se encontraron diferencias significativas entre los que utilizaban GC y los que no.

Podemos indicar que el grupo de pacientes que tenían una peor evolución, en relación con la masa ósea, fue el de pacientes que no habían sido tratados con GC ni con bisfosfonatos. Por el contrario, el efecto más beneficioso se produjo cuando el paciente recibió tratamiento con GC y bisfosfonatos.

Estos resultados se cumplían tanto para la variable *Diferencia de DMO-L entre la primera y la segunda densitometría*, como para el *Porcentaje de variación*.

En la revisión que hemos realizado, no hemos encontrado datos sobre este tipo de análisis, solo recientemente aparece publicado un artículo al respecto, [250], en el que se refleja cómo los tratamientos que disminuyen la actividad de la enfermedad, los FAME y GC, están inversamente relacionados con la presencia de fracturas vertebrales; por tanto, el control de la enfermedad mejora la calidad ósea. Otro estudio, realizado por Wijbrandts y cols. [251], en el que se estudia la DMO, después de la utilización de adalimumab en AR, durante un año, sugiere que los GC a baja dosis son beneficiosos y su efecto antiinflamatorio contrarresta el efecto nocivo sobre el hueso. Consideramos que estos resultados son importantes, ya que en el concepto de DMO, incluida como factor de riesgo de fractura y OP, la acumulación de factores de riesgo, aumentará la pérdida ósea. Sin embargo, el hecho del efecto beneficioso de los GC sobre la DMO, hablaría a favor de una compensación, por la inhibición de los efectos de la inflamación, en su masa ósea.

Cuando observamos la distribución por grupos de los tratados con GC y bisfosfonatos, apreciamos que la utilización de bisfosfonatos fue mayor en los grupos de más edad, a diferencia de los GC, que se mantuvieron en una proporción similar. De igual modo, cuando se distribuyó en grupos según el tiempo de menopausia, apreciamos que en las mujeres postmenopáusicas de más de 10 años, había un aumento del número de pacientes que utilizaban tanto GC, como bisfosfonatos. En el resto de los grupos, la distribución fue bastante uniforme.

También examinamos la distribución de los grupos de la variable *Años con AR* y apreciamos que había un aumento del número de individuos que utilizaban los GC, en los que tienen una larga evolución, superior a 10 años, y un aumento del número de individuos sin GC, en los de reciente inicio, de menos de 2 años de evolución, con una proporción semejante del uso de bisfosfonatos. Es lógico que, según avanza la enfermedad, las posibilidades de que se hayan introducido los GC en el tratamiento sean mayores, o que la disponibilidad de fármacos, que controlen la AR en las primeras fases, hagan innecesarios los GC.

Se apreció mayor número de pacientes con GC en el grupo de las mujeres que tenían el FR elevado, pero el tratamiento con bisfosfonatos fue similar entre las pacientes seropositivas y seronegativas. La proporción de mujeres que recibieron vitamina D y calcio era superior entre las que tomaban GC, de acuerdo con las recomendaciones para la prevención de la OP.

En el caso de la capacidad funcional y la actividad de la enfermedad, la distribución por grupos de corticoterapia fue la misma.

Después de analizar la distribución de GC, pasamos a analizar la variación de DMO-L en cada variable, según se utilizasen o no los GC y bisfosfonatos. Apreciamos, en todos los casos, una ganancia de la DMO al utilizar los GC. En el caso de la variable *menopausia*, apreciamos una mejoría en el grupo que utilizó GC, que fue más acentuada en las mujeres con mayor periodo postmenopáusico. En el grupo que no utilizó los GC, se perdió masa ósea en las mujeres que eran premenopáusicas y en las postmenopáusicas de menos de 10 años de evolución, con una mejoría moderada, aunque menor que cuando se utilizaban GC, en las postmenopáusicas de más de 10 años de evolución. Cuando valoramos únicamente las pacientes sin bisfosfonatos, solo se apreció mejoría de masa ósea en el grupo que utilizó GC.

Al observar las variaciones medias de la masa ósea con respecto a la variable *edad*, vemos un aumento en el grupo que utiliza GC, que se hace más evidente conforme aumenta la edad; hasta los 60 años, pero a partir de esa edad ya no hay mayor incremento. En el grupo de mujeres que no utilizaban los GC observamos que se perdía masa ósea en las menores de 60 años. En la categoría de edad de 60-70 años, había ganancia de DMO, superior a la de los tratados con GC. Interpretamos el aumento de la ganancia en esta categoría de 60-70 años, como debido al mayor porcentaje de pacientes tratadas con bisfosfonatos. Cuando excluimos del análisis a las pacientes tratadas con bisfosfonatos, aparece una mejoría clara ascendente en los que utilizan GC en todas las categorías de edad. Estos datos parecen sugerir que el tratamiento con GC podría favorecer más a grupos de mujeres postmenopáusicas y de mayor edad. Sin embargo, dado que es un grupo reducido de pacientes, es prudente no sacar conclusiones hasta que haya posibilidad de realizar estudios con una muestra adecuada.

Entre los pacientes sin GC, se observó una pérdida en la masa ósea, en relación con los años de evolución de la enfermedad. Estos resultados confirman lo señalado en estudios anteriores. Por el contrario, en aquellos pacientes que habían sido tratados con GC, no se observó esta pérdida. No disponemos de datos que puedan explicar los mecanismos de estos resultados, pero parece lógico atribuirlos a la disminución de la influencia de otros factores osteopenizantes y osteoclastogénicos, principalmente los asociados a la inflamación.

El comportamiento es similar cuando analizamos la relación de la disminución de la DMO con la actividad de la enfermedad, expresada por el DAS28. De nuevo, hay ganancia de masa ósea en las pacientes con GC. El grupo que perdió más DMO es el que, a pesar de tener una actividad baja, estaba sin GC. Curiosamente, en las pacientes en remisión, la ganancia fue mayor en el grupo sin GC. Es lógico relacionar la ganancia de DMO-L en los que toman GC, con el descenso de las citocinas proinflamatorias y su efecto sobre el hueso. En el grupo que se encuentra en remisión, y que supuestamente tiene menor componente inflamatorio, probablemente predomina el efecto osteoclastogénico del GC, mientras que aumenta la masa ósea, cuando no se utiliza el GC. Estos resultados están en sintonía con nuestra hipótesis sobre el predominio de la influencia de la inflamación, sobre el efecto deletéreo óseo de los GC. Al analizar la capacidad funcional, también había una mejoría en los tratados con GC.

Cuando se analizó la variable IMC, las mujeres que utilizaban GC, independientemente del peso, tenían también mayor ganancia de masa ósea. La ganancia se acentuó en las mujeres con mayor IMC.

En el caso de los pacientes tratados con Ca y vit D, se observó una ganancia de masa ósea. Solo se observó una pérdida de masa en aquellos que no tomaban Ca y vit D, ni fueron tratados con GC. Entre las mujeres fumadoras, perdieron más masa ósea aquellas que no recibieron tratamiento. Pero el escaso número de mujeres con hábito tabáquico no permite sacar conclusiones sobre ese aspecto. En las no fumadoras, mejoró la masa ósea de manera más acentuada en las mujeres que utilizaban GC. No hay mujeres bebedoras en esta muestra, por lo que esa variable queda perdida en esta segunda fase del estudio. Sorprendentemente, encontramos que la realización de ejercicio no influyó positivamente en la variación de DMO.

En las mujeres con FR positivo, que no han sido tratados con GC, se observó una pérdida de masa ósea. Este hallazgo puede estar en relación con un estado inflamatorio mayor en las pacientes seropositivas, ya que el FR es un factor pronóstico de la agresividad de la artritis.

Al observar el comportamiento de estas últimas variables a largo plazo, sobre la variación de DMO-L, se confirmó que se producía ganancia en los grupos que utilizaban GC.

LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO:

La limitación más importante del estudio procede de la complejidad del mismo. Algunas variables, requieren un gran tamaño muestral. Aunque el número de pacientes es importante, resulta insuficiente para valorar algunos subgrupos, fundamentalmente en la segunda fase del estudio.

Otra limitación es la falta de relación temporal entre la valoración clínica del paciente por el investigador, y la realización de la densitometría. Debido a que la densitometría se realizó en condiciones de práctica clínica habituales, el tiempo de espera para realizar las densitometrías estuvo determinado por la disponibilidad de medios y las necesidades clínicas del Servicio de Medicina Nuclear. El tiempo de realización de las densitometrías, en nuestro caso, desde que son solicitadas, por petición normalizada, es de 10 meses de media. Además, el tiempo entre la primera y la segunda densitometría tampoco es uniforme, con un tiempo intermedio medio de 2,3 años.

Por otro lado, podría existir un sesgo de selección de las pacientes. En primer lugar, porque es posible que casos muy leves, o con mucho tiempo en remisión, no sean controlados en el servicio de reumatología; y, en segundo lugar, porque se realizan consultas más frecuentes en los pacientes con AR más grave. Este tipo de sesgo, sesgo de *surveillance*, en parte queda minimizado en nuestra cohorte, dado que se recogen las pacientes en un periodo de tiempo largo, por lo que es probable encontrar a pacientes tanto en remisión, como con alta actividad. Además, las pacientes con AR suelen ser revisadas en el servicio de reumatología periódicamente, aunque para ajustes o problemas leves se atiendan en atención primaria.

Por último, analizar el tratamiento con GC tiene sus limitaciones, debido principalmente a la dificultad de describir la dosis acumulada en el tiempo; aunque se utilice la historia clínica del paciente y los datos recogidos de la entrevista, siempre hay una fiabilidad limitada de la adherencia al tratamiento del paciente.

En resumen, podemos decir que el estudio de la influencia de la AR en la masa ósea, como factor de riesgo osteoporótico, es muy complejo. Las combinaciones de factores de riesgo de OP son muy numerosas, y muchos de ellos son inseparables en esta enfermedad, como los tratamientos, comorbilidades, etc. En este trabajo, hemos intentado estudiarlos individualmente, centrándonos más en la influencia del GC, que, por un lado, tiene efecto negativo directo en el hueso, pero que, al ejercer su acción antiinflamatoria en la AR, probablemente neutraliza otros factores, resultando una evolución ósea favorable, con mejoría, incluso en algunos casos, de la masa ósea según se aprecia en nuestra cohorte.

No es objetivo de este estudio estimar la incidencia de fracturas en las pacientes que presentan AR y utilizan GC, pero podría resultar interesante comprobar si nuestros resultados sobre el efecto positivo de los GC sobre la DMO, se traducen también en una disminución de la incidencia de fracturas, o, al contrario, se sigue de una disminución de la calidad del tejido.

CONCLUSIONES

VI.- CONCLUSIONES.

Como resultado del estudio de nuestra muestra de pacientes con AR, establecemos las siguientes conclusiones:

1.- En las mujeres con AR se observa que, al igual que en la población general, la DMO-L disminuye en relación directa con la edad y con los años de menopausia.

2.- Aunque la DMO-L es menor en las pacientes que toman GC, cuando el resultado se ajusta por la edad, no hay diferencias con el grupo de pacientes que no reciben GC.

3.- Al inicio de la menopausia, la DMO-L es menor en las pacientes con GC. Esta diferencia desaparece con los años de menopausia. La mayor diferencia entre ambos grupos se observa en las mujeres postmenopáusicas, con menos de 10 años de menopausia, que se corresponde con la categoría de edad entre 50-60 años.

4.- Existe una relación inversa entre el tiempo de evolución de la AR y la DMO-L. En aquellas tratadas con GC, la DMO tiende a ser algo menor, aunque son diferencias sin significación estadística.

5.- La actividad de la enfermedad, medida por el DAS 28, no influye en la DMO-L. Tampoco hay diferencias respecto a la capacidad funcional de las pacientes, valorada por el HAQ. Sin embargo, en el grupo que no toma GC, sí se aprecia disminución de DMO-L en las que poseen una capacidad funcional con un valor por encima de 1,25, disminución que desaparece cuando se ajusta por la edad.

6.- En el estudio longitudinal, encontramos que la DMO-L aumenta en el grupo de pacientes que utiliza GC. Solamente en las pacientes con artritis sin actividad clínica, en remisión, la ganancia es mayor en el grupo que no utiliza GC.

7.- La utilización de bisfosfonatos se acompaña de incremento de DMO-L, sin percibirse diferencias en relación con el uso de GC. La peor evolución de masa ósea se encuentra en los pacientes sin GC y sin bisfosfonatos.

8.- El riesgo de fractura absoluto, según el método FRAX, no varía en el conjunto de pacientes con AR, independientemente de que se incluya, o no, el dato de la DMO. Si no se introduce el dato de la densitometría, la aplicación tiende a calcular un menor riesgo en las mujeres jóvenes, y, por el contrario, un mayor riesgo en las más mayores.

9.- En el estudio transversal, se observó mayor prevalencia de fracturas vertebrales dorsales en el grupo tomaba GC. El resto de las prevalencias de fracturas no mostraban diferencias significativas. El estudio de incidencia de fractura no era uno de los objetivos del estudio, por lo que no hay datos al respecto.

ANEXOS

VII.- ANEXOS:**ANEXO 1: PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS:**

FECHA: _____

NHC: _____

APELLIDOS Y NOMBRE:**EDAD Y FECHA DE NACIMIENTO:** _____**DOMICILIO:****ESTUDIOS:**

- MENOS DE PRIMARIOS
- PRIMARIOS, EGB, ESO.
- MEDIOS (BUP, COU, BACHILLERATO, FORMACION PROFESIONAL).
- SUPERIORES(UNIVERSITARIOS)

PROFESION:**SITUACION LABORAL:****DATOS ANTROPOMETRICOS:**

TALLA (cm): _____

PESO (Kg): _____

PERIMETRO ABDOMINAL: _____

ANTECEDENTES PERSONALES:**FUMADORA:**

- NO
- SI ACTUALMENTE (Cd:.....T:.....)
- EX-FUMADORA DE 1 A 10 AÑOS(Cd:.....T:.....)
- EX-FUMADORA DE MÁS DE 10 AÑOS(Cd:.....T:.....)

BEBEDORA: SI / NO
(Cd:.....T:.....)

ENFERMEDADES SISTEMICAS: (ESPECIFICAR TIEMPO DE EVOLUCION)DM: SI / NO HTA: SI / NO

DISLIPEMIA: SI / NO

ARTRITIS REUMATOIDE: SI / NO

(EN CASO AFIRMATIVO) AÑO DE INICIO DE LA A .R.:.....

OTRAS ENFERMEDADES:

ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS:

MENOPAUSIA: SI / NO

EN CASO AFIRMATIVO (NATURAL/ QUIRURGICA)

(EDAD DE PRESENTACION: _____)

MENARQUIA: (EDAD)

FORMULA DE CICLOS:

G-A-P: ____-____-____. ULTIMO EMBARAZO: _____.

LACTANCIA: SI / NO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE AR: SI / NO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE OSTEOPOROSIS Y FX: SI / NO

PRESENTACION DE FRACTURAS:

SI / NO

(EN CASO AFIRMATIVO) TIPO DE FRACTURA:

VERTEBRAL: SI / NO (.....)

CADERA: SI / NO (.....)

COLLES: SI / NO (.....)

OTRAS: SI / NO (.....)

INMOVILIZACION PROLONGADA: SI / NO

CLINICA DE A.R.:

¿Grandes articulaciones afectadas? ¿Cuándo?

¿Manifestaciones extrarticulares (nódulos, vasculitis...)?

TRATAMIENTOS:

TRATAMIENTOS NO RELACIONADOS CON LA ARTRITIS REUMATOIDE:
(ESPECIFICAR AÑOS DE DURACION DEL TTO)

FARMACOS UTILIZADOS PARA LA A.R.:

| TIPOS: | | DOSIS: | AÑO DE INICIO: TIEMPO DE TTO: |
|---|---|--------|----------------------------------|
| <u>FAME:</u> | | | |
| Cloroquina e Hidroxicloroquina | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| Sales de Oro | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| Metotrexato | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| Leflunomida | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| Ciclosporina | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| Citotóxicos (Clorambucil, Azatioprina y Ciclofosfamida) | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| <u>AGENTES BIOLÓGICOS:</u> | | DOSIS: | AÑO DE INICIO: TIEMPO DE TTO: |
| ANTI -TNF: | | | |
| -Infliximab (anticuerpo monoclonal) | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| -Etanercept | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| -Adalimumab (anticuerpo monoclonal) | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |
| LOS ANTI- IL 1: Anakinra | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | | |

TRATAMIENTO CORTICOIDEO:

UTILIZA GLUCOCORTICOIDES ORALES:

SI / NO

(EN CASO AFIRMATIVO)

- FECHA PRIMERA TOMA:
- TIPO, DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES ORALES Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACION EN LOS ULTIMOS AÑOS:
- TIPO, DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES ORALES EN EL ULTIMO AÑO Y FRECUENCIA:
- DOSIS DIARIA DE GLUCOCORTICOIDES ACTUALMENTE(TIPO):

**UTILIZACION, LOS 6 MESES PREVIOS, DE TTOS QUE AFECTAN LA MASA ÓSEA.
(EN CASO AFIRMATIVO AÑO DE INICIO):**

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| ESTROGENOS/SERMs | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| BISFOSFONATOS : * * | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| CALCITONINA.: | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| VITAMINA D ó ANALOGOS: | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| 1 GRAMO O MÁS DE CALCIO AL DIA: | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| RALOXIFENO : | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |
| TIAZIDAS, Otros : | SI <input type="checkbox"/> / NO <input type="checkbox"/> | |

**** EN CASO AFIRMATIVO TIPO DE BIFOSFONATO, DOSIS Y TIEMPO DE UTILIZACIÓN:**

DIETA Y CANTIDAD DE PRODUCTOS RICOS EN CALCIO:

EJERCICIO DIARIO:

NO

SI . Dias a la semana:.... Horas al dia:

ANALITICA:

- Hemograma
- Bioquímica hepática
- Función renal
- Función lipídica
- VSG
- PCR
- FR
- Anticuerpo anti-péptidos citrulinado
- ANA.
- Serologia de Hepatitis B Y C
- MSO

RX (EN LOS ULTIMOS DOS AÑOS):MANOS Y PIES: SI / NO COLUMNA LUMBAR Y DORSAL: SI / NO **DXA:** SI / NO **EVALUACION DE LA ACTIVIDAD:**

| | 1 | 2 |
|-----------|---|---|
| • HAQ: | | |
| • DAS 28: | | |

EVA:

| 1 | 2 |
|---|---|
| | |

CALCULO DEL RCV:**CALCULO DEL FRAX:**

CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Estamos realizando un estudio, en mujeres con artritis reumatoide, en el que se solicita su colaboración.

Este estudio consistiría en la realización de un cuestionario sobre sus problemas de salud, así como la recogida de los datos analíticos, radiográficos y exploración clínica habituales. Además, se solicitaría el estudio densitométrico, con DXA.

Su confidencialidad está garantizada; en ningún caso sus datos personales serán utilizados para otro fin. Podrá abandonar el proyecto en cualquier momento que lo desee, sin detrimento de su asistencia futura.

Le agradeceríamos que, si está conforme con colaborar en este estudio, firmase dicha conformidad:

Yo, Dña. _____ estoy de acuerdo con colaborar, tras haber sido informada correctamente por el médico responsable, Dña _____ .

Fdo.

Fdo.

Paciente.

Investigador.

ANEXO 2: ABREVIATURAS:

| | |
|---------------------------------|--|
| ACR: | American College of Rheumatology |
| ACTH: | Hormona adrenocorticotropa o corticotropina |
| aFGF: | Factor de crecimiento fibroblástico ácido |
| AINES: | Antiinflamatorios no esteroideos |
| ANOVA: | Análisis de la varianza |
| AR: | Artritis reumatoide |
| bFGF: | Factor de crecimiento fibroblástico básico |
| BMD: | Densidad mineral ósea (Bone mineral density) |
| BMP: | Bone morphogenetic protein |
| Ca: | Calcio |
| Cd.: | Cantidad |
| CSF: | Factores estimulantes de colonias |
| D4: | Dorsal cuarta |
| DAS: | Escala de actividad de la enfermedad (Disease Activity Score) |
| DEXA: | Densitometría radiológica dual, absorciometría por Rayos X de doble energía |
| DE: | Desviación estándar |
| DKK: | Dickkopf |
| DM: | Diabetes mellitus |
| DMO: | Densidad mineral ósea |
| DMO-L: | Densidad mineral ósea lumbar total |
| DXA: | Densitometría radiológica dual (Dual energy X-ray absorptiometry) |
| EPISER: | Estudio de la prevalencia e impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española |
| EVA: | Escala visual analógica |
| FAME: | Fármacos modificadores de la enfermedad |
| FR: | Factor Reumatoide |
| FRAX: | Fracture Risk Assessment Tool FX: Fractura |
| GC: | Glucocorticoides |
| Gro: | Proteína relacionada al crecimiento |
| IC: | Intervalo de confianza |
| IGF-1 y 2: | Factor de crecimiento insulinoide 1 y 2 |
| IMC: | Índice de masa corporal |
| INF-γ: | Interferón γ |
| HAQ: | Cuestionario de capacidad funcional (Health Assessment Questionnaire) |
| HLA: | Histocompatibilidad |

| | |
|------------------|---|
| HTA: | Hipertensión arterial |
| IGF-1: | Factor de crecimiento insulinoide |
| IL: | Interleucinas |
| im: | Intramuscular |
| LRP5: | Lipoprotein receptor related peptide |
| L1: | Lumbar primera |
| L4: | Lumbar cuarta |
| LH: | Hormona luteinizante |
| MCP-1: | Proteína quimiotáctica de monocitos |
| mg: | Miligramos |
| mRNA: | Acido ribonucleico mensajero |
| N/n: | Numero de casos. |
| NAD: | Número de articulaciones dolorosas |
| NAT: | Número de articulaciones tumefactas |
| NO: | Oxido Nitrico |
| OIC: | Osteoporosis inducida por glucocorticoides. |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| OP: | Osteoporosis |
| OPG | Osteoprotegerina |
| P(25-75): | Percentil 25- 75 |
| PAPPS: | Programa de actividades preventivas |
| PCR: | Proteína C reactiva |
| PDGF: | Factor de crecimiento derivado de las plaqueta |
| PG: | Prostaglandina |
| PTH: | Parathormona |
| RANK: | Receptor activador de NF kB |
| RANKL: | RANK Ligando |
| RCV: | Riesgo cardiovascular |
| RX: | Rayos X |
| sc: | Subcutaneo |
| SDAI: | Índice de actividad de la enfermedad simplificado (Simplified Disease Activity Index) |
| sem: | Semanal |
| SPSS: | Programa estadístico para las ciencias sociales (Statistical Package for the Social Sciences) |
| T: | Tiempo |
| Th: | Linfocitos T helper |
| TGF-β: | Factor de crecimiento transformador β |

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| TNF: | Factor de necrosis tumoral |
| TTO: | Tratamiento |
| UEO: | Unidad estructural ósea |
| URO: | Unidad de remodelación |
| vo: | Vía oral |
| VSG: | Velocidad de sedimentación globular |
| Wnt: | Wingless |

ANEXO 3: INDICE DE TABLAS:

IV.1:(Pag 70)

- TABLA 1:** *Características generales de la muestra.*
- TABLA 2:** *La edad media de las variables principales por categorías.*
- TABLA 3:** *Datos de la situación laboral y nivel de estudios de la muestra.*
- TABLA 4:** *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en el total de la muestra.*
- TABLA 5:** *Características clínicas básicas de la AR, descripción de la distribución de pacientes en las variables cualitativas.*
- TABLA 6:** *Características clínicas básicas de la AR. descripción de las variables cuantitativas.*
- TABLA 7:** *Datos de los tratamientos de la muestra.*
- TABLA 8:** *Tiempo de tratamiento y dosis acumulada de GC.*
- TABLA 9:** *Tiempo de tratamiento con GC, en las variables principales.*
- TABLA 10:** *Dosis acumulada de GC, en las variables principales.*

IV.2.B:(Pag 82)

- TABLA 1:** *Descriptivos de la DMO-L en la variable menopausia.*
- TABLA 2:** *Descriptivos de la DMO-L en la variable edad.*
- TABLA 3:** *Descriptivos de la DMO-L según el tiempo de evolución de la enfermedad.*
- TABLA 4:** *Descriptivos del tiempo de evolución de la enfermedad para la variable Z-score Lumbar.*
- TABLA 5:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable actividad de la enfermedad.*
- TABLA 6:** *Descriptivos de la DMO-L según la capacidad funcional.*
- TABLA 7:** *Descriptivos de la variable actividad de la enfermedad respecto a Z-score lumbar.*
- TABLA 8:** *Descriptivos de dosis de GC.*
- TABLA 9:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable GC.*
- TABLA 10:** *Edad en los grupos de la variable GC.*
- TABLA 11:** *Descriptivos de la variable Z-score para el tratamiento con GC.*
- TABLA 12:** *Descriptivos en los grupos con y sin tratamiento con GC.*
- TABLA 13:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable Menopausia con tratamiento glucocorticoideo y significación estadística.*
- TABLA 14:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable Menopausia sin tratamiento glucocorticoideo y significación estadística.*
- TABLA 15:** *Descriptivos por categorías de la DMO-L según la menopausia respecto a la administración de GC y significación estadística.*

- TABLA 16:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable Edad por categorías en los que tiene tratamiento con GC y significación estadística.*
- TABLA 17:** *Descriptivos de la DMO-L según la variable Edad por categorías en los que no toman GC y significación estadística.*
- TABLA 18:** *Descriptivos de la DMO-L según las categorías de la edad respecto a la administración de GC y significación estadística.*
- TABLA 19:** *Descriptivos de las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística.*
- TABLA 20:** *Descriptivos de la DMO-L según las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad en las pacientes sin tratamiento con GC y significación estadística.*
- TABLA 21:** *Descriptivos por categorías de la DMO-L según el tiempo de evolución de la AR respecto a la administración de GC y significación estadística.*
- TABLA 22:** *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la actividad de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística.*
- TABLA 23:** *Descriptivos de la DMO-L en categorías de la actividad de la enfermedad en las pacientes sin tratamiento con GC y significación estadística.*
- TABLA 24:** *Descriptivos de la DMO-L por categorías de la actividad de la AR respecto a la administración de GC y significación estadística.*
- TABLA 25:** *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad en las pacientes tratadas con GC y significación estadística.*
- TABLA 26:** *Descriptivos de la DMO-L en las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad en las pacientes sin GC y significación estadística.*
- TABLA 27:** *Descriptivos de la DMO-L de las categorías de la capacidad funcional de la enfermedad, según la administración de GC y significación estadística.*
- TABLA 28:** *Edad en los grupos de la variable HAQ categorizada y la utilización de GC.*
- TABLA 29:** *Descriptivos del Z-score Lumbar en la categoría HAQ $\leq 1,250$, según la administración de GC y significación estadística.*
- TABLA 30:** *Descriptivos del Z-score Lumbar en las categorías de la capacidad funcional, según la administración de GC y significación estadística.*

IV. 2. C:(Pag 120)

- TABLA 1:** *Descriptivos de las variables Diferencia de DMO-L de la 1ª a la 2ª DXA y del Porcentaje de variación, respecto a la utilización de GC.*
- TABLA 2:** *Descriptivos de las variables Diferencia de DMO-L de la 1ª a la 2ª DXA y del Porcentaje de variación, respecto a la utilización de bisfosfonato.*
- TABLA 3:** *Descriptivos de la Diferencia de la 1ª a la 2ª densitometría y del Porcentaje de variación, respecto a los tratamientos con GC y Bisfosfonatos.*
- TABLA 4:** *Descriptivos y resultado del análisis estadístico de las diferencias entre la primera y la segunda densitometría.*
- TABLA 5:** *Descriptivos de las diferencias entre la primera y la segunda densitometría y resultado del análisis estadístico.*

TABLA 6: *Descriptivos y significación de la variable Diferencia entre la 1ª y la 2ª Densitometría y el Porcentaje de variación en relación con la administración de corticoterapia.*

IV. 3:(Pag 143)

TABLA 1: *Descriptivos de los resultados del cálculo del FRAX.*

TABLA 2: *Descriptivos de las variables dicotómicas utilizadas en el FRAX.*

TABLA 3: *Descriptivos de los resultados del cálculo del FRAX utilizando los datos de la primera densitometría y sin élla.*

TABLA 4: *Descripción de las Frecuencias de los grupos de OP, según la clasificación de la OMS, asociando la utilización de GC.*

TABLA 5: *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en los grupos de osteoporosis, según la clasificación de la OMS.*

TABLA 6: *Descripción de la prevalencia de las fracturas en los grupos con y sin GC.*

TABLA 7: *Frecuencias de fracturas osteoporóticas, en relación con la administración o no de GC y con la densitometría (clasificación de la OMS).*

TABLA 8: *Descripción de la prevalencia puntual de las fracturas en las mujeres con GC y resultado densitométrico según la clasificación de la OMS.*

TABLA 9: *Aparición de fracturas en pacientes con GC y descripción de la Dosis acumulada del tratamiento.*

TABLA 10: *Aparición de fracturas en pacientes con GC y descripción del Tiempo de utilización del tratamiento.*

ANEXO 4: INDICE DE GRAFICOS:

| | | |
|----------------------|---|----------|
| IV. 1: | | (Pag.69) |
| Gráfico: | Flujo del estudio. | |
| IV. 1. A: | | (Pag 74) |
| Gráfico.: | Frecuencia de distribucion del numero de fracturas | |
| IV. 2. B: | | (Pag 82) |
| Grafico I: | <i>DMO-L (g/cm²) en la variable menopausia.</i> | |
| Grafico II: | <i>DMO-L (g/cm²) en la variable edad.</i> | |
| Grafico III: | <i>DMO-L (g/cm²) en la variable tiempo de evolución de la enfermedad.</i> | |
| Grafico IV: | <i>DMO-L (g/cm²) en la variable actividad de la enfermedad.</i> | |
| Grafico V: | <i>DMO-L (g/cm²) en la variable capacidad funcional de la enfermedad.</i> | |
| Grafico VI: | <i>DMO-L (g/cm²) entre el grupo con y sin GC.</i> | |
| Grafico VII: | <i>Z score lumbar entre el grupo con y sin GC.</i> | |
| Grafico VIII: | <i>DMO-L (g/cm²) en las categorías de la variable menopausia respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico IX: | <i>DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la variable menopausia respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico X: | <i>DMO-L (g/cm²) en los grupos de la variable edad respecto al tratamiento con y sin GC.</i> | |
| Grafico XI: | <i>DMO-L media (g/cm²) en los grupos de edad respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XII: | <i>DMO-L (g/cm²) en las categorías del tiempo de evolución de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XIII: | <i>DMO-L media (g/cm²) en los grupos del tiempo de evolución de la enfermedad respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XIV: | <i>DMO-L (g/cm²) en los grupos de la actividad de la enfermedad respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XV: | <i>DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la actividad de la enfermedad agrupados según el tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XVI: | <i>DMO-L (g/cm²) en los grupos de la capacidad funcional de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC.</i> | |
| Grafico XVII: | <i>DMO-L media (g/cm²) en los grupos de la capacidad funcional de la enfermedad, respecto al tratamiento con GC.</i> | |

IV. 2. C. 1:(Pag 120)

Grafico I: *Diferencia entre la 1ª y la 2ª DXA en el grupo que se trata con GC y en el que no.*

Grafico II: *Porcentaje de variación en el grupo que se trata con GC y en el que no.*

Grafico III: *Diferencia entre la 1ª y la 2ª DXA en el grupo que se trata con Bisfosfonatos y en el que no.*

Grafico IV: *Porcentaje de variación en el grupo que se trata con Bisfosfonatos y en el que no.*

Grafico V: *Diferencia de DMO-L entre la 1ª y la 2ª DXA en los grupos que se tratan con GC y Bisfosfonatos.*

Grafico VI: *Porcentaje de variación de DMO-L entre la 1ª y la 2ª DXA en los grupos que se tratan con GC y Bisfosfonatos.*

Grafico VII: *Porcentaje y distribución de Bisfosfonatos en la muestra.*

IV. 2. C. 2:(Pag 139)

Grafico 1: *Variación de DMO-L en los grupos de Menopausia según la utilización de GC.*

Grafico 2: *Variación de DMO-L en los grupos de Edad según la utilización de GC.*

Grafico 3: *Variación de DMO-L según los Años de Evolución de la enfermedad y la utilización de GC.*

Grafico 4: *Variación de DMO-L en los grupos del IMC según la utilización de GC.*

Grafico 5: *Variación de DMO-L en los grupos de administración de Calcio y Vitamina D según la utilización de GC.*

Grafico 6: *Variación de DMO-L en fumadoras o no fumadoras según la utilización de GC.*

Grafico 7: *Variación de DMO-L en los grupos de Ejercicio diario según la utilización de GC.*

Grafico 8: *Variación de DMO-L en los grupos de FR según la utilización de GC.*

Grafico 9: *Variación de DMO-L en los grupos de Capacidad Funcional según la utilización de GC.*

Grafico 10: *Variación de DMO-L en los grupos de Actividad de la enfermedad según la utilización de GC.*

Grafico 11: *Variación de DMO-L en los grupos de Antecedentes Familiares de Fracturas según la utilización de GC.*

BIBLIOGRAFIA

VIII.- BIBLIOGRAFIA:

1. Carmona, L., et al., *The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**: p. 88-95.
2. Gabriel, S.E., *The epidemiology of rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(2): p. 269-81.
3. Solomon, D.H., et al., *Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(11): p. 3444-9.
4. Peters, M.J., et al., *Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(11): p. 1571-9.
5. Burton, W., et al., *Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis*. Occupational Medicine, 2006. **56**: p. 18-27.
6. Calvo-Alen, J., et al., *Functional outcome and subset identification in RA patients from meridional Europe: analysis of a Spanish cohort*. Clin Rheumatol, 2003. **22**(2): p. 77-83.
7. Huizinga, T.W., et al., *Genetic drift as an explanation for the reduced incidence of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(11): p. 3107.
8. Nepom, G.T., *The role of the DR4 shared epitope in selection and commitment of autoreactive T cells in rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2001. **27**(2): p. 305-15.
9. Pascual, M., et al., *HLA haplotypes and susceptibility to rheumatoid arthritis. More than class II genes*. Scand J Rheumatol, 2002. **31**(5): p. 275-8.
10. Massardo, L., et al., *The presence of the HLA-DRB1 shared epitope correlates with erosive disease in Chilean patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(2): p. 153-6.
11. Mateo, L., et al., *Sex hormone status and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995. **22**(8): p. 1455-60.
12. Walitt, B., et al., *Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(3): p. 302-10.
13. Serrano Hernandez, A., *Células colaboradoras (TH1,TH2,TH17) y reguladoras (Treg,TH3,NKT) en la artritis reumatoide*. Reumatol Clin, 2009. **5**(S1): p. 1-5.
14. Lam, J., et al., *TNF-alfa induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand*. J Clin Invest, 2000Dec. **106**(12): p. 1481-8.
15. Serriolo, B., et al., *La terapia con anti TNF-alfa ha effetti positivi sul metabolismo osseo? Are there any positive effects of TNF-alpha blockers on bone metabolism?* Reumatismo, 2006. **58**(3): p. 199-205.
16. Kong, Y., et al., *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. Nature, 1999Nov. **402**(6759): p. 304-9.
17. Ziolkowska, M., et al., *High Levels of Osteoprotegerin and Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor B Ligand in Serum of Rheumatoid Arthritis Patients and Their Normalization After Anti-Tumor Necrosis Factor α Treatment*. Arthritis Rheumatism, 2002. **46**(7): p. 1744-1753.

18. Notley, C.A. and M.R. Ehrenstein, *The yin and yang of regulatory T cells and inflammation in RA*. *Nature*, 2010. **6**: p. 572-577.
19. Lubberts, E. (2010) *Th17 cytokines and arthritis*. *Semin Immunopathol* **32**, 43-53.
20. Pablos Alvarez, J., *La Interleucina 6 en la fiopatología de la artritis reumatoide*. *Reumatol Clin*, 2009. **5**(1): p. 34-39.
21. Wei, S., et al., *IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2005. **115**(2): p. 282-290.
22. Laguna del Estal, P. (2001) *Bases del tratamiento con glucocorticoides*. *Emergencias* **13**, S2-S9.
23. McInnes, I.B. and G. Schett, *Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. *Nature*, 2007. **7**: p. 429-442.
24. Honorato Perez, J., *Manual de Corticoides Sistemicos. Aspectos científicos y prácticos.*, ed. JARPYO. Vol. 1. 2009. 151.
25. Aggarwal, R., et al., *Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(11): p. 1472-83.
26. Hill, C.L., et al., *Measurement of hand bone mineral density in early rheumatoid arthritis using dual energy X-ray absorptiometry*. *Int J Rheum Dis*, 2010. **13**(3): p. 230-4.
27. Carmona, L., et al., *Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity*. 2003.
28. Anderson, J.J., et al., *Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(1): p. 22-9.
29. Neuberger, G.B., et al., *Predictors of exercise and effects of exercise on symptoms, function, aerobic fitness, and disease outcomes of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(6): p. 943-52.
30. Sanmarti, R., et al., *Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(7): p. 1111-8.
31. Gerlag, D.M., et al., *Effects of oral prednisolone on biomarkers in synovial tissue and clinical improvement in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(12): p. 3783-91.
32. van Everdingen, A.A., et al., *Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. *Ann Intern Med*, 2002. **136**(1): p. 1-12.
33. Kirwan, J.R., *The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis*. *The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group*. *N Engl J Med*, 1995. **333**(3): p. 142-6.
34. Harris, E.D., Jr., et al., *Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study*. *J Rheumatol*, 1983. **10**(5): p. 713-21.
35. Svensson, B., et al., *Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(11): p. 3360-70.
36. Wassenberg, S., et al., *Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(11): p. 3371-80.
37. Capell, H.A., et al., *Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial*. *Ann Rheum Dis*, 2004. **63**(7): p. 797-803.

38. Ortiz, A.M. and M.A. Abad Hernández (2006) *RS14: Efecto de corticoides a dosis bajas sobre progresión radiológica en la AR.*
39. Strand, V. and L.S. Simon, *Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(5 Suppl 31): p. S186-90.
40. Hoes, J.N., et al., *EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(12): p. 1560-7.
41. Constantinescu, F., et al., *Understanding why rheumatoid arthritis patient treatment preferences differ by race.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(4): p. 413-8.
42. Zhao, S.Z., et al., *Drug switching patterns among patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis using COX-2 specific inhibitors and non-specific NSAIDs.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2004. **13**(5): p. 277-87.
43. van den Hout, W.B., et al., *Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(3): p. 291-9.
44. van der Kooij, S.M., et al., *Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2009. **61**(1): p. 4-12.
45. Villaverde, V., et al., *Activity indices in rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 2000. **27**(11): p. 2576-81.
46. Aktekin, L.A., et al., *Disability of Arm Shoulder and Hand Questionnaire in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity, HAQ, SF-36.* Rheumatol Int, 2010.
47. Balsa, A., *¿Cómo se evalúa una respuesta inadecuada en un paciente con artritis reumatoide en la práctica clínica?* Reumatol Clin, 2007. **3**(1): p. 38-44.
48. van der Kooij, E., et al., *A decrease in disease activity score (DAS) level is associated with a decrease in health assessment questionnaire (HAQ) score, independent of follow-up duration, during 5 years of tightly controlled treatment: results from the BeSt study.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 168-71.
49. Alonso, J., *Cuestionario de salud SF-36.* 1999.
50. van der Heijde, D., *How to read radiographs according to the Sharp/ van der Heijde Method.* J Rheumatol, 1999. **26**: p. 743-5.
51. Lassere, M., et al., *Smallest detectable difference in radiological progression.* J Rheumatol, 1999. **26**(3): p. 731-9.
52. Van der Heijde, D., et al., *Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/ van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis.* Rheumatology, 1999. **38**: p. 941-947.
53. Cons Molina, F., *La identificación de las fracturas vertebrales.* Revista Metabolismo Óseo y Mineral, 2004. **2**(1): p. 127-136.
54. Guler-Yuksel, M., et al., *Accelerated hand bone mineral density loss is associated with progressive joint damage in hands and feet in recent-onset rheumatoid arthritis.* Arthritis Res Ther, 2010. **12**(3): p. R96.
55. Stevenson, M., et al., *A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.* Health Technol Assess, 2005. **9**(22): p. 1-160.
56. Johnell, O. and J.A. Kanis, *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures.* Osteoporos Int, 2006. **17**(12): p. 1726-33.
57. Adachi, J.D., et al., *The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women.* BMC Musculoskelet Disord, 2002. **3**: p. 11.

58. Adler, R.A., et al., *Osteoporosis in pulmonary clinic patients: does point-of-care screening predict central dual-energy X-ray absorptiometry?* Chest, 2003. **123**(6): p. 2012-8.
59. Bagger, Y.Z., et al., *The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study.* Osteoporos Int, 2006. **17**(3): p. 471-7.
60. O'Gradaigh, D., et al., *A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry.* Osteoporos Int, 2003. **14**(1): p. 13-8.
61. Nolla, J.M., et al., [*Study of bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis treated with low dose glucocorticoids*]. Med Clin (Barc), 2000. **114**(12): p. 452-3.
62. Fiter Aresté, J. and J. Nolla Solé, *Bases biológicas del metabolismo óseo.* Manual S.E.R. de las Enfermedades Reumáticas, 2000: p. 31-34.
63. Consensus Conference from the National Institutes of Health, *Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy.* JAMA, 2001. **285**(6): p. 785-795.
64. Lems, W.F. and B.A. Dijkmans, *Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis?* Ann Rheum Dis, 1998. **57**(6): p. 325-7.
65. Forsblad d'Elia, H., et al., *Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis.* Ann Rheum Dis, 2003. **62**: p. 617-623.
66. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.* Am J Med, 1993. **94**(6): p. 646-50.
67. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, D., and Therapy, *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.* JAMA, 2001. **285**(6): p. 785-95.
68. Patlak, M., *Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis.* FASEB J, 2001. **15**(10): p. 1677E-E.
69. WHO, *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1994. **843**: p. 1-129.
70. Kay, L.J., T.M. Holland, and P.N. Platt, *Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study.* Ann Rheum Dis, 2004. **63**(12): p. 1690-2.
71. Diaz Curiel, M., et al., *Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis.* Osteoporos Int, 1997. **7**(1): p. 59-64.
72. Neer, R.M., et al., *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med, 2001. **344**(19): p. 1434-41.
73. Aguado Acín, P., *What the clinician needs to know about the relationship between inflammation and bone formation. Is blocking inflammation enough to prevent ossification?* Reumatol Clin, 2010. **6**(s1): p. 28-32.
74. Gallagher, J. and A. Sai, *Biología molecular de la remodelación ósea: implicaciones para los nuevos blancos terapéuticos de la osteoporosis**. Revista Metabolismo Oseo y Mineral 2010. **8**(2): p. 60-71.
75. Torrijos Eslava, A. and M. Cuesta Andrés, *Osteoporosis.* Manual de enfermedades reumáticas de la sociedad Española de Reumatología 1996: p. 835-43.
76. Mora, S. and V. Gilsanz, *Establishment of peak bone mass.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2003. **32**(1): p. 39-63.

77. Johnell, O., et al., *Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(4): p. 287-93.
78. Oelzner, P., et al., *Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int, 2008. **28**(11): p. 1143-50.
79. Weitzmann, M. and R. Pacifici, *Estrogen deficiency and bone loss; an inflammatory tale*. J Clin Invest, 2006. **116**(5): p. 1186-94.
80. Rodrigo Barrera, E., *Actitud ante la osteoporosis*. Medicina General, 2002. **46**: p. 601-612.
81. Lurati, A., et al., *[Skeletal mineralization in a prepubertal female population affected by juvenile idiopathic arthritis]*. Reumatismo, 2008. **60**(3): p. 224-9.
82. Brandi, M.L., *Microarchitecture, the key to bone quality*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48 Suppl 4**: p. iv3-8.
83. Genant, H.K., K. Engelke, and S. Prevrhal, *Advanced CT bone imaging in osteoporosis*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47 Suppl 4**: p. iv9-16.
84. Recker, R.R. and M.J. Barger-Lux, *The elusive concept of bone quality*. Curr Osteoporos Rep, 2004. **2**(3): p. 97-100.
85. Barrett-Connor, E., et al., *Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)*. Osteoporos Int, 2008.
86. Sornay-Rendu, E., et al., *Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(10): p. 1813-9.
87. Genant, H.K., et al., *Severity of vertebral fracture reflects deterioration of bone microarchitecture*. Osteoporos Int, 2007. **18**(1): p. 69-76.
88. National Osteoporosis Foundation (NOF), *Risk assessment. Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis*. . 2003.
89. Barrett-Connor, E., et al., *Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)*. Osteoporos Int, 2007.
90. Kanis, J.A., et al., *Assessment of fracture risk*. Osteoporos Int, 2005. **16**(6): p. 581-9.
91. Kanis, J.A., et al., *A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis*. Bone, 2004. **35**(5): p. 1029-37.
92. Lane, N.E. and W. Yao, *Developments in the scientific understanding of osteoporosis*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. 228.
93. Kok, C. and P.N. Sambrook, *Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23**(6): p. 769-79.
94. Raisz, L.G., *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3318-25.
95. Seeman, E., *Pathogenesis of bone fragility in women and men*. Lancet, 2002. **359**(9320): p. 1841-50.
96. Kanis, J.A., et al., *A reference standard for the description of osteoporosis*. Bone, 2008. **42**(3): p. 467-75.
97. Gonzalez Macias, J., et al., *Osteoporosis* Decimotercera Edición ed. Medicina Interna. Vol. 1. 1995.
98. Kanis, J.A., et al., *The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women*. Osteoporos Int, 2007. **18**(8): p. 1033-46.
99. Feskanich, D., W. Willett, and G. Colditz, *Walking and Leisure-Time Activity and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women*. JAMA, 2002. **288**: p. 2300-2306.

100. Dawson-Hughes, B., et al., *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older*. N Engl J Med, 1997. **337**: p. 670-676. .
101. Martin, A.D., et al., *Bone mineral and calcium accretion during puberty*. Am J Clin Nutr, 1997. **66**(3): p. 611-5.
102. Gibbons, M.J., et al., *The effects of a high calcium dairy food on bone health in pre-pubertal children in New Zealand*. Asia Pac J Clin Nutr, 2004. **13**(4): p. 341-7.
103. Hall, G.M., T.D. Spector, and P.D. Delmas, *Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(7): p. 902-6.
104. Hall, G.M., et al., *Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(10): p. 1499-505.
105. Gomez Martin, F. (2002) *Fisiopatologia y clasificacion de la osteoporosis*. Documentos clinicos SEMERGEN.
106. Perez-Edo, L., et al., *Bone metabolism and histomorphometric changes in rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 2002. **31**(5): p. 285-90.
107. Sambrook, P.N., et al., *Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1987. **30**(7): p. 721-8.
108. Lian, K.C., et al., *Differences in hip quantitative computed tomography (QCT) measurements of bone mineral density and bone strength between glucocorticoid-treated and glucocorticoid-naive postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2005. **16**(6): p. 642-50.
109. Morand, E.F., *Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(3): p. 171-7.
110. Selby, P.L., et al., *Corticosteroids do not alter the threshold for vertebral fracture*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(5): p. 952-6.
111. Eastell, R., et al., *A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update*. J Intern Med, 1998. **244**(4): p. 271-92.
112. Van Staa, T.P., et al., *A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids*. Q J Med, 2005. **98**: p. 191-198.
113. Curtis, J.R., et al., *Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use*. Arthritis Rheum, 2006. **55**(3): p. 420-6.
114. De Vries, F., et al., *Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(1): p. 208-14.
115. Nolla Solé, J.M. and D. Roig Escofet, *Osteoporosis secundarias*, in *Manual S.E.R. de las Enfermedades Reumáticas*. 2000. p. 685-89.
116. van Staa, T.P., H.G. Leufkens, and C. Cooper, *The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis*. Osteoporos Int, 2002. **13**(10): p. 777-87.
117. Laan, R.F., et al., *Low-dose prednisone induced rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study*. Ann Intern Med, 1993. **119**(10): p. 963-8.
118. Chevalier, X. and B. Larget-Piet, *General diseases of the spine in rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 1994. **6**(3): p. 311-8.
119. Manolagas, S.C., *Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(6): p. 1001-5.
120. Ledford, D., et al., *Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1998. **102**(3): p. 353-62.
121. Natsui, K., et al., *High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass*. Osteoporos Int, 2006. **17**(1): p. 105-8.

122. Canalis, E., et al., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy*. Osteoporos Int, 2007 Oct. **18**(10): p. 1319-28.
123. Compston, J., *Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis*. Eur J Radiol, 2009. **71**(3): p. 388-91.
124. Angeli, A., et al., *High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study*. Bone, 2006. **39**(2): p. 253-9.
125. Cooper, C., T. O'Neill, and A. Silman, *The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group*. Bone, 1993. **14 Suppl 1**: p. S89-97.
126. Gehlbach, S.H., et al., *Recognition of vertebral fracture in a clinical setting*. Osteoporos Int, 2000. **11**(7): p. 577-82.
127. Francis, R.M., et al., *Back pain in osteoporotic vertebral fractures*. Osteoporos Int, 2007.
128. Green, A.D., et al., *Does this woman have osteoporosis?* JAMA, 2004. **292**(23): p. 2890-900.
129. Parker, M.J. and J.K. Anand, *What is the true mortality of hip fractures?* Public Health, 1991. **105**(6): p. 443-6.
130. Johnell, O. and J. Kanis, *Epidemiology of osteoporotic fractures*. Osteoporos Int, 2005. **16 Suppl 2**: p. S3-7.
131. Papaioannou, A., et al., *The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study*. Osteoporos Int, 2009. **20**(5): p. 703-14.
132. Sacyl, *Guia para el manejo de la osteoporosis en Castilla y León*. 2006.
133. Rodriguez, D., et al., *Avances y controversias en el tratamiento farmacológico de la osteoporosis*. aten primaria, 2004. **34**(4): p. 202-205.
134. Garnero, P., et al., *Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(11): p. 2847-56.
135. Herrak, P., et al., *Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2327-37.
136. Jacobs, J.W., et al., *Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis*. J Rheumatol, 2007. **34**(5): p. 1051-7.
137. Roux, C. and P. Orcel, *Steroid induced osteoporosis: prevention and treatment*. La revue de médecine interne, 2003. **24** p. 384-388.
138. Chapurlat, R.D., et al., *Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study*. J Bone Miner Res, 2007. **22**(10): p. 1502-9.
139. Sambrook, P.N., et al., *Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium*. J Bone Miner Res, 2003. **18**(5): p. 919-24.
140. Da Silva, J.A., et al., *Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(3): p. 285-93.
141. Silverman, S.L., et al., *Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study*. Osteoporos Int, 2007. **18**(1): p. 25-34.
142. Cummings, S.R., et al., *Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures*. JAMA, 1998. **280**: p. 2077-82.
143. de Nijs, R.N., et al., *Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis*. N Engl J Med, 2006. **355**(7): p. 675-84.

144. Saag, K.G., et al., *Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group.* N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 292-9.
145. Wells, G.A., et al., *Alendronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas.* Biblioteca Cochrane Plus 2008, 2008. **2**: p. 1-58.
146. McClung, M.R., et al., *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group.* N Engl J Med, 2001. **344**(5): p. 333-40.
147. Heaney, R.P., et al., *Risedronate Reduces the Risk of First Vertebral Fracture in Osteoporotic Women.* Osteoporos Int, 2002. **13**: p. 501-505.
148. Cohen, S., et al., *Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.* Arthritis Rheum, 1999. **42**(11): p. 2309-18.
149. Reid, D.M., et al., *Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy.* Calcif Tissue Int, 2001. **69**(4): p. 242-7.
150. Wells, G., et al., *Risedronato para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas,* in *Biblioteca Cochrane Plus 2008.* 2008. p. 1-52.
151. Delmas, P.D., et al., *Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results.* Osteoporos Int, 2008. **19**(7): p. 1039-45.
152. Delmas, P.D., et al., *Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis.* Bone, 2008. **42**(1): p. 36-42.
153. Heaney, R.P., et al., *Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women.* Osteoporos Int, 2002. **13**(6): p. 501-5.
154. Cannata Andía, J., et al., *Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón.* Rev Osteoporos Metab Miner 2009 **1**(1): p. 53-60.
155. Black, D.M., et al., *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med, 2007. **356**(18): p. 1809-22.
156. Chaplet, M., et al., *Zoledronic acid up-regulates bone sialoprotein expression in osteoblastic cells through Rho GTPase inhibition.* Biochem J, 2004. **384**(Pt 3): p. 591-8.
157. Sims, N.A., et al., *Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2338-46.
158. Sosa Henríquez, M., et al., *La osteoporosis inducida por corticoides.* Rev Osteoporos Metab Miner, 2010. **2**((Supl 2)): p. S32-S39.
159. González Macías, J., et al., *Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón.* Rev Clin Esp., 2008. **208**(S1).
160. Gudbjornsson, B., U.I. Juliusson, and F.V. Gudjonsson, *Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice.* Ann Rheum Dis, 2002. **61**(1): p. 32-6.
161. Devogelaer, J.P., et al., *Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club.* Osteoporos Int, 2006. **17**(1): p. 8-19.
162. Reid, D.M., et al., *Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1253-63.

163. Saag, K.G., et al., *Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial*. Arthritis Rheum, 2009. **60**(11): p. 3346-55.
164. Saag, K.G., et al., *Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2028-39.
165. Sosa Henríquez, M., et al., *Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna*. Rev Clin Esp., 2008. **208**(1): p. 33-45.
166. Rehman, Q., et al., *Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis*. Osteoporos Int, 2003. **14**: p. 77-81.
167. Caplan, L., et al., *An observational study of glucocorticoid-induced osteoporosis prophylaxis in a national cohort of male veterans with rheumatoid arthritis*. Osteoporos Int, 2010.
168. del Pino Montes, J., et al., *Seguimiento y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides*. Medicine, 2010. **10**(60).
169. Jenkins, E.A., et al., *The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate*. Scand J Rheumatol, 1999. **28**(3): p. 152-6.
170. Lakatos, P., et al., *Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol*. Z Rheumatol, 2000. **59** Suppl 1: p. 48-52.
171. Ringe, J.D., et al., *Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis*. J Rheumatol Suppl, 2005. **76**: p. 33-40.
172. Dore, R.K., et al., *Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(5): p. 872-5.
173. Tanaka, Y., [Secondary osteoporosis UPDATE. Rheumatoid arthritis and bone damage: trends in treatment]. Clin Calcium, 2010. **20**(5): p. 735-42.
174. Lodder, M.C., et al., *Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(12): p. 1576-80.
175. Tourinho, T.F., et al., *Rheumatoid arthritis: evidence for bone loss in premenopausal women*. J Rheumatol, 2005. **32**(6): p. 1020-5.
176. Toyoda, T., et al., *Bone loss of the radius in rheumatoid arthritis. Comparison between 34 patients and 40 controls*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(3): p. 269-73.
177. Van Staa, T.P., et al., *Clinical Assessment of the Long-Term Risk of Fracture in Patients With Rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism, 2006. **54**(10): p. 3104-3112.
178. Kroger, H., et al., *Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis--a population based study*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(1): p. 18-23.
179. Edwards, C.J. and E. Williams, *The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis*. Osteoporos Int, 2010. **21**(8): p. 1287-93.
180. Guler-Yuksel, M., et al., *Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(6): p. 823-8.
181. Caetano-Lopes, J., H. Canhao, and J.E. Fonseca, *The hidden immune regulation of bone*. Autoimmunity Rev, 2009. **8**(3): p. 250-5.
182. Baskan, B.M., et al., *Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int, 2007. **27**(6): p. 579-84.
183. Kirwan, J.R., et al., *Efectos de los glucocorticoides sobre la progresión radiológica de la artritis reumatoide*. Biblioteca Cochrane Plus, 2008. **2**: p. 1-61.

184. Chantler, I.W., et al., *Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(4): p. 350-2.
185. Engvall, I.L., et al., *Treatment with low-dose prednisolone is associated with altered body composition but no difference in bone mineral density in rheumatoid arthritis patients: a controlled cross-sectional study*. *Scand J Rheumatol*, 2010.
186. Habib, G.S. and S. Haj, *Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids*. *Clin Rheumatol*, 2005. **24**(2): p. 129-33.
187. Hansen, M., et al., *Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of the disease, functional capacity, and corticosteroid treatment*. *Scand J Rheumatol*, 1996. **25**(6): p. 367-76.
188. Korczowska, I., et al., *Does low-dose and short-term glucocorticoids treatment increase the risk of osteoporosis in rheumatoid arthritis female patients?* *Clin Rheumatol*, 2008. **27**(5): p. 565-72.
189. de Jong, Z., et al., *Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2004. **50**(4): p. 1066-76.
190. Brand, C.A., et al., *Risk factors for osteoporosis and fracture in patients attending rheumatology outpatient clinics*. *Aust N Z J Med*, 1999. **29**(2): p. 197-202.
191. Ledwich, L.J. and K. Clarke, *Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice*. *J Clin Rheumatol*, 2009. **15**(2): p. 61-4.
192. Lems, W.F., et al., *Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Osteoporos Int*, 2006. **17**(5): p. 716-23.
193. Adachi, J.D., et al., *Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(1): p. 202-11.
194. Wallach, S., et al., *Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy*. *Calcif Tissue Int*, 2000. **67**(4): p. 277-85.
195. Mok, C.C., et al., *Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. *Osteoporos Int*, 2008. **19**(3): p. 357-64.
196. Yamada, S., et al., *Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients*. *Yakugaku Zasshi*, 2007. **127**(9): p. 1491-6.
197. Ringe, J.D., et al., *Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study*. *Osteoporos Int*, 2003. **14**(10): p. 801-7.
198. de Nijs, R.N., et al., *Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(12): p. 1375-83.
199. Laan, R.F., et al., *Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy*. *Br J Rheumatol*, 1992. **31**(2): p. 91-6.
200. Buckley, L.M., et al., *Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 1995. **22**(6): p. 1055-9.
201. Lee, Y.H., et al., *Effects of low-dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. *J Investig Med*, 2008. **56**(8): p. 1011-8.

202. Saario, R., et al., *Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis. Influence of functional capacity and corticosteroid use.* Scand J Rheumatol, 1999. **28**(6): p. 363-7.
203. Book, C., et al., *Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis.* Scand J Rheumatol, 2008. **37**(4): p. 248-54.
204. Sambrook, P.N., et al., *Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study.* Ann Rheum Dis, 1989. **48**(7): p. 535-8.
205. Leboff, M.S., et al., *Low dose prednisone does not affect calcium homeostasis or bone density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 1991. **18**(3): p. 339-44.
206. Leszczynski, P., J.K. Lacki, and S.H. Mackiewicz, *[Glucocorticosteroid induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis].* Przegl Lek, 2000. **57**(2): p. 108-10.
207. Hamalainen, H., et al., *Changes in bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis during a two-year follow-up.* Joint Bone Spine, 2007. **74**(5): p. 482-7.
208. Spector, T., et al., *Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis.* Bmj, 1993. **306**(6877): p. 558.
209. Ferraccioli, G., L. Casatta, and E. Bartoli, *Increase of bone mineral density and anabolic variables in patients with rheumatoid arthritis resistant to methotrexate after cyclosporin A therapy.* J Rheumatol, 1996. **23**(9): p. 1539-42.
210. Kanis, J.A., et al., *FRAX y la evaluacion de la probabilidad de fractura: Introduccion.* Rev metab oseo y Min, 2010. **8**(1): p. 15-18.
211. Kanis, J.A., et al., *FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK.* Osteoporos Int, 2008. **19**(4): p. 385-97.
212. Kanis, J.A., et al., *FRAX and its applications to clinical practice.* Bone, 2009. **44**(5): p. 734-43.
213. Diez Perez, A., *El debate sobre la escala FRAX.* Rev Osteoporos Metab Miner, 2010. **2**(1): p. 5-6.
214. Lopez Garcia-Franco, A., et al., *Actividades preventivas en el climaterio y menopausia. PAPPS Actualizacion 2009.* 2009. p. 39-50.
215. Kanis, J., et al., *European guidance of the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, 2008.* . Osteoporos Int 2008. **19**: p. 399-428.
216. Gorai, I., *[Daily practice using the guidelines for prevention and treatment of osteoporosis. Use of clinical risk factors for osteoporotic fractures in the evaluation of risk of future fracture].* Clin Calcium, 2008. **18**(8): p. 1135-40.
217. Steiger, P., et al., *Morphometric X-ray absorciometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radio-graphy. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* Osteoporos Int, 1994. **4**: p. 238-44.
218. Abizanda, M., *Manejo de la osteoporosis en atención primaria.* 2005, SEMERGEN: AP. p. 56-62.
219. Glüer, C.C., et al., *Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques.* Osteoporos Int 1995. **5**: p. 262-70.
220. Hirano, Y., et al., *The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence.* J Bone Miner Metab, 1999. **17**(2): p. 119-24.
221. Pereira, R.M., et al., *Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 1998. **16**(4): p. 495-501.

222. Gomez Rodriguez, N., *Repercusión socioeconomica de la artritis reumatoide*. An Med Interna, 2003. **20**(3): p. 111-113.
223. Lajas, C., et al., *Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study*. Arthritis Rheum, 2003. **49**(1): p. 64-70.
224. Silva, R.G., M.G. Pippa, and C.A. Zerbin, [*Evaluation of body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis*]. Rev Assoc Med Bras, 2007. **53**(2): p. 135-41.
225. Gomez-Vaquero, C., et al., *Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis*. Joint Bone Spine, 2001. **68**(5): p. 403-9.
226. Guler-Yuksel, M., et al., *Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(11): p. 1508-12.
227. Ballina, J., et al., *Impacto del consumo de AINE en la población general española: Resultados del Estudio EPISER*. Rev Esp Reumatol, 2002. **29**(7): p. 337-342
228. Phillips, K., A. Aliprantis, and J. Coblyn, *Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis*. Drugs Aging, 2006. **23**(10): p. 773-9.
229. Rizzoli, R., et al., *The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis*. Bone, 2008. **42**(2): p. 246-9.
230. Tang, B.M., G.D. Eslick, and C. Nowson, *Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation in prevent fractures and bone loss in people ages 50 years and older: a meta-analysis*. Lancet, 2007. **307**: p. 657-666.
231. Gonzalez-Alvaro, I., et al., *Patterns of disease modifying antirheumatic drug use in a Spanish cohort of patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 2003. **30**(4): p. 697-704.
232. Grijalva, C.G., et al., *Changing patterns of medication use in patients with rheumatoid arthritis in a Medicaid population*. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(7): p. 1061-4.
233. Osiri, M., S. Akkasilpa, and U. Deesomchok, *Initial disease modifying antirheumatic drugs and prednisolone prescriptions for patients with rheumatoid arthritis: a 15-year study*. J Med Assoc Thai, 2000. **83**(3): p. 217-24.
234. Haugeberg, G., et al., *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): p. 522-30.
235. Kroot, E.J., et al., *Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(6): p. 1254-60.
236. Sinigaglia, L., et al., *A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis*. J Rheumatol, 2000. **27**(11): p. 2582-9.
237. Siris, E.S., et al., *The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)*. Osteoporos Int, 2006. **17**(4): p. 565-74.
238. *Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia*. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. 2004. p. 1-136.
239. Gonzalez-Alvaro, I., et al., *Variations in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain*. Medicina Clinica, 2002. **118**(20): p. 771-6.

240. Van Staa, T.P., et al., *Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses*. Rheumatology, 2000. **39**: p. 1383-1389.
241. Bijlsma, J.W., et al., *Glucocorticoids in rheumatoid arthritis effects on erosions and bone*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **966**: p. 82-90.
242. Nicks, K.M., et al., *Bone turnover across the menopause transition The role of gonadal inhibins*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1192**: p. 153-160.
243. Haugeberg, G., et al., *Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(12): p. 1085-9.
244. Esteve-Vives, J., E. Batlle-Gualda, and A. Reig, *Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptacion del HAQ a la Poblacion Espanola*. J Rheumatol, 1993. **20**(12): p. 2116-22.
245. Gonzalez Macias, J., *Osteoporosis primaria: epidemiología y diagnostico*, in *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.*, J.E. S.A., Editor. 2004: Madrid. p. 105-110.
246. Verstraeten, A. and J. Dequeker, *Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids*. Ann Rheum Dis, 1986. **45**(10): p. 852-7.
247. Lems, W.F., et al., *Methods to score vertebral deformities in patients with rheumatoid arthritis*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(2): p. 220-4.
248. Arai, K., et al., *Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study*. J Bone Miner Metab, 2006. **24**(2): p. 118-24.
249. Peel, N.F., et al., *Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1995. **54**(10): p. 801-6.
250. Ghazi, M., et al., *Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids*. Osteoporos Int, 2011.
251. Wijbrandts, C.A., et al., *Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(3): p. 373-6.