

Osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide y factores asociados

Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis and Associated Factors

Araceli Chico Capote^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Estévez del Toro¹ <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Ana Mikal Toala Mora¹ <https://orcid.org/0000-0002-4301-4264>

Rolando Dayan Puente Carmona¹ <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>

Ana Lidia Moreira León¹ <https://orcid.org/0000-0003-0401-6336>

¹Hospital Docente Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: achica1983@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis es frecuente en pacientes con artritis reumatoide e incrementa la morbimortalidad de la enfermedad.

Objetivo: Determinar la frecuencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide y factores asociados.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal en 1330 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, atendidos en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en el período de enero de 2020 hasta agosto de 2022, con una muestra final de 518 pacientes. Se realizó un análisis univariado para detectar variables asociadas con la osteoporosis y uno multivariado para detectar factores predictores de la osteoporosis en el estudio.

Resultados: La osteoporosis se presentó en 188 pacientes (36,3 %). Análisis univariado: se asociaron con la presencia de osteoporosis la edad de los pacientes (más avanzada) ($p = 0,004$) y el tabaquismo ($p = 0,041$). Análisis multivariado: la edad de 61 a 70 años [$p = 0,002$, OR = 1,441 (1,117-6,479)], el color de la piel blanca [$p = 0,025$, OR = 1,222 (1,083-9,877)] y el antecedente de fracturas no traumáticas [$p = 0,021$, OR = 1,442 (1,097-7,881)] se identificaron como factores predictores de osteoporosis.

Conclusiones: La osteoporosis es frecuente en pacientes con artritis reumatoide. En su seguimiento hay variables que deben ser consideradas hacia una posible

modificación en cuanto a la prevención y un diagnóstico oportuno de la osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis; artritis reumatoide; fractura.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is common in patients with rheumatoid arthritis and increases the morbidity and mortality of the disease.

Objective: To determine the frequency of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis and associated factors.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted in 1330 patients diagnosed with rheumatoid arthritis, treated at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital, from January 2020 to August 2022, with a final sample of 518 patients. A univariate analysis was performed to detect variables associated with osteoporosis and a multivariate analysis to detect predictive factors of osteoporosis in the study.

Results: Osteoporosis occurred in 188 patients (36.3%). Univariate analysis: the presence of osteoporosis was associated with the age of the patients (older) ($p = 0.004$) and smoking ($p = 0.041$). Multivariate analysis: age 61 to 70 years [($p = 0.002$, OR = 1.441 (1.117-6.479)], white skin color [($p = 0.025$, OR = 1.222 (1.083-9.877)] and history of non-traumatic fractures [($p = 0.021$, OR = 1.442 (1.097-7.881)] were identified as predictive factors for osteoporosis.

Conclusions: Osteoporosis is common in patients with rheumatoid arthritis. In their follow-up there are variables that should be considered towards a possible modification regarding prevention and timely diagnosis of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis; rheumatoid arthritis; fracture.

Recibido: 25/09/2023

Aceptado: 13/10/2023

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica, más común en adultos con una alta prevalencia en la población general, considerada prototipo de artritis destructiva, que compromete de manera habitual y simétrica la sinovial en múltiples articulaciones y vainas tendinosas, aunque también puede afectar a otros órganos y sistemas corporales.

El estado de inflamación sinovial persistente determina la destrucción del cartílago articular y de las epífisis óseas. Puede desembocar en deformidades articulares, discapacidad funcional y disminución de la esperanza de vida. La membrana sinovial es el órgano diana donde el sistema inmune interfiere con la homeostasis ósea produciendo daño estructural severo con destrucción ósea en sitios de inflamación articular y periarticular. Por lo que en los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias se produce destrucción ósea con erosiones, osteopenia periarticular y/o osteoporosis (OP) generalizada.⁽¹⁾

En la actualidad, se considera a la OP como un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso de la resistencia ósea, que predispone a un mayor riesgo de fractura; la resistencia refleja la integración de la masa ósea y de la calidad del hueso.⁽²⁾

Está establecido que los osteoclastos son los elementos determinantes de los tres tipos de lesiones óseas que acontecen en la AR: las erosiones, la pérdida yuxtaarticular y la pérdida generalizada (OP). Se ha expuesto que la remodelación ósea está sometida a complejos factores reguladores, tanto locales (citocinas y factores de crecimiento entre otros) como sistémicos (hormonas sexuales, vitamina D y paratirina, entre otros), que mantienen un equilibrio entre la destrucción y la formación de tejido.⁽³⁾

Las causas que generan osteoporosis en AR son multifactoriales, entre las que destacan: a) factores epidemiológicos generales como la edad de las pacientes, bajo peso y menopausia; b) factores asociados con la enfermedad como la disminución de la actividad física e incluso la discapacidad producida por esta, la actividad inflamatoria de la AR que se acompaña de incremento de citocinas como IL-6, TNF- α o IL-1 β que pueden propiciar la activación de osteoclastos y por tanto de la resorción ósea; c) ciertos tratamientos que se utilizan con frecuencia en la AR pueden afectar al incrementar la resorción ósea, incluyendo el uso crónico de glucocorticoides (GC) a dosis de 10 mg diarios de prednisona o equivalente; d) el incremento de anticuerpos contra péptido citrulinado y factor reumatoide, factores que en algunos estudios se ha observado tienen relación con la disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis.^(4,5)

La densitometría ósea es una técnica fiable y precisa, que permite cuantificar el estado de la densidad mineral ósea y, por ende, posibilita una aproximación al riesgo de fractura de un paciente determinado. Su práctica constituye el primer paso en la estrategia de prevención de la aparición de una fractura, el evento clínico relevante que se deriva de la existencia de una OP.⁽²⁾

La consecuencia directa de la OP es la fractura ósea, tiene origen multifactorial y al combinarse los factores asociados a fractura, acompañados de los datos arrojados

por la densitometría nos ayudan a aumentar la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y con ello lograr establecer medidas preventivas y tratamiento oportuno.⁽⁶⁾

En nuestro medio existen numerosos pacientes con AR, por lo que sería importante poder reconocer de forma temprana a los que presentan OP, constituyendo la razón principal de nuestra investigación teniendo como objetivo identificar de forma temprana a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar OP y brindar un tratamiento oportuno mejorando su calidad de vida.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en 518 pacientes con edad mayor de 40 años, diagnóstico de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (1987),⁽⁷⁾ con estudio de densitometría ósea, atendidos en la consulta de protocolización del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, durante el período comprendido desde enero del 2020 hasta agosto del 2022. Se excluyeron pacientes con datos incompletos lo que no permitió su interpretación adecuada.

Las variables demográficas: edad, sexo, color de la piel.

Presencia de osteoporosis: T-score: menor a -2.5 o Diagnóstico de osteopenia + fractura.

Características clínicas:

Tiempo de evolución de la enfermedad: descrito en años después del diagnóstico, se clasificó, primeros 10 años, 11 a 20 años, 21 a 30 años, mayor de 30 años.

Índice de masa corporal (IMC): Se calculó: peso en kilogramos dividido por altura en metros al cuadrado, según la Clasificación Internacional del estado Nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes quedaron clasificados en, Bajo peso: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, Normo-peso: (IMC $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), Sobre-peso: (IMC $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$), Obeso: (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Se consideró a los pacientes normo-peso como el grupo control.

Ingesta de alcohol: hábitos tóxico: Sí o No.

Tabaquismo: hábitos tóxicos: Sí o No.

Antecedentes de Fracturas no traumáticas: antecedentes Personales.

Antecedentes Familiares de Fracturas no traumáticas: antecedentes personales familiares.

Áreas Afectadas: área ósea diagnosticada con osteoporosis por medio de una densitometría ósea. cadera, columna, o ambas.

Tratamiento farmacológico: tipo de medicamentos para el tratamiento de la AR, glucocorticoides, antimaláricos, metrotexate, leflunomida, terapia biológica.

Dosis acumulada de GC: según dosis total en mg de corticoides que ha recibido el paciente desde el inicio del tratamiento hasta el momento del estudio.

En cuanto al procesamiento estadístico las variables cualitativas fueron a través de los números absolutos y porcentajes y las variables cuantitativas a través de la media y desviación estándar. Para identificar factores relacionados con la osteoporosis en los pacientes con AR se empleó para las variables cualitativas la prueba de ji al cuadrado y para las cuantitativas la t de *student* para muestras independientes. En todas las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Se realizó, además un análisis multivariado con regresión logística binaria por el método paso a paso.

Para el procesamiento de la información de la dosis acumulada de GC se utilizó la calculadora de GC www.cortiser.ser.es.

El Proyecto de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro. La investigación se realizó de acuerdo a los principios de la ética médica (beneficencia, nunca maleficencia, justicia y autonomía) según los principios de la Declaración de Helsinki.⁽⁸⁾ No se reveló la identidad de los pacientes en ningún foro científico o publicación. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los pacientes.

Resultados

Las características sociodemográficas más frecuentes fueron el grupo de edad de 61 a 70 años (33 %), el sexo femenino (89,2 %) y el color de la piel blanco (55,4 %). Al analizar la distribución de estas variables según el resultado de la densitometría, en el grupo con OP hubo un mayor por ciento de pacientes con edad de 71 a 80 y mayor de 80 años respecto a los otros dos grupos de comparación. El sexo femenino y el color de la piel tuvieron una distribución con pocas diferencias y el análisis no alcanzó significación estadística.

Tabla 1- Distribución de los pacientes según variables socio-demográficas y resultados de la densitometría ósea

Variables socio-demográficas	Densitometría ósea			Total n = 518	p
	Normal n = 179	Osteopenia n = 151	Osteoporosis n = 188		
Edad años					0,004
40 a 50	29 (16,2 %)	20 (13,2 %)	17 (9 %)	64 (12,4 %)	
51 a 60	55 (30,7 %)	56 (37,1 %)	41 (21,8 %)	152 (29,3 %)	
61 a 70	63 (35,2 %)	40 (26,5 %)	68 (36,2 %)	171 (33 %)	
71 a 80	26 (14,5 %)	31 (20,5 %)	47 (25 %)	104 (20,1 %)	
Más de 80	6 (3,4 %)	4 (2,6 %)	15 (8 %)	25 (4,8 %)	
Sexo					0,120
Femenino	153 (85,5 %)	136 (90,1 %)	173 (92 %)	462 (89,2 %)	
Masculino	26 (14,5 %)	15 (9,9 %)	15 (8,8 %)	56 (10,8 %)	
Color de la piel					0,092
Blanca	97 (54,2 %)	91 (60,3 %)	99 (52,7 %)	287 (55,4 %)	
Mestiza	47 (26,3 %)	46 (30,5 %)	61 (32,4 %)	154 (29,7 %)	
Negra	35 (19,6 %)	14 (9,3 %)	28 (14,9 %)	77 (14,9 %)	

Fuente: Historia clínica.

En la población en estudio se observa que la OP estuvo presente en el 27 % y la OP severa en el 9,3 % para una frecuencia total de OP del 36,3 %. La osteopenia estuvo presente en el 29,1 % mientras que la densitometría ósea fue normal en el 34,6 % restante (fig. 1).

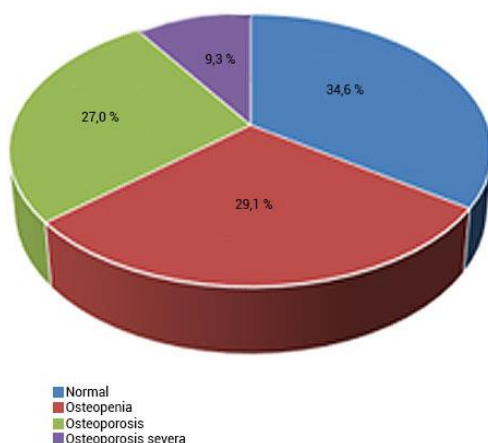


Fig. 1- Frecuencia de OP en la población en estudio.

El 4,4 % de la población eran fumadores, el 1,4 % tenía antecedentes de alcoholismo, mientras que el 14,5 % fueron obesos. No se encontraron diferencias significativas para ninguna de estas variables respecto a los resultados de la densitometría (tabla 2).

Tabla 2- Caracterización de los pacientes con AR

Factores de riesgo	Densitometría ósea			Total n = 518	P
	Normal n = 179	Osteopenia n = 151	Osteoporosis n = 188		
Tabaquismo	6 (3,4 %)	8 (5,3 %)	9 (4,8 %)	23 (4,4 %)	0,041
Alcoholismo	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)	4 (2,1 %)	7 (1,4 %)	0,429
IMC					0,959
Bajo peso	1 (0,6 %)	2 (1,3 %)	2 (1,1 %)	5 (1 %)	
Normo peso	70 (39,3 %)	64 (42,4 %)	73 (38,8 %)	207 (40 %)	
Sobre peso	83 (46,6 %)	63 (41,7 %)	84 (44,7 %)	230 (44,5 %)	
Obeso	24 (13,5 %)	22 (14,6 %)	29 (15,4 %)	75 (14,5 %)	

IMC = Índice de masa corporal.

Fuente: Historia clínica.

El tratamiento que los pacientes recibieron con mayor frecuencia fueron los GC (71 %) seguido por los antimaláricos (69,9 %) y el metotrexate (57,3 %). La frecuencia de empleo de GC y leflunomida fue mayor en el grupo con OP, pero las diferencias no

alcanzaron significación estadística. El resto de las modalidades de tratamiento tuvo una distribución bastante similar y tampoco mostró asociación significativa con los resultados de la densitometría (tabla 3).

Tabla 3- Distribución de los pacientes según el tratamiento recibido y los resultados de la densitometría ósea

Tratamiento	Densitometría ósea			Total n = 518	p
	Normal n = 179	Osteopenia n = 151	Osteoporosis n = 188		
Corticoides	116 (64,8 %)	111 (73,5 %)	141 (75 %)	368 (71 %)	0,072
Antimaláricos	126 (70,4 %)	105 (69,5 %)	131 (69,7 %)	362 (69,9 %)	0,983
Metrotexate	109 (60,9 %)	93 (61,6 %)	95 (50,5 %)	297 (57,3 %)	0,061
Leflunomida	23 (12,8 %)	20 (13,2 %)	33 (17,6 %)	76 (14,7 %)	0,374
Biológicos	21 (11,7 %)	29 (19,2 %)	31 (16,5 %)	81 (15,6 %)	0,163

Fuente: Historia clínica.

El análisis multivariado de las variables que alcanzaron valores de p menores de 0,125 en el análisis univariado. Se observa que de estas variables: la edad, el color de la piel blanca y los antecedentes personales de fractura, mostraron una asociación significativa e independiente con el grado de OP (tabla 4).

Tabla 4- Análisis multivariado de las variables relacionadas con la presencia de OP en pacientes con AR

Variables	p	OR (IC 95 %)
Edad 61 a 70	0,002	1,441 (1,117-6,479)
Color de la piel blanca	0,025	1,222 (1,083-9,877)
Empleo de metrotexate	0,107	3,302 (0,809-31,359)
Empleo de GC	0,217	1,820 (0,837-9,500)
Tabaquismo	0,051	1,033 (0,799-9,859)
APP de fractura	0,021	1,442 (1,097-7,881)

Fuente: Historia clínica.

Discusión

En los últimos 10 años se ha descrito una disminución en la prevalencia de OP y fracturas en pacientes con AR. Es probable que la causa sea una mejoría en las opciones terapéuticas que han permitido a los reumatólogos llevar a más pacientes con AR a la remisión.⁽⁹⁾

La mayor parte de la información proviene de los inhibidores del TNF, cuyo uso se ha asociado con una disminución del número de fracturas y con la mejoría de la DMO en regiones anatómicas vertebrales y no vertebrales.⁽⁹⁾ No obstante, la frecuencia de OP aún continúa elevada en estos pacientes en los que la disponibilidad de inhibidores del TNF es irregular dependiendo del área o región.

En el presente estudio las variables que mostraron asociación en el análisis multivariado con una mayor probabilidad de OP fueron la edad, el color de la piel y el antecedente personal de fracturas.

Hauser y otros⁽¹⁰⁾ en el año 2014 describieron factores asociados a pérdida ósea en AR. Los pacientes fueron mujeres con 81,9 %, con edad promedio de 63,5 años y duración de la enfermedad de 9,6 años. La OP estuvo presente en 29,9 % en columna o en cadera total en comparación con 17,4 % de los controles pareados por edad y sexo. Esta frecuencia es inferior a la encontrada en el presente estudio.

Hu Z y otros⁽¹¹⁾ compararon factores de riesgo de pérdida de masa ósea en pacientes con alguna enfermedad reumática en un estudio transversal con 1,398 pacientes reumáticos de los cuales, el 40 % tenían AR comparados con 302 sujetos sanos. La osteopenia y la OP prevalecieron más en los pacientes varones mayores de 50 años y en las mujeres posmenopáusicas con AR.

Por otro lado, la edad, el sexo femenino, el IMC bajo se asociaron de forma negativa con la pérdida ósea. Estos resultados difieren a los del presente trabajo en cuanto al IMC, que no muestra asociación significativa con la OP.

Kweon S y otros⁽¹²⁾ mediante un estudio retrospectivo, realizado en pacientes surcoreanos, compararon la frecuencia de OP entre pacientes varones con AR y pacientes hombres sanos, pareados por edad. Identificaron los factores de riesgo de OP y baja densidad mineral ósea de columna lumbar y de cadera izquierda encontrando que la frecuencia de OP en columna o en cadera en los pacientes con AR fue mayor que entre los controles (22,4 % frente a 10,5 %, $p = 0,049$). Mediante modelos de regresión logística multivariable, el IMC de 22 kg/m² (OR = 3,43, $p = 0,043$) fue un factor de riesgo independiente de OP en cualquier sitio en pacientes varones con AR. Se demostró que los pacientes varones con AR tenían un riesgo 2,1 veces mayor de OP en comparación con individuos sanos. No obstante, en el presente estudio IMC no mostró relación alguna con la presencia de OP.

Otro de los factores de riesgo analizados en este trabajo que no mostraron asociación significativa con la OP fue el tabaquismo. Al respecto, en 1067 mujeres posmenopáusicas, Trevisan y otros⁽¹³⁾ reportaron que después de dos años de seguimiento, solo las que se mantuvieron fumando empeoraron de manera significativa en la DMO femoral.

Después del ajuste por factores de confusión, la probabilidad de sufrir fracturas vertebrales en la primera evaluación aumentó en un 74 % en las que se mantenían fumando en comparación con las que nunca habían fumado, en especial entre las fumadoras más severas.

La OP inducida por glucocorticoides (OIG) es la causa más común de OP secundaria. El 30 % de todos los pacientes tratados con GC durante al menos 6 meses desarrollarán osteoporosis.⁽¹⁴⁾

La relevancia clínica de OIG se demuestra por el aumento asociado de incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que causa morbilidad e influye de forma negativa en la calidad de vida debido a pérdida ósea más pronunciada en hueso trabecular. Se ha reportado que la pérdida ósea inducida por GC es bifásica, con una fase inicial rápida del 3-5 % en el primer año de tratamiento con GC, seguida de una fase más lenta de pérdida ósea anual del 0,5-1,0 % durante el tratamiento continuo.⁽¹⁵⁾

En el presente estudio, se evidenció un aumento proporcional en la dosis acumulada de GC en pacientes con osteopenia y OP, pero no hubo significación estadística, aunque sí se encontró relación con los APP de fractura.

Las fracturas vertebrales son las fracturas más comunes asociadas con GC; el riesgo de fractura vertebral aumenta dentro de los tres meses posteriores al inicio del tratamiento y alcanza su punto máximo a los 12 meses.⁽¹⁶⁾ El riesgo relativo de fractura vertebral diagnosticada de forma clínica se duplica y el riesgo de fractura de cadera aumenta en un 50 % entre los pacientes que reciben 2,5 a 7,5 mg de prednisona al día.⁽¹⁷⁾

Rexhepi y otros⁽¹⁸⁾ en un estudio retrospectivo, compararon el grado de actividad y uso de metotrexato o sulfasalazina para el control de la enfermedad y no obtuvieron asociación significativa entre el grado de actividad o tipo de fármaco empleado con modificación en la densidad mineral ósea a 1 año de seguimiento, similar también a lo publicado por Buckley y otros⁽¹⁹⁾ con seguimiento medio a 3 años y a lo referido por otros autores,⁽²⁰⁾ lo que coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio.

El efecto de los FAME no biológicos sobre la DMO, estudiado para el metotrexato, sobre la DMO es controvertido. La leflunomida ha sido el único FAME para el que se ha observado un aumento significativo en la DMO de la columna lumbar, sin que se

detecten diferencias significativas a nivel de cuello femoral. En el presente trabajo tampoco se encontró asociación significativa entre estos fármacos y el grado de OP.⁽²¹⁾

En el presente trabajo el empleo de terapia biológica tampoco se asoció con la OP, aunque el diseño del estudio no permite establecer una relación causal entre ambos. Un artículo reciente mostró, en pacientes con AR temprana tratados con certolizumab pegol, que los marcadores de recambio óseo y los inhibidores de la vía Wnt/B-catenina pueden cambiar después inicio de la terapia, con una disminución del telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo 1 (CTXI), un aumento de PINP y la disminución en DKK-1 y esclerostina, ya evidente desde la primera semana del inicio del tratamiento.⁽²²⁾

Los resultados del presente estudio indican que se debe monitorizar con densitometría según lo establecido en las guías clínicas para el diagnóstico de la presencia de OP en los pacientes con AR, sobre todo en aquellos con edad mayor de 60 años, así como recomendar a los pacientes con AR evitar hábitos tóxicos como el tabaquismo y otras medidas generales.

La frecuencia de OP en la población en estudio fue elevada. La edad de los pacientes y el color de piel blanco se asociaron con la presencia de OP. El tabaquismo y el antecedente no traumático de fracturas se asociaron con la presencia de OP. Los medicamentos utilizados no se asociaron con el diagnóstico de OP. Todas estas asociaciones deben ser consideradas con fines de prevención y diagnóstico oportuno de la osteoporosis.

Referencias bibliográficas

1. Ruiz MAL, Carta US, Mera LPR. Complicaciones articulares severas en la artritis reumatoide. Rev Cub de Reumat. 2019;21(S1):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2579355>
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. JAMA. 2021 [acceso 12/07/2021];285:785-95. Disponible en: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572261550582404736>
3. Castañeda S, Garcés-Puentes MV, Bernad Pineda M. Fisiopatología de la osteoporosis en las enfermedades articulares inflamatorias crónicas. Rev de Osteo Metab Min. 2021;13(1):32-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2021000100006>

4. Adami G, Fassio A, Rossini M, Caimmi C, Giollo A, Orsolini G, *et al.* Osteoporosis in rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5867. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20235867>
5. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1041-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215328>.
6. Vizcaíno-Cortés ZG, Enríquez-Luna A, Esparza-Guerrero Y, Farías-Cuevas KP, Reyes-Reyes HA, Ramírez-Villafaña M, *et al.* Artritis reumatoide y riesgo de fracturas osteoporóticas. *El Resid.* 2018 [acceso 12/07/2021];13(1):4-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/residente/2018/rr181.pdf#page=6>
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780310302>.
8. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.3013.281053>
9. Orsolini G, Fassio A, Rossini M, Adami G, Giollo A, Caimmi C, *et al.* Effects of biological and targeted synthetic DMARDs on bone loss in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Research.* 2019;147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104354>
10. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(10):1759-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4170-5>
11. Hu Z, Xu S, Lin H, Ni W, Yang Q, Qi J, *et al.* Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03403-1>
12. Kweon SM, Sohn DH, Park JH, Koh JH, Park EK, Lee HN, *et al.* Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine.* 2018;97(24). DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011122>
13. Trevisan C, Alessi A, Girotti G, Zanforlini BM, Bertocco A, Mazzochin M, *et al.* The Impact of Smoking on Bone Metabolism, Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Densitometry: the Official*

Journal of the International Society for Clinical Densitometry. 2020;23(3):381-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.007>

14. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs*. 2019;79(10):1065-87. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01145-6>.

15. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez MA, *et al*. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy Epidemiology of musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):4-13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0733-9>

16. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2547-56. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800214>

17. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, *et al*. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-37. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40137>

18. Rexhepi S, Rexhepi M, Sahatçiu-Meka V, Mahmutaj V, Boshnjaku S. The Impact of Low-Dose Disease-modifying Anti-rheumatics Drugs (DMARDs) on Bone Mineral Density of Premenopausal Women in Early Rheumatoid Arthritis. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2016;70(2):101-3. DOI: <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.101-103>

19. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 1997 [acceso 12/07/2021];24:1489-94. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/9263140>

20. Kwon OC, Oh JS, Hong S, Lee CK, Yoo B, Kim Y. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 [acceso 12/07/2021];37(5):813-9. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/30767868>

21. Tascioglu F, Oner C, Armagan O. The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2003;23(5):231-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0298-z>

22. Fassio A, Adami G, Gatti D, Orsolini G, Giollo A, Idolazzi L, *et al*. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients with early rheumatoid arthritis results in acute changes of bone modulators. *Int Immunopharmacol*. 2019;67:487-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.050>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Miguel Hernán Estévez del Toro.

Curación de datos: Ana Lidia Moreira León.

Análisis formal: Ana Lidia Moreira León.

Investigación: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Metodología: Ana Mikal Toala Mora.

Administración del proyecto: Araceli Chico Capote.

Software: Ana Lidia Moreira León.

Supervisión: Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro.

Validación: Araceli Chico Capote.

Visualización: Araceli Chico Capote.

Redacción del borrador original: Araceli Chico Capote, Ana Mikal Toala Mora, Miguel Hernán Estévez del Toro, Ana Lidia Moreira León.

Redacción, revisión y edición: Araceli Chico Capote.