



CENTRO INTERNACIONAL DE ESTUDOS
DE DOUTORAMENTO E AVANZADOS
DA USC (CIEDUS)

TESE DE DOUTORAMENTO

Valor de las herramientas clínicas de predicción de osteoporosis en la artritis reumatoide.

**Sensibilidad, especificidad y valores predictivos en pacientes atendidos
en dos servicios de Reumatología según práctica clínica habitual**

Susana María Romero Yuste

**ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN
EPIDEMIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2017





DECLARACIÓN DO AUTOR DA TESE

Valor de las herramientas clínicas de predicción de osteoporosis en la artritis reumatoide.

Sensibilidad, especificidad y valores predictivos en pacientes atendidos en dos servicios de Reumatología según práctica clínica habitual.

Dna. Susana María Romero Yuste

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela a 7 de Decembro do 2017

Asdo. Susana María Romero Yuste





AUTORIZACIÓN DOS DIRECTORES/TITORES DA TESE

Valor das ferramentas clínicas de predición de osteoporose na artrite reumatoide.

Sensibilidade, especificidade e valores predictivos en pacientes atendidos en dous servizos de Reumatoloxía segundo a práctica clínica habitual.

Os Directores:

D. Joan Miquel Nolla Solé, profesor do Departamento de Ciencias Clínicas da Facultade de Medicina e Ciencias da Saúde da Universidade de Barcelona (UB),

D. Juan Jesús Gómez-Reino Carnota, Catedrático de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela e investigador do IDICHUS e

D. Juan Jesús Gestal Otero, Catedrático de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela

INFORMAN:

*Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. **Susana María Romero Yuste**, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.*

En Santiago a 15 de Novembro de 2017.

Asdo. D. J.M Nolla Solé

D. J.J Gómez-Reino Carnota

Asdo. D. J.J. Gestal Otero



A Laura y a Alfredo

A Miqueto





AGRADECIMIENTOS

Realizar esta tesis doctoral era para mi una ilusión y un reto. Me ha enriquecido desde el punto de vista personal y profesional. Por ello quiero mostrar mi agradecimiento a todas las personas que la han hecho posible.

Al profesor Joan Miquel Nolla a quien agradezco profundamente su dedicación, la orientación y el seguimiento, las valiosas enseñanzas recibidas a lo largo de la elaboración, sus sugerencias, sus correcciones y su gran paciencia.

Al profesor Juan Gomez-Reino, de quien tanto he aprendido sobre artritis reumatoide, por haber ejercido, con el interés y la profesionalidad que le caracterizan, las tareas inherentes a la co-Dirección.

Al profesor Juan Gestal por su inestimable ayuda guiándome, aconsejándome, y facilitándome el tránsito a lo largo de este recorrido siempre con amabilidad y generosidad. Contar con su apoyo y su docencia ha sido un auténtico privilegio.

A la Dra Carmen Gómez por la valiosa colaboración prestada en el análisis estadístico de los datos.

Al Dr. Javier Narvárez por las facilidades proporcionadas en el trabajo de campo.

A Miguel por su profesionalidad y la diligencia en la edición.

Quiero agradecer también a otras personas que previamente marcaron mi vida profesional y han dejado huella en mi vida personal:

Al Dr. José Luis Ferreiro por infundirme su amor e ilusión por la Reumatología.

Al Profesor Jerónimo Forteza, entrañable amigo y maestro.

Al Dr. Eduardo Varela, amigo y hermano en la ciencia y en la vida.

A Maria José mi enfermera y amiga por su entrega a nuestros pacientes y porque trabajar con ella ha hecho fácil y especial nuestro día a día.

A la gran familia de la reumatología gallega, compañeras y compañeros de la SOGARE.

A mi profesora de Primaria Carmen por su acogida en aquel frío Febrero en el que yo llegaba de un país tan diferente y porque fue un estímulo para aprender y formarme.

A Tonkola preciosa niña color de noche.

A mis amigos por su comprensión y su aliento.

A mi familia, a los que están y a los que se han ido.

Especialmente a mi padre, ejemplo para mí de capacidad de trabajo y honestidad.

A mi tío José que siempre estuvo ahí.

A mis abuelos porque son el principio de lo que yo recuerdo. A mi abuela materna Carmen, tenaz, luchadora y matriarca, nunca se rendía. A Federico que me enseñó, con su acento andaluz, gramática y ortografía. A Gumersindo inteligente, discreto, sensible y bueno; y a Carmen mi abuela paterna pragmática y tranquila.

Un agradecimiento muy especial a mis hijos que me inspiran y me ayudan a celebrar la vida.

A mis pacientes que son el impulso para seguir adelante con esta apasionante profesión.



*Si puedes llenar el minuto implacable
con sesenta segundos que valgan la pena,
tuya es la Tierra y todo lo que hay en ella,
y –lo que es más–
¡serás un Hombre hijo mío!*

Rudyard Kipling



*La mejor vida no es la más larga,
sino la más rica en buenas acciones.*

Marie Curie



ÍNDICE

SUMMARY	17
RESUMO	19
RESUMEN	21
JUSTIFICACIÓN	23
INTRODUCCION	27
1. Las enfermedades reumáticas.....	27
2. Artritis reumatoide	30
2.1. Concepto.....	30
2.2. Epidemiología	34
2.3. Fisiopatología.....	34
2.4. Manifestaciones clínicas	36
2.4.1. Manifestaciones articulares	36
2.4.2. Manifestaciones extraarticulares	39
2.4.3 Artritis reumatoide preclínica	44
2.5 Exploraciones complementarias	45
2.5.1. Estudios analíticos	45
2.5.1.1. Autoanticuerpos	45
2.5.1.2. Otros parámetros	46
2.5.2. Técnicas de imagen	47
2.5.2.1 Radiografías	47
2.5.2.2. Ecografía	47
2.5.2.3 Resonancia magnética.....	48
2.6. Diagnóstico	48
2.7. Diagnóstico diferencial	49
2.8. Valoración clínica del paciente.....	50
2.9. Unidades de artritis de inicio.....	52
2.10. Pronóstico.....	53
2.11. Tratamiento	54
2.11.1. Planteamiento general	54
2.11.2. Antinflamatorios no esteroideos.....	57
2.11.3. Glucocorticoides	57

2.11.4. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos	57
2.11.5. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos	58
2.11.6. Infiltraciones. Tratamiento quirúrgico	59
2.11.7. Tratamiento de las comorbilidades	59
2.11.8. Opciones terapéuticas futuras	60
2.11.9. Estrategia terapéutica	61
3. Osteoporosis.....	62
3.1. Generalidades	62
3.1.1. El tejido óseo	62
3.1.2 Remodelación ósea	64
3.2. Concepto	71
3.3. Etiopatogenia de la fractura osteoporótica	72
3.3.1 Densidad mineral ósea.....	72
3.3.2. Calidad ósea	77
3.3.3. Geometría del hueso.....	77
3.3.4. Riesgo de caída.....	78
3.3.5. Intensidad del impacto.....	78
3.3.6. Sarcopenia.....	78
3.4 Manifestaciones clínicas	82
3.4.1 Fractura vertebral.....	82
3.4.2. Fractura femoral.....	85
3.4.3. Fractura distal de antebrazo	88
3.5. Exploraciones complementarias	89
3.5.1. Estudios analíticos.....	89
3.5.2. Radiografías.....	90
3.5.3 Densitometría ósea	91
3.5.3.1. Características técnicas	92
3.5.3.2. Interpretación de los resultados	94
3.5.3.3. Indicaciones.....	96
3.5.3.4. Equipos DXA periféricos	98
3.5.4. Tomografía axial computadorizada.....	98
3.5.5. Ultrasonidos	99
3.5.6. Trabecular bone score.....	100
3.5.7. Otras técnicas de imagen.....	100
3.6. Herramientas de predicción de riesgo de osteoporosis y de fractura.....	100
3.7 Tratamiento.....	102
3.7.1. Medidas no farmacológicas	102
3.7.2. Medidas farmacológicas.....	104
4. Osteoporosis en la artritis reumatoide	107
4.1 Etiopatogenia	107
4.2 Magnitud del problema.....	110

4.3. Manejo clínico	115
4.3.1. Evaluación densitométrica	115
4.3.2 Tratamiento	116
HIPÓTESIS	119
1. Principal	119
2. Secundarias.....	119
OBJETIVOS	121
1. Principal	121
2. Secundarios.....	121
PACIENTES Y MÉTODO	123
RESULTADOS.....	131
1. Características demográficas	131
2. Duración de la enfermedad	131
3. Datos analíticos.....	132
4. Actividad de la enfermedad	133
5. Capacidad funcional.	133
6. Tratamiento	134
7. Valores de densidad mineral ósea.....	135
7.1 Columna lumbar	135
7.2 Cuello femoral	135
7.3 Cadera total	135
8. Distribución según categorías diagnósticas de la OMS	136
8.1 Columna lumbar	136
8.2 Cuello femoral	136
8.3 Cadera total	136
8.4 Evaluación intervariable	137
9. Distribución según puntuación Z (Z-score)	137
9.1 Columna lumbar	137
9.2 Cuello femoral	137
9.3. Cadera total	138

9.4 Evaluación intervariable	138
10. Herramientas clínicas de predicción de osteoporosis	138
10.1 Valores obtenidos	138
10.1.1. Criterios de Amsterdam	138
10.1.2. Criterios de Oslo	139
10.1.3. Criterios de Edimburgo	140
10.1.4. Criterios OST	140
10.1.5. Criterios BWC	141
10.2. Cumplimiento de los criterios	141
10.3. Validez y seguridad de los criterios	142
10.3.1. Total serie	142
10.3.1.1. Columna lumbar	142
10.3.1.2. Cuello femoral	143
10.3.1.3. Cadera total	144
10.3.1.4. Evaluación intervariable	145
10.3.2. Distribución por género	147
10.3.2.1. Varones	147
10.3.2.1. Mujeres postmenopáusicas	147
10.3.3. Pacientes en tratamiento glucocorticoideo	148
DISCUSIÓN	149
CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFÍA	175
Índice de Figuras	201
Índice de Tablas	205

SUMMARY

Specific tools have been designed for selecting patients with rheumatoid arthritis who should carry out a densitometry. There is hardly any information about its application in clinical practice and it has not been analysed if they provide differential value regarding the designed tools for regulating the application of a densitometry in the overall population. The universal practice of a densitometric study is not feasible and for years now, it has been repeatedly emphasised the necessity of establishing a selection of candidate patients to the technique application. We analysed the sensitivity, the specific character, the positive predictive value, and the negative predictive value of diverse osteoporosis prediction tools in patients with early rheumatoid arthritis. It is the first time this is considered in patients with early rheumatoid arthritis. Our study included 298 patients. We found that the Edinburgh criteria show adequate sensitivity and appropriate negative predictive value. In addition, it was shown that these criteria applied homogeneously to both genders, male and female, and that they are suitable in patients receiving glucocorticoid treatment.

Keywords

Rheumatoid arthritis, early rheumatoid arthritis, osteoporosis prediction tools, densitometric study, osteoporosis criteria, bone mineral density, risk factors of osteoporosis



RESUMO

No ámbito da artrite reumatoide deseñáronse ferramentas específicas para seleccionar a qué pacientes debíase realizar unha densitometría ósea. Apenas existe información sobre a súa aplicación na práctica asistencial e non se analizou se achegan valor diferencial respecto ás ferramentas deseñadas para regular a realización de densitometría na poboación xeral.

A práctica universal dun estudo densitométrico non é viable e dende hai anos insistiuse na necesidade de establecer unha selección dos pacientes tributarios da realización da técnica.

Neste estudo analizamos a sensibilidade, a especificidade, o valor predictivo positivo e o valor predictivo negativo de diversas ferramentas de predicción de osteoporose en pacientes con artrite reumatoide precoz. Nunca antes analizárase isto en pacientes con artrite reumatoide precoz. Foron incluídos 298 pacientes. Atopamos que os criterios de Edimburgo amosaron adecuada sensibilidade e apropiado valor predictivo negativo. A mais amosaron un comportamento homoxéneo en ambos xéneros, homes e mulleres e son aplicables a pacientes que reciben tratamento glucocorticoideo.

Palabras chave:

Artrite reumatoide, artrite reumatoide precoz, ferramentas de predicción de osteoporose, densitometría, criterios de osteoporose, densidade mineral ósea, factores de risco de osteoporose



RESUMEN

En el ámbito de la artritis reumatoide se diseñaron herramientas específicas para seleccionar a que pacientes se debería hacer una densitometría ósea. Apenas existe información sobre su aplicación en la práctica asistencial y no se ha analizado si aportan valor diferencial respecto a las herramientas diseñadas para regular la realización de una densitometría en la población general.

La práctica universal del estudio densitométrico no es viable y desde hace años se insiste en la necesidad de establecer una selección de los pacientes tributarios a la realización de esta técnica.

En este estudio analizamos la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de diversas herramientas de predicción de osteoporosis en artritis reumatoide precoz. Se incluyeron 298 pacientes. Los criterios de Edimburgo mostraron adecuada sensibilidad y apropiado valor predictivo negativo. Mostraron también un comportamiento homogéneo en ambos géneros, hombres y mujeres y resultaron aplicables a pacientes que recibían tratamiento glucocorticoideo.

Palabras clave:

Artritis reumatoide, artritis reumatoide precoz, herramientas de predicción de osteoporosis, densitometría, criterios de osteoporosis, densidad mineral ósea, factores de riesgo de osteoporosis



JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis, una de las enfermedades más prevalentes, se caracteriza por un deterioro cuantitativo y cualitativo del hueso que propende a la aparición de fracturas. Determina una relevante morbimortalidad y su atención comporta unos elevados costes económicos.

La artritis reumatoide, una de las enfermedades reumáticas más frecuentes, se caracteriza por la inflamación crónica de las articulaciones que puede conducir a la destrucción de las estructuras anatómicas y asocia además manifestaciones sistémicas.

En la última década, y fundamentalmente como consecuencia del advenimiento de las terapias biológicas, se ha conseguido limitar enormemente el potencial lesivo de la artritis reumatoide. En muchos casos, la posibilidad de controlar adecuadamente y de forma precoz la actividad inflamatoria está evitando la aparición de daño estructural.

En los últimos años, en paralelo a los esfuerzos realizados para asegurar el control de la inflamación, se han diseñado estrategias encaminadas a minimizar el impacto de las comorbilidades ligadas a la enfermedad reumatoide, en especial el aumento del riesgo cardiovascular, las infecciones y la osteoporosis.

En la artritis reumatoide concurren diversos factores que favorecen la aparición de osteoporosis secundaria, como la inmovilidad, el tratamiento con glucocorticoides y la propia actividad inflamatoria. Además, juegan también un papel importante factores

intrínsecos, relacionados con el propio individuo, en tanto que es una enfermedad que afecta esencialmente a mujeres, buena parte de ellas en el periodo posmenopáusico.

El control de la actividad inflamatoria de los pacientes con artritis reumatoide, se realiza de forma prácticamente uniforme en todos los servicios de Reumatología del país, atendiendo a las directrices que emanan de las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y de la *European League Against Rheumatism* (EULAR). Por el contrario, la atención a la comorbilidad presenta una gran variabilidad. Esto es especialmente cierto en el abordaje de la osteoporosis, en la que el acceso a la densitometría supone un factor limitante.

La densitometría 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 clínicamente relevante que se deriva de la existencia de una osteoporosis.

Las unidades de densitometría tienen una elevada demanda y buena parte de ellas no están ubicadas en el sector público. La práctica universal de un estudio densitométrico no es viable y desde hace años, se ha venido insistiendo en la necesidad de establecer una selección de pacientes tributarios de la realización de la técnica. En este sentido se han publicado una serie de herramientas clínicas, basadas en puntuaciones (*scores*), que intentan discriminar a los candidatos a ser evaluados.

En el ámbito de la artritis reumatoide se han postulado herramientas específicas para seleccionar a qué pacientes se debería realizar una densitometría, que aúnan factores intrínsecos (edad, género, índice de masa corporal) y factores extrínsecos (actividad y discapacidad entre otros) relacionados con la aparición de osteoporosis. Apenas existe información acerca de su aplicación en práctica asistencial y los pocos datos disponibles hacen referencia a pacientes con artritis reumatoide evolucionada.

Por todo ello, y en aras de aumentar el conocimiento existente, en el presente estudio se ha analizado la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de diversos criterios de realización de densitometría en pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente, controlados en dos servicios de Reumatología españoles atendiendo a los principios de control estricto (*tight control*) y tratamiento por objetivos (*treat to target*).





INTRODUCCION

1. Las enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas constituyen un heterogéneo grupo de entidades que determinan, en mayor o menor medida, dolor e incapacidad funcional y por ende deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud; algunas, además, se asocian a un incremento de la mortalidad y a una disminución de la esperanza de vida. Suponen un elevado impacto socioeconómico, dado que muchas de ellas presentan una prevalencia elevada y un curso crónico.

En Europa, a partir de diversos estudios (1), se ha evidenciado que un 20%-30% de los adultos sufre en algún momento de su vida dolor músculo-esquelético y que las enfermedades reumáticas representan el 10%-20% del total de consultas realizadas a los médicos de atención primaria, así como la principal causa de incapacidad laboral. Además, se conoce que uno de cada cinco pacientes que sigue un tratamiento crónico presenta una enfermedad reumática.

En España, mediante un estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología (estudio EPISER) (2) se ha constatado que el 22,6% de los sujetos mayores de 20 años refiere padecer alguna enfermedad reumática. La frecuencia de los distintos procesos varía con la edad y con el género. En términos globales, la prevalencia de la lumbalgia se ha estimado en un 14,8%, la de la osteoporosis en un 10,5%, la de la artrosis de rodilla en un 10,2%, la de la artrosis de manos en un 6,2%, la de la fibromialgia en un 2,4% y la de la artritis reumatoide en un 0,5%.

En la figura 1, se expone una clasificación operativa, establecida a partir de grupos nosológicos, de las enfermedades reumáticas.

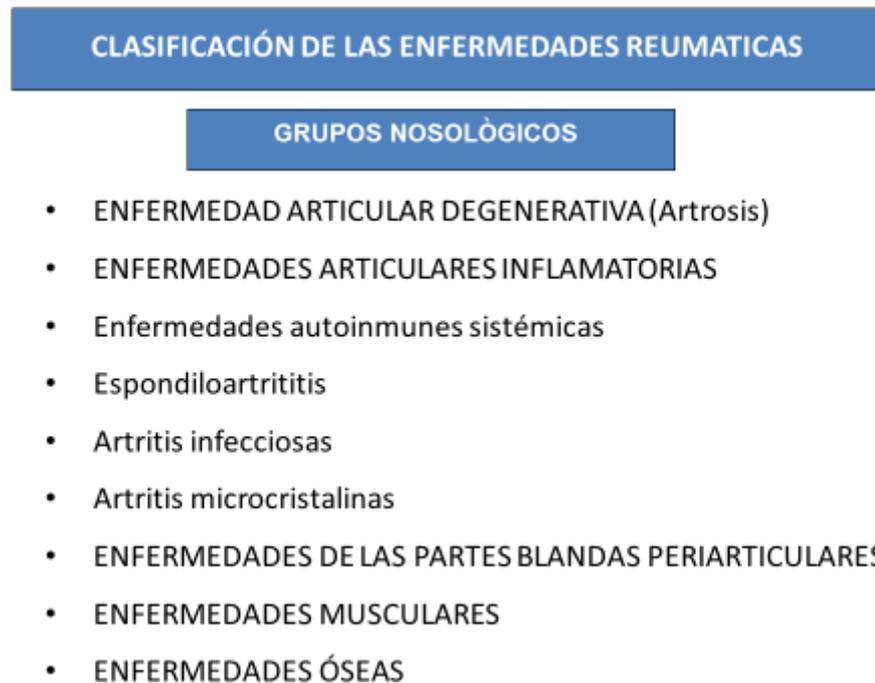


Figura 1. Clasificación nosológica de las enfermedades reumáticas

Ante la sospecha de estar frente a una enfermedad reumática sentar un diagnóstico de certeza resulta imprescindible para poner en marcha una adecuada estrategia terapéutica. En este sentido, resulta especialmente útil identificar cuál es la estructura del aparato locomotor que está causando el problema y con este punto de partida construir un algoritmo diagnóstico (3).

La primera decisión a tomar tiene carácter dicotómico y se fundamenta en establecer si el paciente presenta o no afectación articular. Si se evidencia compromiso de las articulaciones, el siguiente paso consiste en determinar si el proceso es de características mecánicas o inflamatorias

En el síndrome articular artrósico, el dolor es de "función mecánica", es decir aparece al iniciarse el movimiento y cede con el reposo; además, no se evidencia elevación de los

parámetros que analizan la reacción de fase aguda (VSG, PCR). En el síndrome articular inflamatorio, el dolor es de “naturaleza inflamatoria”, es decir, persiste en reposo y, característicamente, los reactantes de fase aguda están elevados. El mecanismo lesivo fundamental en el síndrome articular artrósico radica en la degradación del cartílago mientras que en el síndrome articular inflamatorio, la lesión esencial es la inflamación de la membrana sinovial (sinovitis, artritis).

El número de enfermedades que pueden causar artritis es extenso si bien muchas de ellas son extraordinariamente infrecuentes. Al realizar una aproximación al paciente con artritis (4) suele ser suficiente contemplar cuatro posibilidades: las enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la polimialgia reumática, las espondiloartritis, especialmente la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la artritis reactiva, las artritis infecciosas y las artritis microcristalinas (gota y enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico).

Si no se evidencia compromiso de las articulaciones, hay que diferenciar si la enfermedad es consecuencia de la afección de las partes blandas periarticulares, de los músculos o de los huesos.

Las enfermedades de las partes blandas periarticulares incluyen un grupo amplio de procesos en los que se afectan estructuras que se sitúan en la vecindad de la articulación como los tendones, los ligamentos y las bolsas sinoviales. Suelen manifestarse en forma de síndromes dolorosos loco-regionales y las zonas corporales que se afectan con mayor frecuencia son el hombro, el codo, la cadera y la rodilla.

Buena parte de las enfermedades musculares no son competencia de la Reumatología; cabe considerar en el campo de la misma las miopatías inflamatorias. En el apartado de las enfermedades óseas, se incluyen las metabólicas y las tumorales, así como otros trastornos como la osteonecrosis y el Síndrome de dolor locoregional complejo. En las

enfermedades óseas metabólicas se encuadra la osteoporosis, la osteomalacia y la enfermedad de Paget.

Esta aproximación al diagnóstico del paciente con enfermedad reumática basada en la estructura afecta, pragmática y útil en la práctica asistencial, no incluye una de las entidades tradicionalmente asignadas a la reumatología, la fibromialgia (4), un trastorno de sensibilización central en la que se produce una alteración en la modulación del dolor y en la que no se evidencian lesiones en las estructuras que conforman el aparato locomotor. Esta circunstancia debe tenerse en cuenta y necesariamente contemplar esta enfermedad de alta prevalencia en todo paciente que consulta por dolor musculoesquelético generalizado (5).

2. Artritis reumatoide

2.1. Concepto.

La artritis reumatoide (6), la enfermedad reumática de naturaleza inflamatoria más prevalente, es una entidad que compromete, de forma habitualmente simétrica, a las articulaciones sinoviales, aunque también puede interesar 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. Si bien la capacidad lesiva articular es incuestionable, la evolución de la enfermedad es variable y su espectro clínico notablemente amplio.

Nosológicamente la artritis reumatoide se encuadra dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas (figura 2).

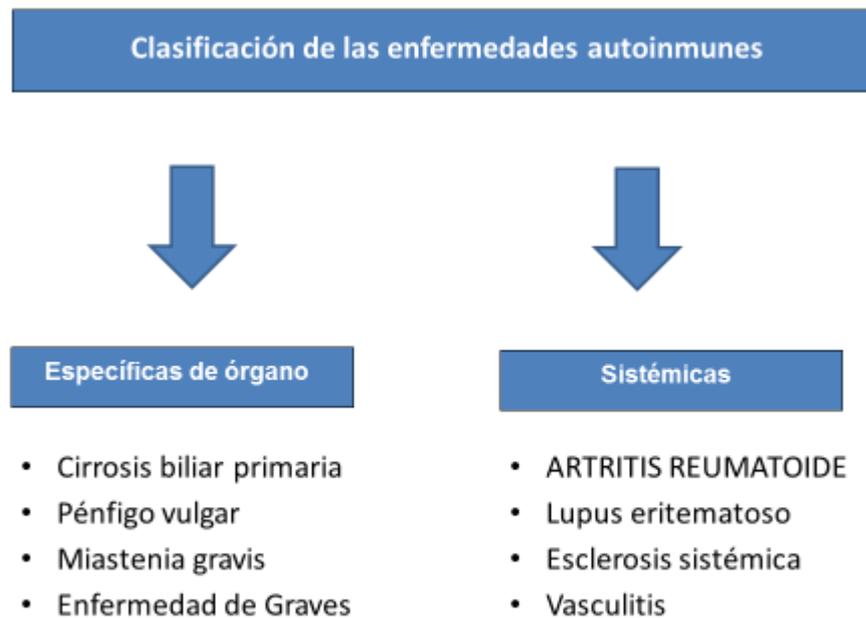


Figura 2. Clasificación de las enfermedades autoinmunes

La autoinmunidad se define como la pérdida o ineficacia de los mecanismos naturales de la tolerancia, de forma que se produce una respuesta inmunitaria frente a antígenos propios (7). En personas susceptibles genéticamente y ante determinados factores ambientales, esta reacción puede ser mantenida y descontrolada, provocando daño tisular y dando lugar a una enfermedad autoinmune.

Las enfermedades autoinmunes (7,8) se clasifican en dos grandes grupos: las específicas de órgano y las sistémicas. Las enfermedades autoinmunes organoespecíficas se producen como consecuencia de una pérdida de tolerancia a un número reducido de autoantígenos de un órgano concreto, sin que se produzca ninguna alteración sustancial en el control del sistema inmune en su conjunto. Por el contrario, las enfermedades autoinmunes sistémicas aparecen cuando se produce un defecto global del sistema inmune; están mediadas por autoanticuerpos que no tienen como diana ningún órgano en particular, pudiendo afectar a varios de ellos

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, también denominadas conectivopatías o enfermedades difusas del tejido conectivo, constituyen un grupo de entidades, heterogéneas en cuanto a su expresión clínica (figura 3), que se caracterizan por la presencia de una respuesta inmunitaria anómala que lesiona los órganos y tejidos corporales (9).

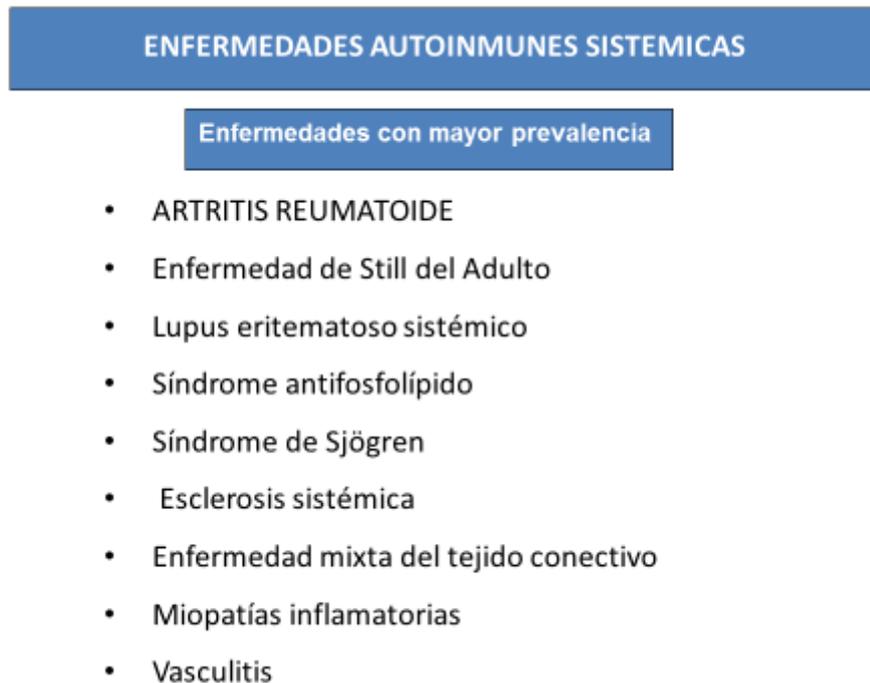


Figura 3. Enfermedades autoinmunes sistémicas más prevalentes

Dentro de las enfermedades autoinmunes, la artritis reumatoide es la que presenta una mayor prevalencia.

Más allá de su heterogeneidad clínica, las enfermedades autoinmunes sistémicas presentan una serie de características comunes a todas ellas, en relación a la propia enfermedad y a los tratamientos que deben instaurarse para lograr su control. Se exponen en la figura 4.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS

Características comunes

- Afección de múltiples órganos y sistemas corporales.
- Predominio franco de mujeres sobre varones.
- Existencia de un estado de inflamación mantenida.
- Necesidad de recurrir a los glucocorticoides y a fármacos inmunosupresores.
- Limitación funcional.

Figura 4. Características comunes de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Cabe considerar que buena parte de la morbimortalidad relacionada con estas entidades no es consecuencia del compromiso orgánico relacionado directamente la enfermedad de base, sino que se debe a trastornos adicionales aparecidos de forma secundaria (10). Estos trastornos, englobados en el término “comorbilidad”, tienen un elevado impacto en práctica asistencial (11).

La enfermedad cardiovascular, las infecciones y las neoplasias constituyen los procesos comórbidos más relevantes en los pacientes con artritis reumatoide (12-15). La osteoporosis, que se expresa esencialmente en forma de fractura vertebral y femoral, tiene un notable impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud (16).

Los procesos comórbidos en los pacientes con artritis reumatoide pueden estar relacionados. Así, recientemente, se ha descrito que los pacientes con fracturas por fragilidad presentan un superior riesgo de presentar eventos cardiovasculares (17)

2.2. Epidemiología

La artritis reumatoide tiene una distribución universal y su prevalencia oscila entre el 0,3% y el 1,2%. En España, como se ha expuesto, se ha cifrado en el 0,5% (1).

La enfermedad presenta un predominio femenino (3: 1). Puede aparecer a cualquier edad pero, esencialmente, se presenta entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. Su incidencia anual se ha estimado en 25 casos por 100.000 habitantes (18).

2.3. Fisiopatología

El mecanismo patogénico que caracteriza a la artritis reumatoide, es el propio de todas las enfermedades autoinmunes sistémicas. Existe una activación anómala de procesos normalmente implicados en las respuestas inmune e inflamatoria de naturaleza defensiva. (6, 18-20).

De forma tradicional se acepta que sobre una base genética actuarían uno o varios agentes ambientales, infecciosos o tóxicos, que desencadenarían una reacción inflamatoria que se perpetuarían por mecanismos autoinmunitarios.

Entre los agentes infecciosos (21-23) que se han relacionado con la artritis reumatoide, cabe considerar, los retrovirus, el parvovirus B19, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*) y las micobacterias. Entre los tóxicos se ha invocado especialmente al tabaquismo (24,25)

Se han identificado un gran número de genes (26) cuyas variantes se han asociado a la susceptibilidad de padecer la enfermedad o a una mayor gravedad de la misma. Los factores genéticos más conocidos son determinados alelos del gen del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-DRB1, esencialmente DR4 y DR1. Ambas variantes alélicas comparten la secuencia de aminoácidos glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina

(QKRAA) en el dominio implicado en su función de presentación de antígenos al receptor del linfocito T. Esta secuencia común a los diferentes alelos de DRB1 asociados a la artritis reumatoide se ha denominado “epítipo compartido” y probablemente constituye la influencia genética más importante en la susceptibilidad a padecer la enfermedad (27) No obstante, los agentes del complejo mayor de histocompatibilidad posiblemente representan sólo una parte de la contribución genética, puesto que existen otros localizados fuera de él que también influyen, por ejemplo los que codifican el subtipo 22 de la proteína tirosín-fosfatasa (PTPN22) (28) y la peptidil arginina desaminasa de tipo IV (PADI4) (29).

Como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, es posible que la microbiota juegue un papel en la etiopatogenia de la enfermedad (30).

En la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide se constata una respuesta de autoanticuerpos que reconocen determinados autoantígenos (31,32). La generación inapropiada de células B autorreactivas parece ser la alteración del sistema inmune más evidente en estos enfermos. Los autoanticuerpos más relevantes son el denominado factor reumatoide, un autoanticuerpo que reconoce como autoantígeno la región constante (Fc) de la IgG, y los anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP, ACPA por su acrónimo en inglés), que reconocen diferentes proteínas citrulinadas. Estas 2 respuestas son bastante específicas y se postula que la formación de inmunocomplejos, y la activación local de factores del complemento y de células efectoras, a través de receptores celulares de inmunoglobulinas o de receptores de factores del complemento, constituyen un mecanismo central en la patogenia de la inflamación crónica de la membrana sinovial. La activación de estos receptores en macrófagos induciría la producción de citocinas y otros mediadores.

Más recientemente, se han indentificado otros autoanticuerpos como los que se dirigen frente a las proteínas carbamiladas (33)

Sin embargo, en un 20% de los pacientes con artritis reumatoide no se detectan estos dos autoanticuerpos (“artritis reumatoide seronegativa”) (34). En este sentido, la implicación de una respuesta T anormal, es también plausible. Hay varios tipos de respuestas T, implicadas en diferentes formas de inflamación, principalmente Th1, Th2 y Th17 (35)

El infiltrado inflamatorio de la membrana sinovial está constituido por linfocitos T, linfocitos B, fibroblastos, mastocitos y células del estroma mesenquimatoso. Las citocinas (36-38) secretadas por los linfocitos T y los macrófagos, juegan un rol fundamental en la respuesta inflamatoria. Cabe destacar el papel que ejerce el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleucinas 1 (IL-1), así como la interleucina 6 (IL-6) producida por los fibroblastos. Las citocinas estimulan a las células sinoviales para formar colagenasas y otras proteasas, a los condrocitos para formar enzimas proteolíticas y a los osteoclastos, que se acumulan en las zonas de resorción ósea y provocan erosiones.

El desarrollo de los osteoclastos depende de la diferenciación en la membrana sinovial de sus precursores mononucleares, presumiblemente reclutados desde la circulación. En esta diferenciación (39,40) es crítica la activación de un receptor presente en los precursores osteoclásticos, denominado RANK, mediante la unión de su ligando RANKL presente en la membrana, tanto de linfocitos T activados como de fibroblastos sinoviales.

2.4. Manifestaciones clínicas

A la hora de realizar una aproximación a las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide, cabe distinguir entre las articulares y las extrarticulares.

2.4.1. Manifestaciones articulares

En la figura 6 se expone el patrón de inicio habitual de la artritis reumatoide. Las primeras manifestaciones clínicas, en la gran mayoría de las ocasiones, son articulares.

La enfermedad se presenta como una poliartritis de inicio insidioso que compromete fundamentalmente las pequeñas articulaciones de forma simétrica. Con relativa frecuencia aparecen manifestaciones constitucionales, como astenia, anorexia, febrícula, pérdida ponderal o depresión. La rigidez articular, especialmente matutina, está presente en la práctica totalidad de los casos.



Figura 5. Manifestaciones clínicas habituales al inicio de la artritis reumatoide

Con mucha menos frecuencia se constatan otros patrones clínicos de inicio. Así, la enfermedad puede presentarse como una monoartritis o una oligoartritis persistente o adoptar un patrón rizomiélico con compromiso acentuado de la cintura escapular y de la cintura pelviana. Es posible también un inicio en forma de reumatismo palindrómico (41), una forma de artritis intermitente que se caracteriza (42) por la presencia de episodios agudos de artritis, de inicio súbito, por lo general monoarticulares, que en ocasiones se acompañan de eritema periarticular y que, característicamente, tienen una corta duración (48 – 72 horas). Pueden afectar cualquier articulación, aunque el proceso es más frecuente en pequeñas articulaciones de las manos, en muñecas y en rodillas. Las crisis son recurrentes, con periodos intrecríticos de duración variable.

En raras ocasiones, una manifestación extrarticular, constituye la primera evidencia clínica de la existencia de una artritis reumatoide.

AR. Manifestaciones articulares

Patrones atípicos de inicio

- Monoartritis
- Oligoartritis
- Patrón rizomiélico
- Inicio extrarticular
- Nódulos reumatoides
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Pleuritis /pericarditis
- Vasculitis
- Reumatismo palindrómico

Figura 6. Manifestaciones clínicas inhabituales al inicio de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide del paciente de edad avanzada presenta unas marcadas características diferenciales. El inicio es más agudo y las manifestaciones constitucionales son mucho más acusadas. Característicamente se evidencia compromiso de la cintura escapular y pelviana, determinando un cuadro clínico prácticamente indistinguible del de la polimialgia reumática (43). No existe predominio de género, la prevalencia del factor reumatoide es inferior y la evolución clínica es más benigna, con menor tendencia a la aparición de daño estructural. En la figura 7 se exponen las características clínicas que presenta la artritis reumatoide en los pacientes de edad avanzada.

AR. Manifestaciones articulares

AR del anciano

- Rigidez y dolor en cintura escapular y pelviana (compromiso de hombros y de caderas)
- Comienzo más agudo
- Cuadro prácticamente indistinguible de la polimialgia reumática.
- No predominio femenino
- Menor frecuencia de nódulos subcutáneos y de factor reumatoide
- Curso clínico más benigno (mucha menor tendencia a la destrucción articular)

Figura 7. Manifestaciones clínicas del paciente de edad avanzada con artritis reumatoide

La enfermedad tiene un gran potencial lesivo. En fases avanzadas, si el tratamiento no consigue detener la evolución de la artritis, aparecen deformidades como consecuencia de la destrucción del cartílago y de las epífisis, de las alteraciones ligamentosas y tendinosas y de las subluxaciones y contracturas articulares. Así pueden constatarse desviación cubital de los dedos, dedos en “cuello de cisne” y en “ojal”, “pulgar en Z” y actitudes en flexión de las articulaciones.

2.4.2. Manifestaciones extraarticulares

Las manifestaciones extrarticulares tienen gran protagonismo en el cuadro clínico de la artritis reumatoide. La prevalencia (44, 45) oscila entre un 35% - 40%.

En la figura 8 se exponen los factores (46 – 48) que se han asociado a la presencia de manifestaciones extrarticulares en los pacientes afectados de esta enfermedad.

Factores asociados a las manifestaciones extrarticulares

- Género masculino
- Base genética (HLA DRB1*04, PTPN2)
- Factores ambientales (tabaquismo)
- Marcada actividad al inicio de la enfermedad (VSG, PCR, DAS28)
- Acentuada incapacidad funcional al inicio de la enfermedad
- Daño estructural
- FR +
- Anti-PCC +
- ANA +
- Presencia de nódulos reumatoides

Figura 8. Factores asociados a las manifestaciones extrarticulares en los pacientes con artritis reumatoide.

En las figuras 9 a 15 se detallan las manifestaciones extrarticulares de la artritis reumatoide, distribuidas en virtud de la afectación de los distintos órganos y sistemas corporales (49-55).

Cabe considerar que las manifestaciones nefrológicas debidas a la propia enfermedad son raras, si bien se han descrito casos de glomerulonefritis mesangial y de vasculitis. El riñón constituye el órgano diana más frecuente en casos de amiloidosis, una complicación tardía y en la actualidad rara de la artritis reumatoide que aparece como consecuencia del depósito extracelular de material proteico formado a partir de la proteína amiloide AA. Clínicamente suele expresarse en forma de proteinuria que puede alcanzar el rango nefrótico.

AR. Manifestaciones extrarticulares (I)

Nódulos reumatoides

- Aparecen en el 25%-30% de los pacientes con AR y se desarrollan en áreas de presión.
- Pueden ser únicos o múltiples.
- Tamaño variable.
- Inicialmente son fijos, aunque suelen tornarse móviles.
- Suelen ser persistentes, si bien pueden desaparecer.

Figura 9. Características de los nódulos reumatoides.

AR. Manifestaciones extrarticulares (II)

Vasculitis

- Suele aparecer en pacientes de larga evolución.
- Complicación infrecuente (1% - 3%)
- Histológicamente se expresan como vasculitis necrotizante (mayor gravedad potencial) o como vasculitis leucocitoclástica (afección habitualmente leve)
- Gran polimorfismo clínico.
- Afección preferente de dedos (ISQUEMIA DIGITAL), piel, sistema nervioso, aparato digestivo (necrosis mesentérica), ojos y riñón.

Figura 10. Características de la vasculitis asociada a la artritis reumatoide

AR. Manifestaciones extrarticulares (III)

Patología ocular

- **Queratoconjuntivitis seca** (Síndrome de Sjögren) (25%)
- **Otras manifestaciones**
 - Epiescleritis
 - Escleritis (escleromalacia perforante)
 - Úlceras corneales
 - Vasculitis retiniana
 - Edema macular

Figura 11. Manifestaciones oculares asociadas a la artritis reumatoide

AR. Manifestaciones extrarticulares (IV)

Patología pleuropulmonar

- Manifestación frecuente. Con mayor o menor relevancia clínica pueden estar presentes hasta en un 40% de los pacientes.
- Las más habituales son la enfermedad intersticial pulmonar (neumonitis intersticial) y el derrame pleural.
- Con menor frecuencia puede constatarse la presencia de nódulos reumatoides (localizados en la periferia de los campos pulmonares) o de bronquiolitis obliterante.

Figura 12. Patología torácica asociada a la artritis reumatoide

AR. Manifestaciones extrarticulares (V)

Patología cardíaca

- Se constata pericarditis hasta en un 50% de los pacientes, aunque suele ser asintomática. Excepcionalmente puede evolucionar a pericarditis constrictiva o inducir taponamiento pericárdico.
- Muy raramente puede observarse: endocarditis (insuficiencia mitral o aórtica), miocarditis (que puede causar insuficiencia cardíaca), arteritis coronaria (cardiopatía isquémica) o nódulos reumatoides (trastornos de la conducción).

Figura 13. Patología cardíaca asociada a la artritis reumatoide

AR. Manifestaciones extrarticulares (VI)

Patología neurológica

- Con frecuencia se observan manifestaciones de neuropatía compresiva, fundamentalmente un síndrome del tunel carpiano (nervio mediano); más raramente se observa un síndrome del tunel tarsiano (nervio cubital posterior) o un atrapamiento del nervio cubital.
- En casos de vasculitis puede observarse polineuritis o mononeuritis múltiple. La afección vasculítica del SNC es excepcional.
- En casos muy avanzados, se puede observar compresión medular y/o bulbar por subluxación atlóidoaxoidea.

Figura 14. Patología neurológica asociada a la artritis reumatoide

AR. Manifestaciones extrarticulares (VII)

Patología hematológica

- **Anemia**
 - De proceso crónico (normocrómica normocítica)
 - Ferropénica (hipocroma microcítica)
- Síndrome de FELTY (AR + esplenomegalia + neutropenia)
- Mayor riesgo de LINFOMA
- Alteración de la función leucocitaria

Figura 15. Patología hematológica asociada a la artritis reumatoide

2.4.3 Artritis reumatoide preclínica

El término “artritis reumatoide preclínica” (pre-artritis reumatoide) se utiliza para designar aquellos eventos, que acaecen en el curso de la enfermedad, antes de que la artritis sea clínicamente evidente (56,57). Es un estadio caracterizado por la presencia de anomalías en la respuesta inmune en la que no existen manifestaciones relacionadas con el daño tisular autoinmune.

Con el fin de armonizar la terminología y de evitar confusiones, EULAR ha descrito 6 fases en relación al inicio de la enfermedad reumatoide(58) . Son las siguientes:

- Fase A: presencia de factores genéticos de riesgo de desarrollo de artritis reumatoide.
- Fase B: presencia de factores ambientales de riesgo de desarrollo de artritis reumatoide.
- Fase C: autoinmunidad sistémica relacionada con la artritis reumatoide
- Fase D: síntomas sin evidencia de artritis

- Fase E: artritis indiferenciada
- Fase F: artritis reumatoide establecida

EULAR también ha definido qué tipo de artralgia de los pacientes en fase D deben ser consideradas sospechosas de progresar a artritis reumatoide(59) . En estos pacientes, las técnicas de imagen, ultrasonidos (60), resonancia magnética (61) e incluso la tomografía por emisión de positrones (62) juegan un papel relevante en la confirmación diagnóstica de la existencia de artritis.

La constatación de la existencia de un continuum entre la presencia inicial de factores de riesgo y la aparición de manifestaciones clínicas resulta especialmente interesante, ya que abre la posibilidad de intervenir farmacológicamente en fases más iniciales que las actuales.

2.5 Exploraciones complementarias

Se engloban en este epígrafe los estudios analíticos y las técnicas de imagen

2.5.1. Estudios analíticos

2.5.1.1. Autoanticuerpos

En práctica clínica (3) se utiliza la detección del factor reumatoide y de los anticuerpos antipéptidos citrulinados cítricos.

a) Factor reumatoide.

Se trata, como se ha comentado, de un anticuerpo dirigido contra el fragmento Fc de la IgG. Habitualmente son anticuerpos de clase IgM, aunque pueden detectarse isotipos IgG e IgA. Son característicos de la artritis reumatoide, se observan en un 70%-80% de los pacientes, pero no son patognomónicos. Con menor frecuencia se observan en pacientes

afectos de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico, en pacientes afectos de infecciones, neoplasias o enfermedades hepáticas y pulmonares e incluso en individuos sanos (su prevalencia aumenta con la edad).

b) Anticuerpos antipéptidos citrulinados cítricos.

Son anticuerpos frente a las proteínas citrulinadas, denominadas así porque contienen citrulina, aminoácido sintetizado a partir de la arginina, mediante la acción de la peptidil arginina desaminasa (PAD). Se observan en el 60%-70% de los pacientes con artritis reumatoide y son muy específicos (91%-98%). Su detección es especialmente útil para establecer un diagnóstico de certeza de artritis reumatoide en los pacientes con poliartritis de inicio reciente.

La presencia o la ausencia de factor reumatoide y de anticuerpos antipéptidos citrulinados cítricos, define la existencia de una artritis reumatoide seropositiva o seronegativa. Esta distinción tiene especial sentido desde un punto de vista clínico, dado que las artritis reumatoides seropositivas, especialmente si se evidencia la presencia de anticuerpos antipéptidos citrulinados cítricos, tienen un curso más agresivo (63,64), con superior tendencia a la aparición de daño estructural y con una mayor frecuencia de manifestaciones extrarticulares. Asimismo, la presencia de estos autoanticuerpos puede modular la respuesta a los fármacos biológicos frente a la artritis reumatoide (65).

2.5.1.2. Otros parámetros

Los reactantes de fase aguda, VSG y PCR, están por lo general aumentados cuando la enfermedad está en fase activa. Asimismo, en paralelo a la actividad de la artritis reumatoide suele objetivarse anemia, habitualmente normocrómica normocítica y, en menor medida, trombocitosis. Los anticuerpos antinucleares son positivos, a títulos bajos, en un 20% de los casos. El líquido sinovial presenta características inflamatorias (tipo II).

2.5.2. Técnicas de imagen

Las pruebas de imagen (66-69) que se utilizan en práctica clínica son la radiografía, la ecografía y, en mucha menor medida, la resonancia magnética. Otras técnicas como la gammagrafía, la tomografía computadorizada y la tomografía por emisión de positrones apenas tienen papel, en la actualidad, en la valoración del paciente con artritis reumatoide.

2.5.2.1 Radiografías

Constituyen un elemento diagnóstico de gran ayuda siempre que la información que aporte se valore en su justa medida. Cuando sea posible se realizarán proyecciones de frente y perfil. Asimismo deben realizarse un estudio bilateral en las articulaciones simétricas.

En las fases iniciales de la artritis reumatoide, la expresividad radiológica es mínima. La existencia de inflamación y derrame articulares se manifiesta en un aumento del tamaño y de la densidad de las partes blandas periarticulares. Si la artritis persiste aparece osteopenia en las epífisis y, con posterioridad, se evidencia daño estructural en forma de erosiones, geodas, disminución del espacio articular y subluxaciones.

Las erosiones son más evidentes en las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies y se detectan hasta en un 70% de los pacientes en los 2- 3 primeros años de enfermedad, en los casos en que ésta no se ha controlado. Constituyen la manifestación más característica de la artritis reumatoide.

2.5.2.2. Ecografía

Presenta la ventaja adicional de no comportar radiación ionizante. Presenta una sensibilidad superior a la de la radiografía en la detección de erosiones. Con la utilización de sondas de alta resolución potenciadas con *Doppler*, posibilita la cuantificación del grado de sinovitis y la detección del derrame articular. Es especialmente útil en la

valoración de los pacientes en los que la exploración física no permite asegurar la presencia de inflamación articular. Asimismo, tiene gran valor como técnica guía para la realización de infiltraciones en articulaciones de difícil acceso.

2.5.2.3 Resonancia magnética

Es una técnica muy sensible para evaluar de forma precoz la sinovitis, el edema óseo (predictor de futuras erosiones) y las erosiones. Su empleo clínico está limitado por el coste y por la alta demanda en el diagnóstico de otras patologías.

2.6. Diagnóstico

Establecer un diagnóstico de certeza de la artritis reumatoide en el periodo de estado de la enfermedad es relativamente fácil. Por el contrario, realizarlo en las fases iniciales constituye, en ocasiones, un reto. Un grupo de expertos de la ACR y del EULAR consensuaron en el año 2010 (70) los nuevos criterios de clasificación de la enfermedad. Se aplican a pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente que presenten al menos una articulación con sinovitis clínica definida y en los que se haya descartado otra enfermedad que justifique la artritis.

El algoritmo (figura 16) se basa en la puntuación de cuatro dominios (A+B+C+D). Se necesita alcanzar una puntuación igual o superior a 6 para clasificar a un paciente como afecto de artritis reumatoide. Los puntos pueden alcanzarse a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Se consideran articulaciones grandes los hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos. Se consideran articulaciones pequeñas las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsfalángicas (excepto la primera), interfalángicas del pulgar y muñecas.

Deben clasificarse también como artritis reumatoide los pacientes con enfermedad erosiva, tanto si presentan actividad como si no, dado que se asume que previamente en el curso de su evolución clínica han cumplido los criterios

Criterios de clasificación de la AR (ACR –EULAR 2010)

- **Artritis**
 - De 2-10 articulaciones grandes (1 punto)
 - De 1-3 articulaciones pequeñas (2 puntos)
 - De 4-10 articulaciones pequeñas (3 puntos)
 - De > 10 articulaciones (como mínimo 1 pequeña) (4 puntos)
- **Serología**
 - FR o ACPA débilmente positivos (2 puntos)
 - FR o ACPA intensamente positivos (3 puntos)
- **Reacción de fase aguda**
 - PCR o VSG elevadas (1 punto)
- **Duración de los síntomas**
 - Superior a 6 semanas (1 punto)

Figura 16. Criterios de clasificación ACR-EULAR (2010) de artritis reumatoide

2.7. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es amplio. Debe establecerse, fundamentalmente, con las entidades que se reflejan en la figura 17. En esencia, con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente con el lupus eritematoso sistémico y, en el paciente de edad avanzada, con la polimialgia reumática.

AR. Diagnóstico diferencial

- Lupus eritematoso sistémico
- Polimialgia reumática (en pacientes de edad avanzada)
- Sd. de Sjögren
- Espondiloartropatías
- Artropatías microcristalinas
- Artritis víricas (fundamentalmente parvovirus B19)
- Artritis paraneoplásica
- Policondritis recidivante
- Vasculitis

Figura 17. Entidades que deben contemplarse en el diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide

2.8. Valoración clínica del paciente

En los últimos años, en paralelo al desarrollo farmacológico, se ha producido un cambio notable en el paradigma del modelo de atención a los pacientes. En la actualidad se asume sin reservas que la respuesta al tratamiento instaurado necesariamente debe medirse. Han surgido así las denominadas medidas de desenlace (“outcomes” en terminología anglosajona), un conjunto de variables que en cada enfermedad reumática reflejan la situación subyacente y permiten valorar de forma objetiva los resultados del tratamiento prescrito (71,72).

Al disponerse de medidas de desenlace es posible predefinir un objetivo terapéutico (remisión o baja actividad de la enfermedad). El clínico en cada contacto con el paciente evalúa la situación y si no se ha alcanzado el objetivo establecido, realiza de forma sistemática ajustes o cambios en el tratamiento. Esta forma de actuar, denominada tratamiento por objetivos (“treat to target” en terminología anglosajona) (73-75), está

alcanzando gran predicamento en la práctica reumatológica. Habitualmente, la consecución del objetivo terapéutico obliga a contactar frecuentemente con el paciente para evaluar los logros alcanzados. Esta estrategia de control estricto (“tight control” en terminología anglosajona) (73) tiene especial interés en las fases iniciales de las enfermedades.

En el seguimiento de los pacientes debe valorarse la actividad de la enfermedad, el grado de discapacidad funcional y el daño radiológico.

La actividad de la enfermedad se evalúa mediante índices compuestos que combinan signos, síntomas y datos analíticos. El más utilizado en práctica clínica es el denominado DAS28 (*Disease Activity Score*). En la figura 18 se exponen los parámetros que lo configuran. El recuento articular se basa en 28 articulaciones preestablecidas, que se asume que representan a la totalidad de las articulaciones corporales. En virtud de su valor se establecen los puntos de corte que marcan la existencia de remisión, actividad baja, actividad media y actividad alta.

Disease Activity Score (DAS28)

$$\bullet \text{DAS} = 0.54 \bullet \sqrt{(\text{NAD})} + 0.065 \bullet (\text{NAT}) + 0.33 \bullet \text{Ln}(\text{VSG}) + 0.0072 \bullet \text{EGS}$$

NAD = número de articulaciones dolorosas

NAT = número de articulaciones tumefactas

VSG = velocidad de sedimentación globular

EGS = percepción del estado de salud por parte del enfermo (mediante escala analógica visual).

Remisión: DAS < 2,6

Actividad baja: DAS 2,6 – 3,2

Actividad moderada: DAS > 3,2 – 5,1

Actividad alta: DAS > 5,1

Figura 19. Configuración del índice de actividad DAS28 y expresión de los puntos de corte que establecen los distintos grados de actividad de la enfermedad.

Otros índices que valoran la actividad de la enfermedad son el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) y el CDAI (*Clinical Disease Activity Index*).

El grado de discapacidad funcional se evalúa habitualmente mediante el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) (76). Se trata de un cuestionario autoaplicable en el que el paciente contesta a preguntas relacionadas con la actividad diaria. La puntuación final oscila entre 0 (sin discapacidad) y 3 (máxima discapacidad). Clásicamente, la discapacidad se había venido evaluando mediante la clasificación de Steinbrocker (77), en la que es el médico el que establece el grado de funcionalidad. Oscila entre grado I, el paciente puede realizar sin ningún tipo de problema las actividades de la vida diaria, y grado IV, el paciente está incapacitado para la realización de las actividades diarias o se moviliza con silla de ruedas.

El daño radiológico suele evaluarse mediante el índice de Sharp modificado por Van der Heijde (78)

2.9. Unidades de artritis de inicio

Se conoce que el daño estructural y la pérdida de la función se producen en una fase temprana de la evolución de la artritis reumatoide. Así, la mayoría de los pacientes que desarrollan erosiones, lo hacen a lo largo del primer año. La generalización del uso de la ecografía ha puesto de manifiesto que pueden existir evidencias de daño estructural a las pocas semanas de aparecer los síntomas.

A partir del conocimiento generado con el curso de diversos ensayos clínicos, está perfectamente establecido que en la artritis reumatoide existe una “ventana de oportunidad terapéutica”. Es decir, en las fases iniciales de la enfermedad una intervención decidida puede comportar la reversión de la enfermedad. Dicho de otro modo, cuánto más precozmente se instaura el tratamiento mayores son las posibilidades de éxito.

Dado que el pronóstico depende en gran medida de la instauración de un tratamiento precoz, la derivación lo antes posible del paciente desde atención primaria a Reumatología resulta fundamental para diferenciar rápidamente la artritis reumatoide de otras formas de artritis. Por ello emerge el concepto de unidades de artritis de inicio ("early arthritis clinic") (79-81), que son consultas especializadas de los servicios de Reumatología, conectadas funcionalmente con la atención primaria, que reciben y evalúan a los pacientes con síntomas o signos de corta duración sugestivos de artritis, con la finalidad de sentar un diagnóstico de certeza e instaurar con rapidez un tratamiento eficaz.

2.10. Pronóstico

La capacidad funcional depende esencialmente de la inflamación y del daño articular, aunque cabe tener presente que el deterioro que aparece como consecuencia de las lesiones estructurales sigue un curso independiente de la actividad inflamatoria.

En la figura 20 se exponen los factores que se han relacionado con un peor pronóstico (82,83).

Se ha estimado una tasa de mortalidad estandarizada de 1,5. Las causas de muerte se relacionan fundamentalmente con las comorbilidades (84).

AR. Factores de mal pronóstico

- **Factor reumatoide**
- **Anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos**
- **Erosiones articulares**
 - Número elevado de articulaciones inflamadas
 - Elevación acentuada de reactantes de fase aguda
 - Epítipo compartido
 - Nódulos reumatoides
 - Bajo nivel socioeconómico

Figura 20. Factores relacionados con un peor pronóstico en pacientes con artritis reumatoide.

2.11. Tratamiento

2.11.1. Planteamiento general

Las finalidades del tratamiento son aliviar el dolor, disminuir la inflamación, prevenir el daño estructural, mantener la capacidad funcional y controlar la afectación sistémica, tanto la derivada de la propia enfermedad como la que es consecuencia de la presencia de comorbilidades.

El objetivo fundamental es conseguir la remisión de la enfermedad o en su defecto mantener un mínimo grado de actividad. Tal como se ha expuesto, la precocidad en el inicio de la intervención terapéutica resulta fundamental para obtener un buen resultado. Asimismo, debe mantenerse una estrategia de control estricto con revisiones frecuentes del paciente en aras de confirmar que se están consiguiendo los objetivos terapéuticos planificados.

Es básico implicar al paciente en su autocuidado y compartir con él las decisiones clínicas. Para ello debe explicársele la naturaleza y el alcance de la enfermedad que le afecta, el carácter crónico del proceso, la importancia del cumplimiento de la medicación que se le prescribe y de la necesidad de comunicar con rapidez los efectos secundarios que potencialmente pueden inducir los fármacos. Asimismo se le debe informar de la importancia de alternar de forma adecuada los periodos de reposo y de ejercicio articulares, para preservar así la movilidad, mantener el tono muscular y evitar la aparición de deformidades como consecuencia de actitudes viciosas de las articulaciones. Se le debe proporcionar orientación laboral y ayudarle en los cambios de estilo de vida que se derivan de situación de enfermedad a la que se ve sometido.

Para el control de la enfermedad se utilizan tres grupos principales de fármacos: antiinflamatorios, glucocorticoides y fármacos modificadores de enfermedad (FAME) también denominados, fármacos inductores de remisión. Los FAME son de dos tipos: a) FAME de síntesis química y b) FAME biológicos. En práctica asistencial, se diferencia entre tratamiento con fármacos convencionales (AINE, glucocorticoides y FAME de síntesis química) y fármacos biológicos.

Los FAME de síntesis convencionales son el metotrexato, la leflunomida, la salazopirina y la leflunomida.

Los FAME biológicos con indicación en ficha técnica para el tratamiento de la artritis reumatoide se subdividen en dos grandes grupos según estén dirigidos o no a contrarrestar la acción del TNF. Los fármacos disponibles frente al TNF son: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab. Los fármacos biológicos con dianas diferentes de TNF son: tocilizumab (anti-IL-6), anakinra (anti-IL-1), abatacept (inhibición de la coestimulación de los linfocitos T) y rituximab (anti-CD20).

En la actualidad se dispone de fármacos biosimilares de infliximab, etanercept y rituximab. Se espera disponer en breve de biosimilares de adalimumab.

En la figura 21 se exponen los tratamientos convencionales y en la figura 22 los FAME biológicos disponibles frente a la artritis reumatoide

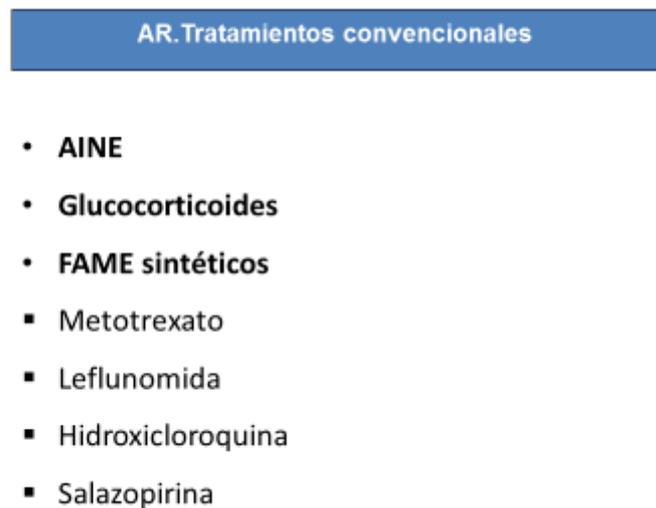
- 
- AR.Tratamientos convencionales
- **AINE**
 - **Glucocorticoides**
 - **FAME sintéticos**
 - Metotrexato
 - Leflunomida
 - Hidroxicloroquina
 - Salazopirina

Figura 21. Tratamientos convencionales disponibles frente a la artritis reumatoide

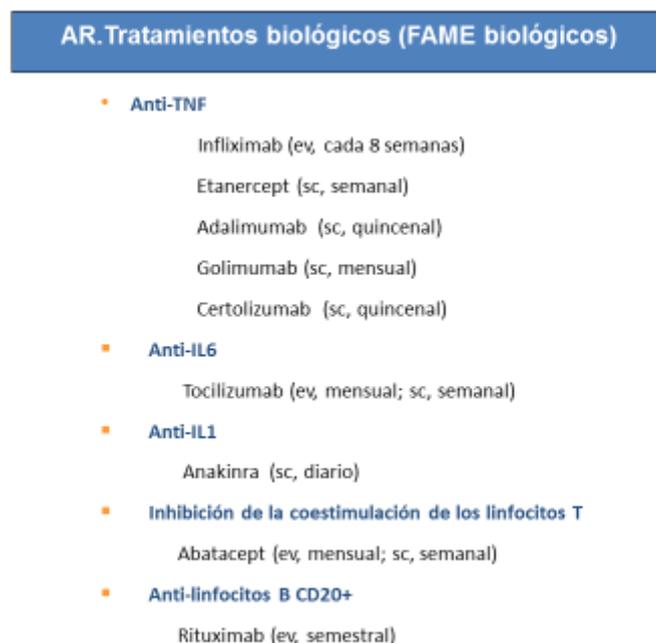
- 
- AR.Tratamientos biológicos (FAME biológicos)
- **Anti-TNF**
 - Infliximab (ev, cada 8 semanas)
 - Etanercept (sc, semanal)
 - Adalimumab (sc, quincenal)
 - Golimumab (sc, mensual)
 - Certolizumab (sc, quincenal)
 - **Anti-IL6**
 - Tocilizumab (ev, mensual; sc, semanal)
 - **Anti-IL1**
 - Anakinra (sc, diario)
 - **Inhibición de la coestimulación de los linfocitos T**
 - Abatacept (ev, mensual; sc, semanal)
 - **Anti-linfocitos B CD20+**
 - Rituximab (ev, semestral)

Figura 22. Tratamientos biológicos disponibles frente a la artritis reumatoide

2.11.2. Antinflamatorios no esteroideos

Son fármacos con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas como consecuencia de su capacidad de bloquear la actividad de la enzima COX-1. Están indicados únicamente como tratamiento adyuvante para aliviar los síntomas. No modifican el curso de la enfermedad. Presentan efectos secundarios gastrointestinales, cardiovasculares y renales.

2.11.3. Glucocorticoides

Son fármacos muy eficaces como tratamiento sintomático de la enfermedad, pero sus efectos secundarios (depresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, cataratas, psicosis, miopatía, osteonecrosis y osteoporosis entre otros muchos) limitan su empleo. Se utilizan en la dosis mínima eficaz durante el intervalo hasta conseguir el control de la enfermedad con los inmunomoduladores. En ocasiones resulta difícil dejar de administrarlos de forma que los pacientes los toman de forma crónica. Recientemente EULAR (85) ha publicado un consenso de expertos en el que se indica que la máxima dosis que debe administrarse, dado que el riesgo/beneficio es aceptable, es 5 mg/día de prednisona o equivalentes. Entre más de 5 mg y 10 mg/día de prednisona, la potencial toxicidad viene modulada por un amplio número de factores dependientes tanto de la enfermedad como del propio paciente. Dosis superiores a 10 mg/día se consideran nocivas.

Los glucocorticoides no sólo limitan la actividad inflamatoria, sino que asociados a FAME sintéticos, retrasan la progresión del daño estructural (86).

2.11.4. Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Los FAME sintéticos, son fármacos inmunomoduladores, modificadores de la enfermedad de acción lenta, que previenen la progresión del daño anatómico. Tienen una estructura claramente distinta, diferentes mecanismos de acción y un perfil de seguridad variable,

pero todos tienen capacidad potencial de reducir en semanas o meses la actividad inflamatoria.

El fármaco más utilizado es el metotrexato, un antagonista del ácido fólico. Inicialmente se administra a dosis de 7,5 . 15 mg/semana con escalada rápida hasta la dosis de 25 – 30 mg/semana. Puede indicarse por vía oral o parenteral. La toxicidad se manifiesta en forma de náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y aumento de transaminasas; la fibrosis hepática es rara.

La leflunomida, un antagonista pirimidínico, tiene un perfil de actividad y de toxicidad similar al metotrexato. Se utiliza a la dosis de 20 mg/día.

La salazopirina, un aminosalicilato que también se utiliza en la enfermedad inflamatoria intestinal, y la hidroxicloroquina, un antipalúdico de síntesis, se utilizan con mucha menor frecuencia y se reservan para casos de baja actividad o en combinación con otros FAME

2.11.5. Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha definido los fármacos biológicos como aquellos cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él.

Los FAME biológicos están indicados, solos o en combinación con metotrexato, cuando ha fracasado el tratamiento estándar con uno o más FAME sintéticos, administrados a dosis plenas y durante un tiempo suficiente, o bien en casos de enfermedad muy agresiva.

Son fármacos de alto coste, sus efectos secundarios más relevantes se derivan del potencial aumento en el riesgo de infecciones (87). Se administran de forma protocolizada (88) y su uso en práctica clínica está muy extendido. Su aparición ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de la artritis reumatoide (89) mejorando el pronóstico desde su aparición en el mercado.

Los fármacos anti-TNF son los que más se utilizan en práctica asistencial, si bien combinados con metotrexate no hay evidencias de superioridad de un fármaco biológico frente a otro en el control de la actividad inflamatoria . La elección de un determinado medicamento sobre otro se basa en criterios clínicos, comorbilidades asociadas, preferencia de uso por parte del paciente y parámetros de eficiencia. La ausencia de respuesta clínica satisfactoria en un período de entre 3 a 6 meses obliga al cambio de tratamiento. El objetivo terapéutico a alcanzar es la remisión o en su defecto la mínima actividad inflamatoria

2.11.6. Infiltraciones. Tratamiento quirúrgico

En los casos en que se obtiene una buena respuesta clínica, pero la actividad inflamatoria persiste en una articulación determinada, cabe el recurso de la administración de glucocorticoides de acción lenta por vía intrarticular (infiltración), con lo que suele conseguirse una mejoría local del proceso, que tiene una duración variable. Muy excepcionalmente puede recurrirse a la sinoviortesis química.

El tratamiento quirúrgico resulta fundamental en casos de lesiones articulares irreversibles. Con la artroplastia, especialmente en rodilla y cadera, se consiguen adecuados resultados funcionales.

2.11.7. Tratamiento de las comorbilidades

Los reumatólogos necesariamente deben implicarse en el control de las comorbilidades (90,91) asociadas a la artritis reumatoide, contando con la colaboración del médico de atención primaria del paciente y con otros especialistas.

La comorbilidad cardiovascular es muy frecuente, identificarla y tratarla resulta tan importante como controlar la actividad inflamatoria. Así, debe recomendarse encarecidamente el abandono del hábito tabáquico, detectar si existe hipertensión

arterial y tratarla, y monitorizar los valores de colesterol y de triglicéridos, valorando la necesidad de introducir estatinas.

Otra comorbilidad especialmente frecuente es la osteoporosis. Debe practicarse una densitometría, cuanto menos en pacientes de riesgo, y caso de detectarse su presencia, valorar la instauración de tratamiento.

2.11.8. Opciones terapéuticas futuras

La investigación en este ámbito de la terapéutica es incesante. En los próximos años nuevos fármacos se incorporarán al actual arsenal disponible (92,93).

Así, se dispondrá de nuevos fármacos biológicos, el primero de los cuales será sarilumab (anti-IL6) y se introducirán los denominados inhibidores de las janus quinasa (JAK), una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citoquinas.

Los inhibidores de las JAK (94,95), interfieren con la vía de señalización JAK-STAT que transmite la información extracelular en el núcleo celular, influyendo en la transcripción del ADN. Se denominan también “jakinibs” y constituyen un nuevo grupo de FAME en el tratamiento de la artritis reumatoide.

En oposición a los FAME biológicos, los inhibidores de las JAK son productos de síntesis química, de bajo peso molecular (“pequeñas moléculas”) que se administran por vía oral. A diferencia de los FAME sintéticos convencionales tienen una diana específica (*targeted synthetic DMARDs*). Los primeros inhibidores de las JAK que estarán disponibles serán tofacitinib y baricitinib.

En la figura 23 se exponen los fármacos que se espera que se incorporen al tratamiento de la artritis reumatoide a lo largo de los próximos años.



Figura 23. Nuevas opciones terapéuticas frente a la artritis reumatoide

En el mes de septiembre de 2017, la AEMPS ha autorizado la utilización de tofacitinib y de baricitinib en práctica asistencial en España.

2.11.9. Estrategia terapéutica

Cualquier estrategia de administración de los fármacos puede ser válida siempre que se sigan las recomendaciones expuestas en el apartado de planteamiento general, tener como objetivo la remisión de la enfermedad (o si no es posible, cuanto menos una baja actividad de la misma), control estricto del paciente con valoraciones frecuentes de la actividad mediante índices validados y cambio proactivo del tratamiento instaurado si no se consigue el objetivo.

Los clínicos suelen seguir, en mayor o menor medida, las directrices que emanan de EULAR (96) o de la Sociedad Española de Reumatología (97).

3. Osteoporosis

3.1. Generalidades

El esqueleto ejerce tres funciones principales: a) mecánica, ya que conforma el elemento de sostén y de anclaje de los músculos que permiten la locomoción; b) protectora, en tanto que configura un almacén para los órganos vitales; y c) metabólica, dado que contribuye a la hematopoyesis y, fundamentalmente, participa en la regulación del balance fosfo-cálcico del organismo.

El hueso, para poder desempeñar las funciones que le son propias, se somete a una renovación constante, manteniendo, mediante complejos mecanismos de regulación, un equilibrio entre la destrucción y la formación de tejido. Mediada la vida, debido a la acción de noxas diversas, la dinámica de equilibrio se altera y la destrucción prima sobre la formación. Progresivamente, va conformándose un hueso frágil que propende a la fractura: el hueso osteoporótico

3.1.1. El tejido óseo

El hueso está constituido por un tejido conjuntivo (98,99), integrado por una matriz extracelular, que posee componentes orgánicos e inorgánicos, y por un conjunto de células.

La matriz orgánica está constituida en un 90% por fibras de colágeno tipo I; el resto corresponde a proteínas no colágenas, fundamentalmente proteoglicanos, fosfoproteínas y glucoproteínas (osteocalcina, osteonectina, sialoproteína, osteopontina). En condiciones fisiológicas, el 99 % de la matriz está mineralizada; en el hueso maduro, la mayor parte del mineral adopta la forma de cristales de hidroxapatita cálcica. El 1 % restante no presenta depósitos de sales minerales (osteoides).

Las células óseas son de cuatro tipos: los osteoblastos, los osteocitos, las células de revestimiento y los osteoclastos.

Los osteoblastos son los responsables de la síntesis de la matriz orgánica y actúan como reguladores de la mineralización ósea. Son células mononucleares, con abundante retículo endoplasmático y citoplasma basófilo. Presentan una membrana plasmática en la que la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina está presente en grandes cantidades. El osteoblasto deriva de un precursor, el preosteoblasto, una célula inmadura con capacidad mitótica, que a su vez, procede de una célula madre de origen mesenquimatoso (100).

Una vez ejercida su función, la mayoría de los osteoblastos desaparecen por un proceso de apoptosis o muerte celular programada. No obstante, parte de los osteoblastos quedan rodeados y enclaustrados por la matriz que han sintetizado; en éste momento cesa su actividad anabólica y se convierten en osteocitos. Además, algunos otros quedan retenidos en la superficie ósea y conforman los denominados osteoblastos en reposo o células de revestimiento (*lining cells*).

Los osteocitos (101,102) desempeñan una importante función en el mantenimiento de la calidad del hueso, modulan las señales procedentes de los estímulos mecánicos, tienen capacidad para detectar las microlesiones de la matriz y regulan la apoptosis de las células óseas; están conectados entre sí, así como con los osteoblastos y las células de revestimiento mediante finas proyecciones intercelulares.

Los osteoclastos (103, 104) son los responsables de la resorción de tejido óseo. Son células grandes, multinucleadas, ricas en mitocondrias y lisosomas, que presentan un borde en cepillo en la zona de contacto con el hueso (*zona de sellado*). El efecto resortivo se produce por la acción de enzimas, como la catepsina K, y de los hidrogeniones. Se originan a partir de los preosteoclastos, células precursoras que proceden del sistema mononuclear fagocítico.

Se distinguen dos tipos de hueso: el cortical o compacto y el trabecular o esponjoso. El hueso cortical, que representa el 80 % de la masa ósea del esqueleto adulto, forma la cubierta externa y desarrolla, fundamentalmente, labores de sostén y de protección. El hueso trabecular, el 20 % restante, alberga en su interior tejido hematopoyético y realiza, esencialmente, funciones metabólicas. Al hueso cortical le corresponde el 30% de la superficie ósea disponible para la remodelación, mientras que al trabecular le corresponde el 70%.

El hueso cortical está formado por unidades estructurales cilíndricas (sistemas haversianos), dispuestas paralelamente al eje longitudinal de los huesos largos y formadas por laminillas óseas concéntricas, situadas alrededor de canales (conductos de Havers) que contienen vasos sanguíneos; los canales se conectan entre sí, mediante canaliculos de disposición transversal u oblicua (conductos de Volkmann), que también presentan en su interior vasos sanguíneos.

El hueso trabecular está formado por una red tridimensional de laminillas óseas delgadas y aplanadas, separadas por espacios intercomunicados que contienen médula ósea.

La proporción de hueso cortical y trabecular varía en las diferentes regiones esqueléticas; así, en las vértebras, el 75% del hueso es trabecular y en el cuello del fémur el 75% del hueso es cortical.

Las respuestas que se observan con los distintos tratamientos disponibles, antiresortivos y anabólicos, en los dos tipos de hueso son sustancialmente distintos (105).

3.1.2 Remodelación ósea

El hueso renueva cada año aproximadamente el 25% del hueso trabecular y el 3% del hueso cortical. Este fenómeno de renovación, que se denomina remodelación ósea, se lleva a cabo a partir de la actuación coordinada (acoplamiento), en el tiempo y en el espacio, de los osteoclastos (que destruyen hueso) y de los osteoblastos (que lo reponen).

La finalidad de la remodelación ósea es evitar la aparición de lesiones de fatiga, manteniendo una estructura que permita la adaptación a las tensiones mecánicas, variables en cada momento.

Cada ciclo de remodelación ósea consta de tres fases sucesivas:

- a) Activación. Supone la conversión de una superficie ósea en reposo a la actividad.
- b) Resorción. Los osteoclastos se fijan por la zona de sellado sobre la superficie que va a ser remodelada y empiezan a labrar, mediante la acción de iones de hidrógeno y enzimas proteolíticas, la cavidad de forma característica. Esta fase dura entre una y tres semanas. Una vez completada la resorción, comienza un período de inactividad aparente, la denominada fase reversa o de inversión que tiene una duración de alrededor de dos semanas.
- c) Formación. Se inicia con el reclutamiento de los precursores de los osteoblastos y con la llegada de éstos a la cavidad. Una vez se han transformado en osteoblastos, comienzan a rellenar las cavidades previamente labradas con componentes orgánicos de la matriz ósea, que se depositan en forma de laminillas concéntricas (hueso cortical) o paralelas (hueso trabecular). Entre el inicio del depósito de osteoide y la mineralización pasan alrededor de diez días (tiempo de desfase de la mineralización). Globalmente, la fase de formación dura unos tres meses. Una gran parte de los osteoblastos (alrededor del 70%) desaparecen al acabar la fase de formación, mediante un fenómeno de apoptosis; los restantes se transforman en osteocitos y en células de revestimiento.

En el hueso cortical los osteoclastos labran una cavidad tuneliforme (cono prenetante) y tras la actuación de los osteoblastos, se forman las laminillas cilíndricas concéntricas que configuran el sistema haversiano. En el trabecular, los osteoclastos labran cavidades anchas y poco profundas (lagunas de Howship) y después de la acción de los osteoblastos, se forman las laminillas óseas aplanadas que caracterizan a este tipo de hueso.

El conjunto de osteoclastos y de osteoblastos que actúan coordinadamente en una zona de la superficie ósea para su remodelación, recibe el nombre de unidad de remodelación ósea o unidad multicelular básica. El balance óseo se define como la diferencia entre el volumen de hueso destruido y formado en cada unidad de remodelación ósea.

Si la cantidad de hueso destruido y formado son equivalentes, la masa ósea no varía (balance cero); si la destrucción supera a la formación la masa ósea disminuye (balance negativo). A partir de los 40 años, se instaura en el organismo una situación de balance negativo que se ha estimado en un 3% por unidad de remodelación.

Al volumen de hueso renovado por unidad de tiempo se le denomina recambio (*turnover*) óseo. El recambio óseo aumenta con el hipoestronismo y con el envejecimiento. Este aumento se produce, esencialmente, a expensas de un incremento del número de unidades de remodelación. Al aumentar el recambio, es decir, al aumentar el número de unidades de remodelación, la pérdida de masa ósea que se produce como consecuencia de la existencia de un balance óseo negativo, se intensifica. Dado que en situación de balance negativo, la actividad de cada unidad de remodelación, determina una pérdida neta de hueso, si el número de unidades de remodelación aumenta, se produce necesariamente un incremento en la cantidad de hueso perdido.

El proceso de la remodelación ósea tiene lugar durante toda la vida. El mantenimiento de la integridad del esqueleto requiere, necesariamente, de la regulación de la actividad de las células óseas.

La remodelación ósea es un fenómeno extraordinariamente complejo (99, 107, 108) Se asume que son los osteocitos las células que detectan la necesidad de que una unidad de tejido óseo debe ser renovada. Cuando esto ocurre, envían señales a la superficie ósea esencialmente VEGF (vascular endothelial growth factor) (109) y RANKL (ligando del receptor RANKL) (110,111). A grandes rasgos, VEGF estimula la formación de capilares y a través de ellos permite la llegada de precursores osteoblásticos. RANKL, estimula a estos

precursores, en acción conjunta con el factor estimulante de colonias monocíticas, que se convierten en osteoclastos y destruyen una cantidad adecuada de hueso.

Una vez ejercida su función, los osteoclastos son inhibidos por varias vías: a) por la acción de la osteoprotegerina (OPG) (111,112), sustancia producida por las células de estirpe osteoblástica, incluidos los osteocitos. La OPG tiene gran afinidad por RANKL; se une a él y limita su acción osteoclastogénica, b) por la acción del TGF- β (transforming growth factor) (113), que se libera del hueso cuando éste es destruido por los osteoclastos.

Una vez finalizada la resorción, empieza la neoformación ósea, acción que llevan a cabo los osteoblastos. La acción de los osteoblastos se ve estimulada por el propio TGF- β y por proteínas producidas por los propios osteoclastos como las proteínas *Wnt* (114) o las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (115). Se produce un autentico acoplamiento entre osteoblastos y osteoclastos (116). En este diálogo intervienen esencialmente las efrinas, que se unen a sus receptores, existentes tanto en los osteoblastos como en los osteoclastos, con lo que se estimula la acción de los primeros y se inhibe la acción de los segundos.

Cuando los osteoblastos han realizado su función reciben señales inhibitoras. Se estima que la señal inhibitora por excelencia es la esclerostina (117), sustancia producida por los osteocitos que inhibe a las proteínas *Wnt*.

Además de las sustancias expuestas, fundamentalmente producidas por las células óseas, otros factores locales producidos por células del microambiente óseo también participan en la regulación de la remodelación:

- Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). Los IGF (118) son polipéptidos, dependientes de la hormona del crecimiento. Se han identificado dos IGF, el IGF-I y el IGF-II. Los efectos sobre el hueso de ambos son idénticos, aunque la potencia del IGF-II es menor. Los IGF parecen desempeñar un papel principal en la formación y mantenimiento de la masa ósea. Estimulan la

proliferación de precursores osteoblásticos así como la actividad de los osteoblastos.

- Interleuquinas. La interleuquina 1 (IL-1), la interleuquina 6 (IL-6) y la interleuquina 11 (IL-11) poseen la capacidad de activar la maduración de los osteoclastos y de estimular la resorción ósea (119,120).
- Factor de necrosis tumoral (TNF). En el hueso, el TNF (121) estimula la resorción ósea. De hecho, su principal función sería la de estimular la producción de IL-1 y de IL-6.
- Factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF). Sus acciones fundamentales sobre el hueso son conseguir una correcta proliferación y maduración de los preosteoclastos. (122)
- Las prostaglandinas de la serie E (PGE), fundamentalmente la PGE₂, activan la proliferación de osteoclastos y son potentes inductores de la resorción ósea en los estados de inflamación. Podrían, en cambio, ejercer una acción anabólica en la reparación de las fracturas (123)

Entre los factores generales que regulan la remodelación ósea, destacan las hormonas calciotropas (PTH, vitamina D, calcitonina). Otras hormonas con importante repercusión esquelética son los estrógenos y los glucocorticoides.

- Hormona paratiroidea. La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido, formado por una cadena de 84 aminoácidos, secretado por las células principales de las glándulas paratiroideas; la actividad biológica se localiza en la secuencia 1-34. La secreción de PTH está regulada por un mecanismo de retroalimentación negativo; los niveles altos de calcio iónico inhiben la secreción de PTH y viceversa. En el riñón, la PTH aumenta la reabsorción de calcio en el túbulo distal y disminuye la de fósforo en el túbulo proximal. En el intestino favorece indirectamente la absorción

de calcio y fósforo a través del aumento de la producción renal de 1-25-OH-vitamina D. El efecto principal de la PTH sobre el hueso consiste en incrementar la resorción. Estimula la función osteoclástica al aumentar el número y la actividad de las células encargadas de realizar la resorción del hueso. Si en vez de actuar de forma continuada y a dosis altas, la PTH actúa de forma intermitente y a dosis bajas, ejerce una acción anabólica sobre el hueso (124).

- Calcitonina. La calcitonina es un polipéptido secretado por las células C del tiroides, en respuesta a la elevación de la concentración plasmática de calcio. Aumenta la excreción urinaria de calcio y fósforo e inhibe la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Además, disminuye la proliferación de los preosteoclastos, y bloquea la actividad citoplasmática de los osteoclastos provocando una retracción de su membrana; se ha postulado que tendría también un efecto estimulador directo sobre los osteoblastos.
- Vitamina D. Desempeña importantes efectos estructurales y funcionales en el hueso a través de su metabolito biológicamente activo, la 1-25-OH-vitamina D. La vitamina D, que proviene de la dieta y, fundamentalmente, de la síntesis endógena en la piel, alcanza el hígado. Allí, merced a la acción de la 25-hidroxilasa se convierte en 25-OH-vitamina D o calcidiol. Posteriormente, es captada por el riñón, donde, por la acción de la 1-alfa-hidroxilasa, experimenta una nueva hidroxilación, transformándose en 1-25-OH-vitamina D o calcitriol. Los cambios en la concentración sérica de calcio y fósforo son los principales reguladores de la secreción de calcitriol. Cuando disminuye la calcemia, aumenta la secreción de PTH que estimula la formación de 1-25-OH-vitamina D; ésta a su vez inhibe la formación de PTH, con lo que se cierra el mecanismo de autorregulación. El descenso del fósforo sérico aumenta la producción de 1-25-OH-vitamina D de forma directa, sin la intervención de la PTH. En el riñón, la 1-25-OH-vitamina D aumenta la reabsorción tubular de calcio. En el intestino promueve el transporte activo de calcio y de fósforo a través de la mucosa, con lo que se facilita su absorción. En el hueso, el calcitriol posibilita la mineralización. Está en discusión su

papel en la formación ósea, si bien se ha demostrado la presencia de receptores para la vitamina D en los osteoblastos.

- Insulina. Estimula la síntesis de matriz ósea (125) y es necesaria para que la mineralización se lleve a cabo de forma correcta.
- Hormona del crecimiento. Es un polipéptido pituitario que favorece la formación ósea a partir de la estimulación de IGF-I (126). Su presencia es necesaria para el mantenimiento de una masa ósea normal.
- Glucocorticoides. A concentraciones fisiológicas, los glucocorticoides actúan como moduladores de la remodelación ósea. A dosis suprafisiológicas (127) inducen una pérdida ósea. Son capaces de inhibir directamente a los osteoblastos; se ha demostrado la existencia de receptores específicos para los glucocorticoides en estas células. Aumentan de forma transitoria la relación RANKL/OPG con lo que ejercen actividad osteoclástica. Gran parte del efecto resorptivo de los glucocorticoides está mediado por la PTH y por la 1-25-OH-vitamina D.
- Hormonas tiroideas. Son necesarias para un desarrollo normal del esqueleto. Su papel fundamental lo realizan sobre la formación del cartílago. Estimulan la actividad osteoclástica y aceleran el recambio óseo (128).
- Hormonas sexuales. Los estrógenos y los andrógenos desempeñan un papel crucial en la maduración del esqueleto y en la prevención de la pérdida ósea (129-131). Se han estudiado con mucha mayor profundidad los efectos de los estrógenos sobre el hueso, y está perfectamente establecido que la deficiencia estrogénica comporta un predominio de la resorción ósea sobre la formación. Se ha demostrado la existencia de receptores específicos para los estrógenos en los osteoblastos y en los osteoclastos. Los estrógenos promueven la apoptosis de los osteoclastos, con lo que la vida de estas células se acortaría; por otro lado, son capaces de disminuir la síntesis de citocinas, como la IL-1, la IL-6 o el TNF- α , y de

prostaglandinas lo que inhibiría la resorción ósea. En los osteoblastos existen receptores para los andrógenos. La interacción hormona-receptor comporta una estimulación de la proliferación osteoblástica y un aumento de la síntesis de proteínas de la matriz. La testosterona, una vez sintetizada por las células de Leydig puede transformarse en dihidrotestosterona, por la acción de la 5- α -reductasa, o en estradiol, por la acción de la aromatasa. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona tienen capacidad para interactuar con los receptores androgénicos de los osteoblastos; asimismo, el estradiol, puede interactuar con los receptores estrogénicos presentes en los osteoblastos, potenciando la acción anabólica de los andrógenos. Cada vez hay más evidencias de la importancia de la acción estrogénica en el mantenimiento de la masa ósea del varón; el déficit estrogénico conformaría así un modelo unitario de osteoporosis involutiva. De hecho, se estima que los estrógenos tendrían más importancia que los andrógenos en el mantenimiento de la homeostasis esquelética masculina.

3.2. Concepto

Clásicamente, la osteoporosis se ha definido (132) como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y por un deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con un aumento en la fragilidad del hueso que determina una susceptibilidad a presentar una fractura.

En la actualidad, se considera a la osteoporosis (133) 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.

Ambas acepciones resaltan que en la osteoporosis existe un hueso frágil que propende a la fractura. Es la fractura la responsable de las manifestaciones clínicas y del impacto

social que se deriva de la osteoporosis. Las fracturas osteoporóticas por excelencia son la fractura vertebral la fractura de cadera y la fractura distal de antebrazo.

3.3. Etiopatogenia de la fractura osteoporótica

Con la visión actual se explicita que la masa ósea no constituye el único factor determinante de la complicación fractuaria; la calidad del hueso juega también un papel relevante. Además de estos dos factores, otros elementos, como la geometría ósea, el riesgo de caída, la fuerza del impacto y el grosor de las partes blandas, y la sarcopenia, también tienen un protagonismo en la génesis de la fractura (figura 24).

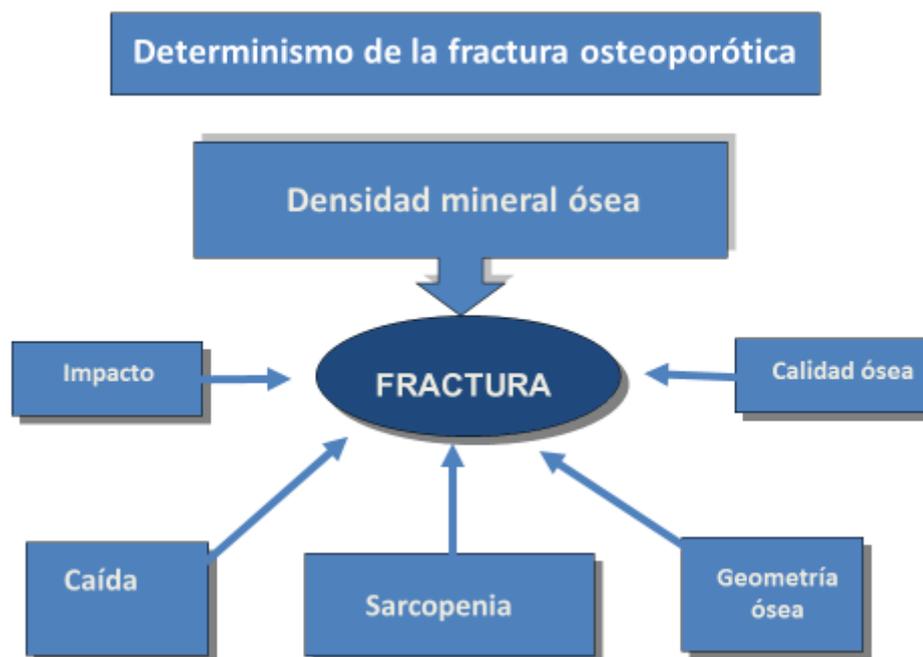


Figura 24. Factores relacionados con la fractura osteoporótica

3.3.1 Densidad mineral ósea.

La masa ósea (densidad mineral ósea) explica el 70% de la resistencia del hueso. Es un factor que se puede evaluar de forma objetiva. Está perfectamente establecido que a

medida que disminuye la masa ósea aumenta el riesgo de fractura. Ello ha determinado que de forma operativa se defina la osteoporosis con criterios densitométricos, en virtud del denominado umbral de fractura, que es un punto de corte para la densidad mineral ósea, que captura a la mayoría de pacientes con fracturas osteoporóticas. En las mujeres postmenopàusicas este punto de corte se sitúa en - 2.5 DE del promedio de la densidad mineral ósea de las mujeres sanas con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años (134).

Conceptualmente, la densidad mineral ósea que posee una persona en un momento determinado depende por una parte de la que consiguió al completar su desarrollo y por otro de las pérdidas que sufrió posteriormente como consecuencia del efecto de la edad, de la deprivación hormonal y de determinados factores circunstanciales (figura 25)

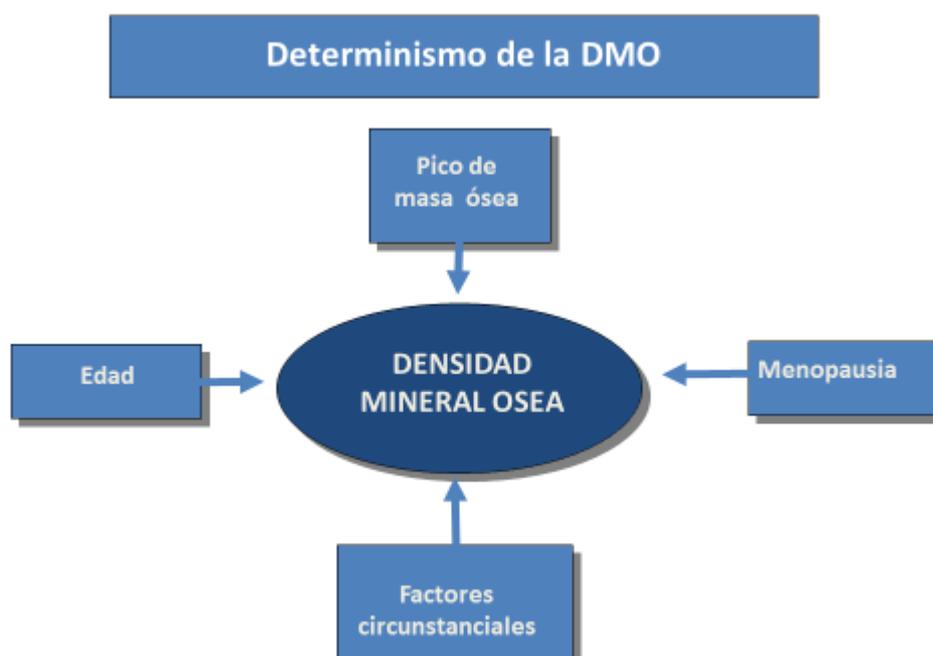


Figura 25. Factores relacionados con la densidad mineral ósea

En la figura 26 se expone la fórmula conceptual que permite establecer una aproximación al estado de la densidad mineral ósea de un paciente en un momento determinado de su vida.

Aproximación conceptual al estado de la DMO

$$DMO = P - (E \times t1 + M \times t2 + FC \times t3)$$

DMO = densidad mineral ósea en un momento determinado

P = pico de masa ósea

E = pérdida de masa ósea por edad

M = pérdida de masa ósea tras menopausia

FC = pérdida de masa ósea por factores circunstanciales

t = tiempo de actuación de los factores

Figura 26. Determinismo de la densidad mineral ósea de un paciente (fórmula conceptual)

El pico de masa ósea (135), es decir, el máximo capital óseo, se alcanza en la tercera década de la vida y es superior en los hombres. A partir de la cuarta década, y como fenómeno asociado al envejecimiento, se instaura de forma progresiva una pérdida de masa ósea como resultado de la existencia de un balance negativo en las unidades de remodelación y de un aumento del recambio óseo. En las mujeres, la pérdida por privación hormonal es especialmente intensa en los años inmediatamente posteriores a la menopausia.

El pico de masa ósea es quizás el condicionante más importante de la salud esquelética del resto de la vida. En el determinismo del pico de masa ósea juegan un papel predominante los factores genéticos (136); en menor medida, también influyen factores nutricionales, esencialmente la ingesta de calcio, factores hormonales (pubertad, insuficiencias gonadales) y el grado de ejercicio físico (137). Se estima que los factores genéticos explican entre un 60% y un 80% de la variabilidad del pico de masa ósea entre individuos.

La pérdida ósea relacionada con la edad (138) se relaciona con el descenso de factores de crecimiento (IGF-I) y con el aumento de la secreción de PTH que se observa en el envejecimiento. Este aumento se produce fundamentalmente por la disminución progresiva de los valores de la 25-OH-vitamina D y de 1-25-OH-vitamina D que acontece con la edad.

La capacidad de la piel de sintetizar vitamina D disminuye en la senectud y, además, los ancianos tienen una menor exposición solar que las personas jóvenes, en tanto que están afectados de enfermedades crónicas que aumentan la nosocomialidad. Por otro lado, con la edad, la capacidad del riñón de sintetizar 1-25-OH- vitamina D disminuye.

El déficit de 1-25-OH-vitamina D comporta una disminución de la absorción intestinal de calcio; ésta también se ve dificultada por cambios en la mucosa intestinal. La hipocalcemia resultante estimula la producción de PTH. En la génesis de la hipocalcemia juegan también un papel las carencias nutricionales de los ancianos, el incremento de las pérdidas tubulares de calcio que se produce en la senectud, y más especialmente, la sarcopenia (139).

El hipoestrónismo (129-131) es el principal determinante de la pérdida ósea por privación hormonal, tanto en las mujeres como en los varones.

En cuanto a los factores circunstanciales fundamentalmente cabe considerar los siguientes (140): a) enfermedades (endocrinopatías, síndromes malabsortivos y artropatías inflamatorias entre otras), b) fármacos (glucocorticoides), c) hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), d) nutrientes (ingesta de calcio) y e) situaciones de inmovilidad (figura 27)



Figura 27. Factores circunstanciales determinantes de pérdida de densidad mineral ósea de un paciente

Principales predictores (factores de riesgo) de baja masa ósea

- Densidad mineral ósea baja
- Raza blanca
- Edad avanzada
- Género femenino. Hipoestronismo
- Menarquia tardía. Menopausia precoz
- Bajo peso. IMC disminuido
- Hábitos tóxicos. Sedentarismo
- Historia familiar de osteoporosis
- Historia personal de fractura por fragilidad

Figura 28. Principales factores predictores de baja masa ósea.

En la figura 28 se exponen los principales predictores (factores de riesgo) de baja masa ósea que se han identificado tras la realización de estudios prospectivos en la población general. Los principales son el género, la edad, la densidad mineral ósea, el antecedente personal de fractura por fragilidad, el antecedente de fractura por fragilidad en un familiar de primer grado y el peso corporal bajo (índice de masa corporal [IMC] < 20 kg/m²).

Cuando en un paciente los principales determinantes de pérdida ósea son la edad y el hipoestronismo, se considera que presenta una osteoporosis primaria (involutiva). Por el contrario, cuando priman los factores circunstanciales se considera que presenta una osteoporosis secundaria.

3.3.2. Calidad ósea

La calidad del hueso (141) hace referencia al grado de remodelación ósea, a la arquitectura del hueso (porosidad cortical, desconexión entre las trabéculas, anomalías en el colágeno de la matriz), al daño acumulado (microfracturas por fatiga) y a la mineralización. La importancia de estos factores en el determinismo de la resistencia ósea está fuera de toda duda. No obstante, su evaluación objetiva requiere de una infraestructura compleja (142), circunstancia que comporta que en la actualidad apenas se estime su efecto en la toma de decisiones en práctica asistencial.

3.3.3. Geometría del hueso

La geometría del hueso impacta también sobre el riesgo de fractura (143). Las personas que presentan un cuello de femúr largo tienden a fracturarse más este hueso que aquellas que presentan un cuello corto. Es posible, además, que el ángulo del cuello femoral también tenga un efecto sobre el riesgo de fractura.

3.3.4. Riesgo de caída

La caída, es decir, ir a parar al suelo o a un nivel inferior en contra de la voluntad constituye un importante determinante de fractura femoral (144,145). Las caídas acontecen, fundamentalmente, en personas sometidas a peligros ambientales, en pacientes, a los que se les administra fármacos o están afectados de enfermedades que comportan una depresión de los niveles de conciencia o de la habilidad de reacción y en pacientes con enfermedades que determinen una disminución de la agudeza visual. El apoyo familiar escaso y el internamiento en residencias parecen también asociarse a un mayor riesgo de caída.

3.3.5. Intensidad del impacto.

La importancia de este factor se ha puesto de manifiesto al observarse que los protectores de cadera, que amortiguan el impacto, disminuyen el riesgo de fractura (146).

3.3.6. Sarcopenia

Los denominados síndromes geriátricos, es decir los procesos de etiología multifactorial que tienen una alta prevalencia en los pacientes de edad avanzada, como la demencia, la depresión, las alteraciones sensoriales, la malnutrición o las caídas, están gravados con una relevante morbimortalidad y comportan un elevado coste social.

En los últimos tiempos, ha surgido una corriente de pensamiento que considera a la sarcopenia, un proceso claramente relacionado con el envejecimiento y que causa una marcada incapacidad funcional, como un “nuevo” síndrome geriátrico.

El concepto “sarcopenia” ha ido evolucionando a lo largo de los últimos 15 años. Inicialmente se consideró como una pérdida de masa muscular como consecuencia de la edad. Con posterioridad se estimó que también debía hacerse referencia a la disminución de la fuerza muscular. Finalmente, se ha consensuado (147) que la sarcopenia se defina

como un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de la masa y de la fuerza muscular que comporta consecuencias adversas como incapacidad física, deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y muerte.

De forma operativa (147), el diagnóstico de sarcopenia se establece teniendo en cuenta tres dimensiones: a) masa muscular b) fuerza muscular y c) función (capacidad) física. Se acepta la existencia de sarcopenia si el paciente presenta una baja masa muscular conjuntamente con una baja fuerza muscular o una baja función (capacidad) física. Se considera que existe “presarcopenia” si únicamente se evidencia una baja masa muscular; cuando el paciente presenta los tres criterios se estima que está afecto de una “sarcopenia grave”. No obstante, en práctica clínica la distinción entre sarcopenia y sarcopenia grave no suele realizarse.

La sarcopenia debe diferenciarse de otros dos procesos que también pueden presentarse en el paciente de edad avanzada: la caquexia y la fragilidad. La caquexia (148) es un síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad de base (cáncer, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal crónica entre otras) que se caracteriza por una pérdida relevante de peso corporal, de masa muscular y de masa grasa y por un aumento del catabolismo proteico. La fragilidad (149) es un síndrome clínico asociado a la edad, caracterizado por la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 criterios: a) pérdida de peso, b) pérdida de fuerza muscular, c) fatigabilidad, d) lentitud de la marcha y e) nivel bajo de actividad física. De hecho, existe un gran solapamiento entre la sarcopenia y la fragilidad, de tal manera que la mayoría de los pacientes que presentan sarcopenia pueden también ser considerados frágiles.

Cabe considerar que también se contempla la existencia de una entidad denominada “obesidad sarcopénica” que se caracteriza por la presencia simultánea de un exceso de grasa corporal y de una significativa disminución de masa muscular.

Clásicamente se ha establecido una distinción entre sarcopenia primaria y secundaria. Se considera que la sarcopenia es “primaria” si la edad es el único factor causal, y

“secundaria” cuando existen otros agentes inductores como la presencia de malnutrición o de otras enfermedades.

En la actualidad se aboga más por considerar a la sarcopenia como un proceso de naturaleza múltiple (150) en cuya génesis interviene una predisposición genética, factores hormonales (disminución de los valores de HGH, de IGF-I, de vitamina D, de testosterona y de estrógenos, aumento de miostatina, resistencia a la insulina), nutricionales (disminución de aporte proteico) y del sistema musculo-nervioso (disminución del número de fibras musculares, de unidades motoras y de neuronas motoras alfa), así como elementos relacionados con el estilo de vida (sedentarismo, hábito tabáquico).

En práctica clínica la evaluación de la sarcopenia (147,151) comporta el análisis de las tres dimensiones que constituyen la base del diagnóstico de la enfermedad.

En la evaluación de la masa muscular puede utilizarse: a) densitometría fotónica dual (DXA), b) tomografía axial computadorizada, c) resonancia magnética, d) Bioimpedanciometría y e) medidas antropométricas. La DXA es la técnica que se considera de elección.

En la evaluación de la fuerza muscular puede emplearse: a) dinamómetro de mano (*handgrip strength*), b) la prueba de la flexo-extensión de rodillas y c) el flujo expiratorio máximo (*peak expiratory flow*). La valoración mediante dinamómetro de mano es la técnica más utilizada.

En la evaluación de la función (capacidad) física se utilizan toda una serie de pruebas encaminadas a analizar la deambulación del paciente. Entre ellas cabe destacar: a) prueba de la “velocidad de paso” (*usual gait speed*), b) prueba del “levántate y anda” (*timed get-up and go test*) y c) prueba de “subir la escalera” (*stair climb power test*). La prueba de la “velocidad de paso” es la más empleada.

Los puntos de corte que marcan la presencia de patología no están universalmente aceptados, si bien suelen utilizarse los siguientes: a) velocidad de paso: < 0,8 metros por segundo, b) fuerza (dinamómetro de mano): < 30 kg en varones y < 20 kg en mujeres, c) DXA (masa muscular apendicular/altura²): < 7,26 kg/m² en varones y < 5,45 kg/m² en mujeres.

Está perfectamente demostrado que la presencia de sarcopenia además de aumentar de forma relevante la morbilidad disminuye la expectativa de vida de los pacientes. La sarcopenia se relaciona con múltiples enfermedades entre las que cabe destacar la cirrosis, el cáncer, la insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca, la diabetes, el síndrome metabólico, la artrosis y la osteoporosis.

La sarcopenia, al disminuir la masa y la fuerza muscular y al generar incapacidad física, causa disminución de la DMO y aumento del número de caídas, circunstancias que propenden a la aparición de fracturas, a la pérdida de autonomía y a la inmovilidad, con lo que se cierra un círculo mórbido que genera dependencia y aumento de mortalidad.

La relación entre la sarcopenia y la osteoporosis es muy estrecha. La etiopatogenia es muy similar y ambas enfermedades coexisten en pacientes con fracturas. Todo ello ha llevado a que se plantee (152) si en realidad se trata de una misma enfermedad que afecta a sistemas diferentes y a que se proponga la aceptación de un nuevo síndrome, el denominado "síndrome de dismotilidad", en el que ambos procesos se incluirían.

Se ha evidenciado que existe una correlación significativa entre la fuerza muscular y la masa muscular analizada y la DMO en columna lumbar y en cuello femoral (153). Asimismo se ha demostrado, de forma prospectiva, que los pacientes que presentan sarcopenia sufren un mayor número de caídas que aquellos que presentan una masa muscular normal y que la prevalencia de sarcopenia es significativamente mayor en los pacientes que han sufrido una fractura femoral (154).

3.4 Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es una enfermedad clínicamente silente hasta que aparece la fractura. Las manifestaciones clínicas se derivan de esta complicación. Las fracturas de naturaleza osteoporótica con mayor trascendencia clínica, son la fractura vertebral, la fractura femoral y la fractura distal de antebrazo.

3.4.1 Fractura vertebral.

Es la fractura osteoporótica más frecuente (155). Los datos referentes a la prevalencia de la fractura vertebral en España se han obtenido a partir de la participación de diversos centros en el estudio EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) (156), un estudio radiológico de base poblacional. Los resultados variaron según el género de la población, el ámbito geográfico analizado y, fundamentalmente, según se utilizara como método de medida el algoritmo de Eastell y cols (157) o el de McCloskey y cols. (158) En varones oscilan entre el 9,8% y el 25,1%; en mujeres entre el 7,7% y el 26,6% (159)

La prevalencia de las fracturas vertebrales aumenta con la edad y que es superior en las mujeres que en los hombres. Cabe recordar que en el estudio EVOS no se incluye información acerca de la etiología de las fracturas. No puede, pues, asumirse que las fracturas detectadas en las radiografías sean en su totalidad de naturaleza osteoporótica; esta circunstancia debe tenerse en cuenta a la hora de hacer consideraciones acerca de la prevalencia de las fracturas vertebrales en los varones, ya que está demostrado que presentan una alta incidencia de traumatismos de alta energía durante la vida laboral, claramente superior a la que presentan las mujeres.

La edad media de los pacientes que presentan por primera vez un episodio sintomático de fractura vertebral parece situarse alrededor de los 65 años. La fractura vertebral (160) determina un dolor agudo, extraordinariamente intenso, que aparece tras un esfuerzo leve (carga de un peso moderado) o un traumatismo mínimo (acceso tusígeno, apoyo directo sobre una superficie dura) e incluso espontáneamente. El paciente presenta una

contractura refleja de la musculatura paravertebral y una acentuada impotencia funcional; con relativa frecuencia se constata una escoliosis antiálgica. La presencia de manifestaciones neurológicas (radiculopatía, compresión medular) constituye una circunstancia muy poco habitual. Excepcionalmente pueden observarse manifestaciones viscerales como íleo paralítico o retención urinaria.

La crisis álgica suele durar de dos a tres semanas. La intensidad del dolor va disminuyendo de forma progresiva en el transcurso de los tres meses siguientes; la remisión puede ser total o parcial.

Las fracturas vertebrales pueden ser únicas o múltiples; se estima que la frecuencia de las fracturas múltiples es aproximadamente la mitad que la de las fracturas únicas. Las zonas de máxima incidencia son D7-D9 y D12-L2. La presencia de una fractura vertebral constituye un factor de riesgo de la instauración de una nueva fractura.

Una fractura vertebral puede aparecer sin que el paciente perciba ningún síntoma o bien puede causar una molestia que no sea lo suficientemente intensa como para demandar asistencia. Esta circunstancia se produce hasta en dos tercios de los casos.

La disminución de la talla y la limitación de la movilidad raquídea son, junto con la deformidad de la columna (cifosis dorsal, rectificación de columna lumbar) y la alteración de la estática, las secuelas más habituales de las fracturas vertebrales. Con relativa frecuencia se observan también manifestaciones abdominales (distensión, sensación de plenitud o constipación).

Las fracturas vertebrales ocasionan una distorsión de la calidad de vida relacionada con la salud (161). Asimismo, se asocian con un aumento de mortalidad (162).

El diagnóstico se establece mediante la valoración de dos radiografías laterales, una de la columna dorsal, que abarque de D4 a D11 (y otra de la columna lumbar que comprenda

desde D11 hasta la primera vértebra sacra. Las radiografías de columna dorsal deben centrarse en D7 y las de la columna lumbar en L2.

Aunque no se dispone de unos criterios morfológicos de fractura vertebral universalmente aceptados, existe bastante consenso acerca de que en práctica clínica se asuma su existencia cuando se constate, por inspección visual directa de una radiografía lateral de columna dorsal o de columna lumbar, una reducción de altura en un cuerpo vertebral aproximadamente superior al 20%. La reducción porcentual de la altura vertebral se obtiene de la comparación con la altura posterior en el caso de una fractura cuneiforme o bicóncava, o con la vértebra adyacente en el caso de un aplastamiento.

Diversas enfermedades pueden manifestarse clínicamente en forma de fractura vertebral. La evidencia de una fractura vertebral obliga a practicar sistemáticamente un ejercicio de diagnóstico diferencial (figura 29), fundamentalmente con la finalidad de excluir una etiología neoplásica del proceso. En la figura 30 se exponen los factores que aumentan la sospecha de neoplasia.

Diagnóstico diferencial de la fractura vertebral

- Traumatismo
- Osteomalacia
- Hiperparatiroidismo
- Enfermedad de Paget
- Infección (osteomielitis)
- Neoplasia sólida (metástasis ósea)
- Mieloma múltiple
- Enfermedades infiltrativas (mastocitosis)
- Distrofia de crecimiento vertebral

Figura 29. Enfermedades que pueden causar fractura vertebral.

Datos de sospecha de fractura neoplásica

- Dolor de intensidad creciente y de difícil control
- Existencia de manifestaciones constitucionales
- Evidencia de compromiso neurológico
- Alteraciones relevantes en la exploración física
- Anomalías en los estudios analíticos
- Localización por encima de D5
- Imagen sugestiva de infiltración
- Captaciones gammagráficas en zonas no fracturadas o en regiones distintas de la columna vertebral.

Figura 30. Factores que aumentan la sospecha de fractura vertebral de naturaleza neoplásica

3.4.2. Fractura femoral

La trascendencia clínica y social de la fractura de cadera (fractura femoral) de naturaleza osteoporótica es enorme (163). Conlleva una mortalidad elevada y determina, en un porcentaje importante de pacientes, incapacidad y dependencia. Se estima que un 45% de los enfermos sufren una pérdida de capacidad funcional y que un 30% requieren cuidados y asistencia especializada. Además, el consumo de recursos, tanto en la fase inmediatamente posterior al episodio fracturario como en los meses y años siguientes, es ingente.

Se consideran fracturas de cadera (fracturas de la extremidad proximal del fémur), todas aquellas que se producen desde la cabeza del fémur hasta aproximadamente 5 cm distalmente al trocanter menor y se consideran de naturaleza osteoporótica aquellas que se producen tras un traumatismo de baja energía (caída desde la posición de bipedestación).

En pacientes mayores de 50 años la incidencia en España oscila entre 127,8 y 264,7 casos/100.000 habitantes/año, similar a la de otros países mediterráneos (164) e inferior a la que se observa en los países nórdicos. La edad media de los pacientes oscila entre los 75 y los 80 años y la proporción mujer/varón se sitúa entre 3 y 3,5 (159).

Está bien establecido que los pacientes afectos de una fractura de cadera presentan un riesgo elevado de sufrir un segundo episodio fractuario en esta localización. En este sentido, en los últimos años se están implementando en práctica asistencial las denominadas Unidades de Fractura (*Fracture Liaison Services*) (165-167) en las que se realiza un abordaje integral de los pacientes afectos de fractura de cadera, y de otras fracturas de naturaleza osteoporótica, con la finalidad de llevar a cabo una prevención secundaria.

En virtud de su localización se distinguen dos tipos de fracturas de cadera, las intracapsulares y las extracapsulares (intertrocantéreas). Las manifestaciones clínicas (168) dependen en gran medida del tipo de fractura.

En las fracturas intracapsulares no desplazadas el paciente experimenta un dolor moderado en la región inguinal o en la cara anteromedial del tercio medio del muslo, acompañado de una claudicación a la marcha más o menos acentuada. No se observan deformidades a la exploración física; el movimiento de la articulación de la cadera está algo limitado y acentúa el cuadro álgico. La percusión sobre el trocánter mayor es especialmente dolorosa. En las fases iniciales puede no observarse el trazo de la fractura, en cuyo caso debe practicarse una gammagrafía a las 48 horas del inicio de la clínica o nuevas radiografías transcurridos 15 días; en ocasiones es necesario recurrir a la tomografía computadorizada. Las fracturas desplazadas se manifiestan en forma de dolor intenso e impotencia funcional muy acentuada. La exploración pone de manifiesto un actitud del miembro inferior en rotación externa y abducción; se produce un acortamiento del miembro por la tracción muscular sobre el trocánter mayor, que está ascendido en relación a la línea de Rose-Nelaton, que es la línea de unión de la espina

iliaca anterosuperior y el isquion. El diagnóstico se confirma con la práctica de un estudio radiológico simple.

Las fracturas intertrocanteréas se manifiestan por dolor muy intenso en la región de la cadera e impotencia funcional absoluta en el miembro inferior, que se encuentra acortado en abducción y sobre todo en rotación externa. Cualquier intento de movilización de la cadera desencadena un gran dolor; puede observarse una equimosis sobre el trocánter mayor. El diagnóstico se confirma mediante radiografía simple.

Las fracturas femorales pueden comportar complicaciones locales, dependientes en gran medida del tipo de fractura (esencialmente osteonecrosis) y complicaciones generales o sistémicas (figura 31), que en buena parte se deben a las comorbilidades previas que presentan los pacientes.

Complicaciones sistémicas de los pacientes con fractura de cadera

- Trombosis venosa profunda
- Embolismo pulmonar
- Úlceras de decúbito
- Infecciones urinarias
- Neumonía
- Insuficiencia cardíaca
- Hemorragia digestiva
- Cuadros confusionales
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Desnutrición

Figura 31. Complicaciones sistémicas asociadas a la fractura de cadera

3.4.3. Fractura distal de antebrazo

La morbilidad generada por la fractura distal de antebrazo, también denominada fractura de la extremidad distal del radio, es inferior a la causada por la fractura vertebral y por la fractura de cadera. Determina, eso sí, una alteración de la calidad de vida relacionada con la salud (169) y actúa como predictora de otras fracturas osteoporóticas.

Las fracturas de la extremidad distal del radio son aquellas cuyo trazo se localiza a menos de 3 cm de la articulación radiocarpiana. Se distinguen tres tipos (170):

- a) Fractura de Colles: es la fractura más habitual; existe un desplazamiento dorsal y radial del fragmento distal.
- b) Fractura de Smith: es una fractura menos frecuente; el desplazamiento del fragmento distal es volar o palmar (fractura de Colles invertida).
- c) Fracturas parcelares: son fracturas cuyo trazo no afecta a toda la sección transversal del radio, como ocurre en la fractura de Hutchinson, la fractura de la apófisis estiloides radial.

En un estudio realizado en población asturiana, Naves et al (171) estimaron una incidencia total de fractura de Colles de 477/100.000 personas/año; la fractura fue mucho más frecuente en mujeres que en varones. Estos valores son similares a los obtenidos en otros estudios europeos (172).

En las mujeres la tasa de incidencia de la fractura distal de antebrazo aumenta rápidamente desde los 50 a los 65 años, permaneciendo estable posteriormente. En varones, la incidencia se mantiene prácticamente inalterable a lo largo de la vida.

La fractura de la extremidad distal del radio se produce por la conjunción de dos mecanismos: a) la existencia de una densidad mineral ósea baja y b) la presencia de un traumatismo de baja intensidad, en concreto caída sobre la mano desde la posición de

bipedestación; en la fractura de Colles la mano está en flexión dorsal y en la de Smith en flexión palmar

La fractura distal de antebrazo (173) debe sospecharse en toda persona que tras una caída sobre la mano refiera dolor en la región de la muñeca con impotencia funcional. La exploración física pone de manifiesto tumefacción, dolor selectivo a la presión, y una deformidad más o menos acusada, que adopta una disposición en “dorso de tenedor” o “bayoneta” en las fracturas de Colles y en “pala de jardinero” o “guadaña” en las de Smith; la movilidad de la muñeca está claramente limitada. El diagnóstico se confirma con la realización de una radiografía anteroposterior y una radiografía lateral de la muñeca.

Se estima que entre un 30% y un 35% de los pacientes presentan algún tipo de complicación o de secuela. La más frecuente es la compresión del nervio mediano, que puede aparecer precozmente o en fases tardías, seguida de la distrofia simpaticorrefleja y de la patología tendinosa, fundamentalmente la ruptura del extensor largo propio del pulgar.

3.5. Exploraciones complementarias

Se engloban en este epígrafe los estudios analíticos y las técnicas de imagen

3.5.1. Estudios analíticos

En la osteoporosis no se observan anomalías en los parámetros que evalúan el metabolismo fosfo-cálcio. Especialmente en los pacientes de edad avanzada pueden observarse valores bajos de calcidiol y de 1-25 (OH)₂-D con discreto aumento reactivo de la PTH.

Estos parámetros resultan útiles especialmente en el diagnóstico diferencial con otras osteopatías metabólicas (osteomalacia, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo).

Los denominados marcadores del remodelado óseo (174) son sustancias que provienen de los osteoblastos y de los osteoclastos o bien productos generados durante la formación o la degradación de la matriz ósea. Su cuantificación proporciona información acerca de la actividad metabólica del hueso, tanto en su vertiente de formación como de resorción.

Entre los marcadores de formación ósea destacan la osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea y los propéptidos carboxi y aminoterminal del procolágeno tipo I (PICP y P1NP); y entre los de resorción, los telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno I (CTX en sangre y orina, y NTX en orina) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR 5b)

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo no permiten establecer el diagnóstico de osteoporosis; no sustituyen a las técnicas de medición de la masa ósea. Reflejan actividad funcional, no el grado de afección cuantitativa de la masa ósea. En cambio, pueden tener utilidad en la monitorización de la respuesta a un fármaco antirresortivo. La reducción de los marcadores a un valor predeterminado podría ser un indicador precoz de eficacia terapéutica (175); se dispondría de una información acerca del efecto beneficioso del fármaco antes de practicar un estudio densitométrico de control.

No se recomienda (176) la determinación sistemática de los marcadores óseos para el diagnóstico de las pacientes con osteoporosis, pero puede suponer una ayuda en el control de la respuesta terapéutica

3.5.2. Radiografías

El valor fundamental de la radiografía radica en poner de manifiesto la línea de fractura. En ausencia de fracturas, la utilidad de la radiología convencional es menor. La densidad aparente de los cuerpos vertebrales en las radiografías habituales está influida por distintas circunstancias independientes de la densidad real, tales como la intensidad y la penetración del rayo, la calidad de la placa y la técnica de revelado. Aún y suponiendo que la calidad técnica sea óptima y uniforme, la alteración de la densidad mineral ósea

sólo es detectada por el observador cuando alcanza o supera el 25% - 30% del material óseo perdido.

No obstante, existen imágenes que permiten sospechar la existencia de una osteoporosis y que obligan a practicar una densitometría con la finalidad de confirmar el diagnóstico. Uno de los signos más precoces de osteopenia radiológica es la disminución o la desaparición de las trabéculas horizontales del cuerpo vertebral mientras que las verticales persisten e incluso aumentan su grosor. En fases más avanzadas pueden desaparecer también las trabéculas verticales con lo cual la densidad del cuerpo se iguala con la de las partes blandas.

Cabe remarcar que la realización de una radiografía es imprescindible a la hora de hacer consideraciones acerca del dolor que presenta un paciente afecto de osteoporosis; en ausencia de fracturas, el cuadro álgico no debe atribuirse a esta enfermedad ósea. El que un paciente presente osteoporosis no le exime de estar afecto de otras enfermedades; la radiología convencional puede aportar una información valiosa acerca de la etiopatogenia del proceso causante del dolor.

En los pacientes de edad avanzada resulta útil disponer de un estudio radiografico de la columna lumbar, en el momento de la realización de un estudio densitométrico. La nitidez de imagen del densitómetro no es óptima y las radiografías pueden servir de guía al operador, en los casos dudosos, a la hora de marcar los límites intervertebrales y de excluir del estudio las fracturas vertebrales. Además, la evidencia radiológica de calcificaciones aórticas o paravertebrales o de una artrosis intensa debe llevar a considerar la posibilidad de que los resultados de la densitometría de columna estén artefactados.

3.5.3 Densitometría ósea

Existe un amplio consenso acerca de que la absorciometría fotónica dual de fuente radiológica (DXA) (177,178) es la mejor técnica para evaluar el estado de la densidad

mineral ósea. La fuente es estable, la exactitud y la precisión son elevadas y la resolución de la imagen es adecuada.

3.5.3.1. Características técnicas

El principio físico fundamental en que se basa la DXA es la medición de la transmisión de rayos X con energías fotónicas altas y bajas a través de la zona a explorar. Puesto que la atenuación de los rayos X depende de la estructura que atraviesan y de la energía de los fotones, la medición de los factores de transmisión en dos energías diferentes permite determinar las densidades del hueso y del tejido blando.

Con la DXA es posible analizar cualquier región anatómica o, incluso, el esqueleto en su totalidad. Se conoce que la evaluación de la densidad mineral ósea de una zona determinada es la mejor forma de predecir el riesgo de fractura en esa región concreta. Dado que las fracturas vertebrales y femorales son las que causan una mayor morbilidad, en práctica asistencial se estudian la columna vertebral y el fémur proximal (DXA centrales).

En la columna lumbar la zona que se analiza es L1 - L4 o bien L2 - L4. En la proyección posteroanterior (figura 32) se evalúa no sólo el cuerpo vertebral, sino también los procesos posteriores, constituidos fundamentalmente por hueso cortical. La fiabilidad puede estar influenciada por diversos factores como son la presencia de calcificaciones vasculares o de una artrosis relevante. En un intento de superar estas limitaciones surgió la proyección lateral. No obstante, hoy por hoy, la mayoría de las Unidades de Densitometría siguen utilizando la proyección póstero-anterior. En el fémur proximal, se evalúa (figura 32) el cuello, el trocánter, la región intertrocantérea, el triángulo de Ward y el área total.

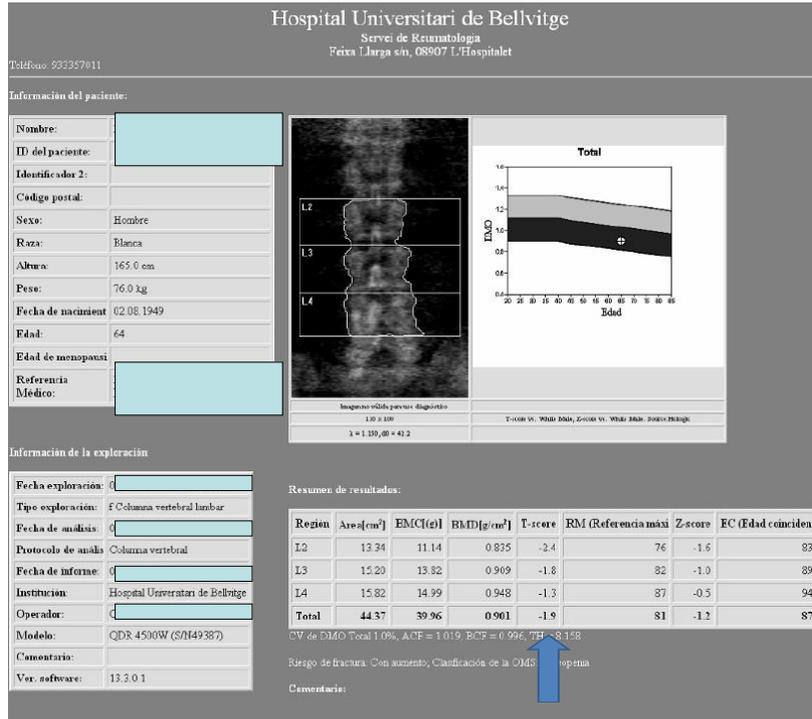


Figura 31. Evaluación densitométrica (antero-posterior) de la columna lumbar

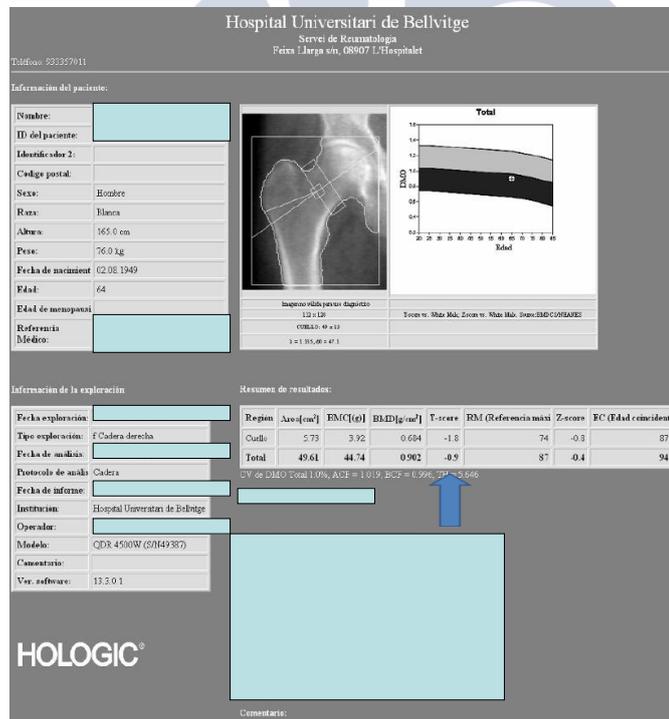


Figura 32. Evaluación densitométrica del tercio proximal de fémur

3.5.3.2. Interpretación de los resultados

Los resultados, tanto en columna vertebral como en fémur proximal, se expresan como densidad de área, es decir en gramos de mineral óseo por área proyectada (g/cm^2). El valor absoluto de densidad mineral ósea que proporciona la densitometría es poco operativo; es más útil establecer referencias respecto a grupos poblacionales. Así, los resultados se expresan como número de desviaciones estándares (DE) respecto a los valores medios de la población de 20 a 40 años del propio sexo del paciente evaluado (T - score) (figura 33) o respecto a los valores medios de la población de referencia de su misma edad y sexo (Z - score) (figura 33).

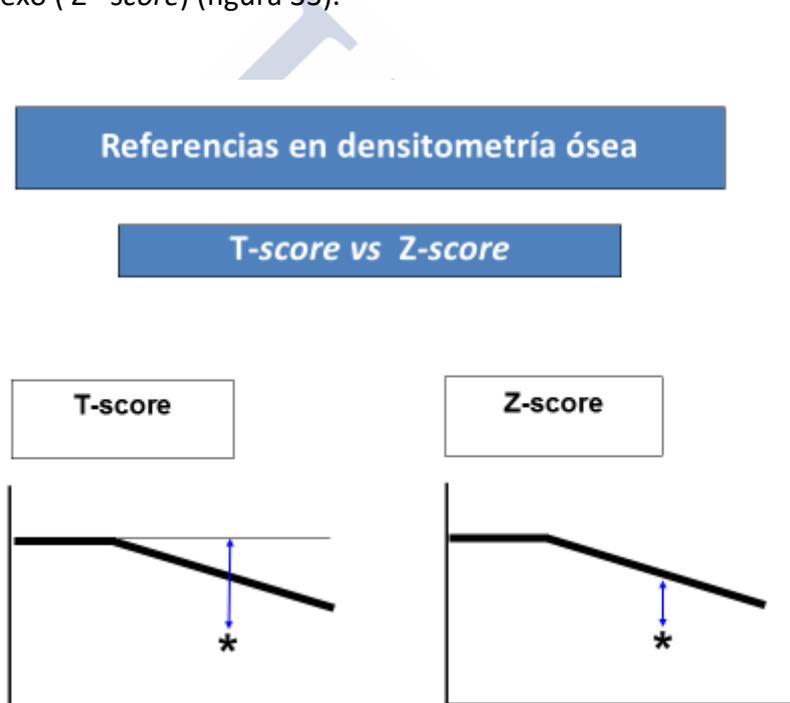


Figura 33. Referencias poblacionales en densitometría

Resulta especialmente interesante determinar el denominado umbral de fractura, que se define como un punto de corte de la densidad mineral ósea que captura a la gran mayoría de pacientes con fracturas osteoporóticas. La situación de este umbral de fractura es necesariamente arbitraria y se establece a partir de un compromiso entre especificidad y sensibilidad. En las mujeres posmenopáusicas, un punto de corte de -2.5 DE T - score

parece satisfacer correctamente los postulados que definen el umbral de fractura; desde 1994, tras la emisión de un informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (179), se utiliza para sustentar la definición operativa de osteoporosis. En aras de expresar de forma gradual la intensidad de la pérdida ósea se han definido otros puntos de corte (figura 34).

Categorías diagnósticas de la OMS	
Mujeres postmenopáusicas	
DMO	Categoría diagnóstica
T-score > -1	Normal
T-score entre -1 y -2,5	Osteopenia
T-score < -2,5	Osteoporosis
T-score < -2,5 y presencia de fracturas	Osteoporosis establecida ("grave")

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843: 1 – 129.

Figura 34. Valoración de la densidad mineral ósea. Categorías de la OMS.

En varones de edad igual o inferior a 50 años y en mujeres posmenopáusicas, se considera que estos puntos de corte no rigen. Se ha postulado la aproximación que se refleja en la figura 35.

Umbral de diagnóstico
Varones y mujeres premenopáusicas

- En varones de edad igual o superior a 50 años, se establecerá el diagnóstico de osteoporosis a partir de un T-score $< -2,5$ DE
- En varones de edad inferior a los 50 años a la hora de establecer consideraciones sobre el estado de la densidad mineral ósea debería utilizarse el Z – score (válido también para mujeres premenopáusicas)

International Society for Clinical Densitometry. Position paper. 2005.

Figura 35. Valoración de la densidad mineral ósea en varones y en mujeres premenopáusicas (ISCD)

Los valores absolutos de la densidad mineral ósea en una región determinada son diferentes con cada marca comercial de densitómetro. Se han elaborado tablas de conversión con la finalidad de lograr una estandarización. En nuestro país se realizó un estudio poblacional (180) que ha permitido disponer de los valores de normalidad para equipos Hologic®, tanto para mujeres como para varones.

3.5.3.3. Indicaciones

La realización de un estudio densitométrico a toda la población parece inviable y el sentido común dicta la necesidad de poner en marcha una estrategia de selección. En los últimos años se han publicado diversas guías, avaladas por sociedades científicas y autoridades sanitarias, que intentan racionalizar la demanda de la densitometría. Los criterios de selección se basan en la presencia de factores de riesgo y muchas indicaciones se repiten en las diversas guías. Hoy por hoy, no puede considerarse que una guía sea superior a las demás, dado que no hay estudios que evalúen el coste-efectividad

del procedimiento. En las figura 36 y 37 se exponen las indicaciones propuestas las de la *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD) (181)

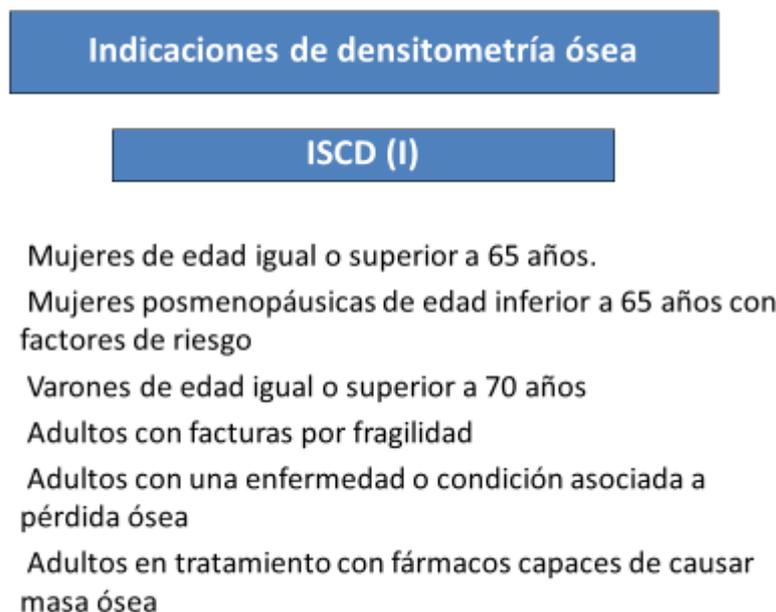


Figura 36. Indicaciones de densitometría propuestas por la *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD)

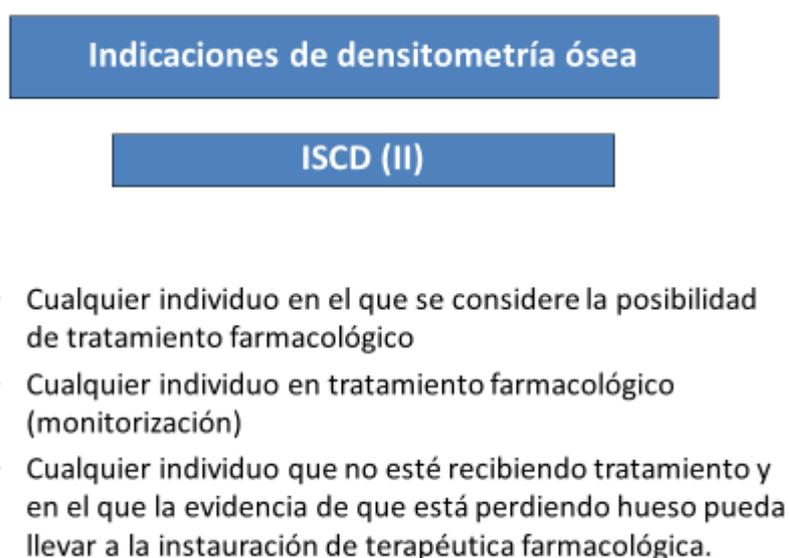


Figura 37. Indicaciones de densitometría propuestas por la *International Society of Clinical Densitometry* (ISCD)

La DXA resulta útil en la monitorización de la eficacia de un tratamiento instaurado con la finalidad de aumentar la densidad mineral ósea y de disminuir el riesgo de fractura. Se asume que el intervalo mínimo que debe transcurrir entre dos exploraciones es de un año. Dado el coeficiente de variabilidad de las exploraciones DXA, parece razonable realizar las mediciones cada 2- 4 años.

Es obvio que los densitómetros no permiten establecer distinciones entre las enfermedades que pueden cursar con una densidad mineral ósea baja. Deberá tenerse especial cuidado en no considerar como *osteoporóticos* a pacientes afectados de osteomalacia o hiperparatiroidismo.

3.5.3.4. Equipos DXA periféricos

Los mayores inconvenientes de la DXA central radican en su coste y en que precisan de un dimensionado físico amplio para su ubicación. En los últimos años se han desarrollado equipos que permiten evaluar la densidad mineral ósea en zonas esqueléticas periféricas, esencialmente en la falange de la mano y en el calcáneo. Su coste es mucho menor, y son trasportables, circunstancia especialmente interesante ya que posibilitan la evaluación del paciente en la propia consulta médica.

Se considera que los DXA periféricos (182, 183) pueden ser útiles en la predicción del riesgo de fractura, pero que se precisa de mayor información para recomendar su utilización como única técnica de medida en la práctica asistencial. Lo que si está bien establecido (184) es que el umbral de diagnóstico no es intercambiable entre los DXA centrales y los periféricos.

3.5.4. Tomografía axial computadorizada

La medición se lleva a cabo fundamentalmente en columna y los resultados se expresan volumétricamente (g/cm^3). Permite evaluar (185) de forma selectiva el hueso trabecular de los cuerpos vertebrales, con independencia del hueso cortical circundante y obviar las

interferencias que afectan a la DXA. La precisión de la técnica disminuye a medida que aumenta la edad de los pacientes evaluados, como consecuencia de la presencia de grasa intramedular. La radiación que recibe el paciente es más alta que con la DXA.

Puede, no obstante, analizarse cualquier región anatómica y de hecho están disponibles equipos que permiten explorar el antebrazo distal o la tibia (pQCT) (186).

3.5.5. Ultrasonidos

Los ultrasonidos cuando se aplican sobre una estructura pueden reflejarse y transmitirse. Existen dos métodos de evaluación de masa ósea por ultrasonidos, diferenciados en virtud de que se mida la atenuación de la amplitud de la onda (BUA: *Broadband Ultrasound Attenuation*) o la velocidad de transmisión (SOS: *Speed of Sound*) a través del hueso.

Los ultrasonidos deben aplicarse sobre regiones esqueléticas accesibles, con escaso tejido blando circundante. La zona de medición con la que se tiene mayor experiencia es el calcáneo; también existen equipos que permiten evaluar las falanges, la rótula y la tibia.

La evaluación mediante ultrasonidos presenta incuestionables ventajas. No precisa de fuente radiológica, el equipo suele ser portátil, la exploración es rápida y el coste de la instalación es muy bajo. Además, posee la capacidad de predecir el riesgo de fractura de zonas anatómicas alejadas (187) y proporciona cierta información sobre aspectos cualitativos del hueso.

Tradicionalmente se ha considerado que el coeficiente de variación de la técnica era elevado y que ello constituía un factor limitante de uso en estudios longitudinales; no obstante, trabajos recientes parecen poner de manifiesto que la precisión a largo plazo de los nuevos equipos es adecuada y que los ultrasonidos pueden utilizarse para monitorizar la eficacia de un determinado tratamiento.

3.5.6. Trabecular bone score

El denominado *trabecular bone score* (TBS) (188,189) es un índice que evalúa la microarquitectura ósea a partir de la medición habitual de la densitometría. De la imagen de la densitometría se analizan las variaciones de la intensidad de cada pixel, estimando así la microarquitectura de forma independiente de la BMD.

El TBS se correlaciona de forma positiva con el número de trabéculas y con su conectividad y negativa con el espacio entre las trabéculas. Un valor alto de TBS significa que la microarquitectura ósea es densa, bien conectada con pequeños espacios entre trabéculas. Por el contrario, un valor bajo de TBS significa que la microarquitectura del hueso es anómala, mal conectada, con amplios espacios entre trabéculas.

Unos valores de TBS > 1,350, se consideran que reflejan una microarquitectura normal; entre 1,200 y 1,350 una microarquitectura parcialmente degradada y unos valores inferiores a 1,200 una microarquitectura degradada.

3.5.7. Otras técnicas de imagen.

La gammagrafía ósea, la tomografía computadorizada y la resonancia magnética son técnicas que poseen una gran utilidad práctica en el diagnóstico diferencial de la fractura vertebral, esencialmente en el despistaje de la metástasis. También sirven para poner de manifiesto fracturas de estrés no evidenciadas con la radiología convencional.

3.6. Herramientas de predicción de riesgo de osteoporosis y de fractura.

Se han elaborado diversas escalas de puntuación para valorar el riesgo de padecer osteoporosis densitométrica y de fractura osteoporótica.

Las herramientas más utilizadas en la predicción de osteoporosis densitométrica, son las siguientes:

a) Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI).

Se conforma (190) a partir de la edad, el peso y la utilización de estrógenos. Se otorga la siguiente puntuación: 15 puntos si edad \geq 75 años, 9 si entre 65 – 74 y 5 si entre 55 y 64 años; peso: 9 puntos si $<$ 60 kg y 3 si entre 60 -69,9 kg; 2 puntos si no se recibe tratamiento estrogénico. Se considera que debe realizarse una densitometría si la puntuación global es superior a 9.

b) Osteoporosis Self Assessment Tool (OST)

Se calcula (191) a partir de la ecuación: $0,2 \times (\text{peso en kg} - \text{edad en años})$. Se considera que debe realizarse una densitometría si la puntuación global es inferior a 2.

c) Body Weight Criterion (BWC)

Se considera (192) que debe realizarse una densitometría si el peso es inferior a 70 kg

d) Osteoporosis index of risk (OSIRIS)

Se conforma (193) a partir del peso, el uso de estrógenos y la historia previa de fractura de bajo impacto.

La capacidad para predecir una densidad mineral ósea baja es similar en todas ellas (194).

Las herramientas más utilizadas en la predicción del riesgo de fractura son las siguientes:

a) Fracture Risk Assesment Tool (FRAX)

La herramienta FRAX (195) permite calcular la probabilidad de presentar, en los siguientes 10 años, una fractura osteoporótica mayor (cadera, vertebral clínica, húmero y antebrazo distal) y una fractura de cadera. La herramient facilita un valor numérico tanto si se dispone del valor de la densidad mineral ósea como si no.

b) Garvan Medical Research Institute

La herramienta (196) precisa de información acerca del género, la edad, la presencia de fracturas por fragilidad a partir de los 50 años y las caídas en los últimos 12 meses. Puede añadirse el valor de la densidad mineral ósea si se dispone de ella. En caso contrario, el cálculo también se efectúa, pero el programa solicita la inclusión del peso.

Una vez introducidos los datos, se obtiene el riesgo de fractura para cualquier fractura por fragilidad y de forma específica para fractura de cadera, tanto a los 5 como a los 10 años

c) QFracture Index

Con la herramienta (197) se calcula, a partir de la información de 25 variables, la probabilidad de sufrir, en los siguientes 10 años, una fractura osteoporótica mayor (cadera, vertebral, húmero o antebrazo distal) o una fractura de cadera. La herramienta no contempla el valor de la densidad mineral ósea.

Las tres herramientas tienen una capacidad discriminatoria parecida y un redondimento moderado (198,199)

3.7 Tratamiento

Deben considerarse (176, 200) tanto las medidas farmacológicas como las no farmacológicas

3.7.1. Medidas no farmacológicas

Deben asegurarse unos aportes adecuados de calcio y de vitamina D, elementos básicos en el mantenimiento de la homeostasis esquelética, en un contexto dietético equilibrado (201,202).

La ingesta diaria de calcio debe ser de 1.000-1.200 mg/día. El calcio es un nutriente y como tal la mejor manera de ingerirlo es con la comida. Los mayores aportes se consiguen con la leche y con los derivados lácteos.

Los niveles séricos de 25OHD deben situarse por encima de 20 ng/ml, y preferiblemente superar los 30 ng/ml. Los requerimientos diarios de vitamina D se han cifrado en 800 UI. El contenido en vitamina D de la mayoría de los alimentos, con excepción de algunos pescados grasos, es muy bajo; existen, no obstante, leches, margarinas, mantequillas y cereales suplementados con vitamina D. Fundamentalmente, el aporte de vitamina D al organismo se consigue a través de la piel, al transformar los rayos ultravioletas solares el 7-dehidrocolesterol de la dermis y de la epidermis en provitamina D.

Debe mantenerse una adecuada proporción en la ingesta de los nutrientes básicos. Asimismo deben incorporarse las cantidades de vitaminas (esencialmente, A, C y K) y de oligoelementos (magnesio y cinc entre otros) necesarios para el mantenimiento de la salud ósea.

Es aconsejable evitar la inmovilidad, desarrollar pautas fisioterápicas que limiten la deformidad y el dolor y abstenerse de fumar y de ingerir cantidades excesivas de alcohol.

El ejercicio físico (203) incrementa la masa ósea en la época del crecimiento en niños y adolescentes y puede disminuir la pérdida ósea que se produce en personas de edad avanzada. Además, aumenta la flexibilidad, la coordinación y la fuerza muscular, circunstancias importantes en la reducción del riesgo de caída.

Es preciso aconsejar la práctica de un paseo diario, elemento muy importante en la preservación de los esquemas motores del enfermo.

Recomendar la abstención del tabaco y evitar la ingesta excesiva de alcohol es importante como perspectiva de salud, incluso aunque el efecto sobre la reducción del riesgo de fractura sea modesto. Intervenir sobre el riesgo de caída resulta fundamental. Algunas de

las causas de caída en el anciano son consustanciales al proceso del envejecimiento y por lo tanto, difícilmente modificables. Por contra, otras son potencialmente corregibles (204).

La utilización de protectores externos ha demostrado utilidad en la prevención de las fracturas de cadera en ancianos ingresados en alguna institución; se han observado reducciones de hasta el 60% en el riesgo de fractura. Sin embargo, la implementación, el cumplimiento y la aceptación de los protectores de cadera es aún muy bajo (205).

3.7.2. Medidas farmacológicas

Con los fármacos disponibles actualmente se pueden llevar a cabo estrategias de intervención frente a la osteoporosis que garantizan una adecuada respuesta a los distintos escenarios que se establecen en la práctica clínica. No obstante, deben tenerse en cuenta una serie de consideraciones: a) la eficacia de las diversas opciones terapéuticas se ha testado en un contexto de ensayo clínico, en el que se minimizan considerablemente los efectos del incumplimiento terapéutico, b) no existen estudios comparativos de eficacia entre las distintas opciones farmacológicas, por lo tanto no pueden establecerse jerarquías en virtud de la magnitud del efecto. Los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis se dividen en dos grupos en función de su mecanismo de acción (176): a) agentes inhibidores de la resorción ósea (antirresortivos) (figura 38), y b) agentes promotores de la formación ósea (osteofomadores) (figura 39).

Osteoporosis. Tratamiento farmacológico (I)

Antirresortivos

- **Bisfosfonatos**
 - Alendronato
 - Risedronato
 - Ibandronato
 - Zoledronato
- **Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)**
 - Raloxifeno
 - Bazedoxifeno
- **Denosumab (anti – RANKL)**

Figura 38. Fármacos antirresortivos disponibles

Osteoporosis. Tratamiento farmacológico (II)

Osteoformadores

- **Teriparatida**
- **Ranelato de estroncio (mecanismo de acción mixto)**

Calcio-Vitamina D

- Se requieren una ingesta adecuada de calcio y de unos niveles normales de vitamina D para que los fármacos antirresortivos u osteoformadores sean eficaces
- Debe valorarse la necesidad de realizar una suplementación farmacológica de Ca + vitamina D

Figura 39. Fármacos osteoformadores disponibles

Los bisfosfonatos son fármacos análogos a los pirofosfatos endógenos, de los que difieren por la sustitución de un oxígeno (P-O-P) por un carbono (P-C-P), con capacidad de frenar la resorción ósea, al inhibir el reclutamiento, la diferenciación y la actividad biológica de los osteoclastos, y al fomentar su apoptosis. Los bisfosfonatos con indicación en el tratamiento de la osteoporosis son el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el zoledronato.

Se ha demostrado (176) que alendronato, risedronato y zoledronato tienen capacidad de reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y de cadera. Por contra, ibandronato únicamente ha demostrado capacidad para reducir las fracturas vertebrales

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) son fármacos que se unen a los receptores de los estrógenos provocando una modificación en la transcripción génica que comporta un efecto agonista o antagonista en función del tejido diana. Se dispone de raloxifeno y bazedoxifeno

Se ha demostrado (176) que los SERM tienen capacidad de reducir las fracturas vertebrales.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal frente a RANK-L. Es el único fármaco disponible en la actualidad frente a la osteoporosis. Se ha demostrado (176) que tiene capacidad de reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales y de cadera.

La hormona paratiroidea administrada intermitentemente ejerce una acción estimuladora sobre la formación ósea. En práctica asistencial se utiliza la PTH recombinante humana, con un fragmento N-terminal sintético [rhPTH (1-34) o teriparatida]. Se administra por vía subcutánea.

Se ha demostrado (176) que teriparatida tiene capacidad de reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales.

Se asume que ranelato de estroncio tiene un mecanismo mixto de actuación, anti-resortivo y osteoformador. Sus potenciales efectos secundarios (cutáneos, cardiovasculares) limitan su uso a pacientes con osteoporosis grave para los que no exista otra alternativa terapéutica, siempre que no exista historia personal de eventos cardiovasculares o de HTA mal controlada.

Se ha demostrado (176) que ranelato de estroncio tiene capacidad para reducir tanto las fracturas vertebrales como las no vertebrales.

Cabe considerar que la mayoría de los ensayos clínicos con asignación aleatoria se han realizado en el ámbito de la osteoporosis posmenopáusia. La información de que se dispone es de alta calidad y por ello se han podido diseñar guías de práctica clínica con la finalidad de optimizar la actividad asistencial (176, 195, 206, 207). La incertidumbre existente en el ámbito de la osteoporosis del varón (176, 208,209) y de la inducida por glucocorticoides (176, 210 – 212) es muy superior.

4. Osteoporosis en la artritis reumatoide

La osteoporosis constituye una de las principales comorbilidades de los pacientes con artritis reumatoide. A su vez, esta enfermedad constituye una de las principales causas de osteoporosis secundaria.

4.1 Etiopatogenia

En la artritis reumatoide concurren diversas circunstancias que favorecen la aparición de osteoporosis (213,214). El abordaje de la etiopatogenia de la pérdida ósea generalizada que presentan los pacientes debe realizarse desde una óptica multifactorial. Además de considerar el papel de los factores intrínsecos al individuo (edad, género y base genética, entre otros), se debe tener en cuenta que habitualmente en un mismo enfermo

concurrer varios factores extrínsecos que causan pérdida ósea, esencialmente la actividad inflamatoria mantenida y el tratamiento con glucocorticoides.

Está perfectamente establecido (215) 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 (osteoporosis). Como se ha expuesto, 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.

La relación entre la pérdida focal y la generalizada, es clara. Los pacientes con enfermedad erosiva presentan unos valores significativamente menores de densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cuello femoral (216).

El efector final de los mecanismos reguladores es el sistema constituido por la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappaB (RANKL) (217-219). La cantidad de RANKL respecto de la de OPG constituye el principal determinante de la actividad de los osteoclastos. Al analizarse la interfaz (220) entre el *pannus* y el hueso, en las zonas de erosión se observa la presencia de células multinucleadas que corresponden a osteoclastos, en conjunción con fibroblastos y macrófagos, y se constata expresión de RANKL. Por otro lado, cabe considerar que los linfocitos T activados tienen capacidad de expresar RANKL y, con ello, contribuir a la destrucción ósea. Especialmente interesante resulta la observación (221) de que, en pacientes con AR de inicio, el valor circulante basal de OPG: RANKL y el valor medio de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el primer año actúan como determinantes independientes de la aparición futura (5 años) de erosiones óseas; la progresión de la destrucción radiológica es mayor en los pacientes con valores altos de VSG y bajos de OPG: RANKL. Así pues, la especial propensión de la sinovial inflamada en la AR a inducir resorción ósea probablemente esté relacionada con su capacidad de producir diversos factores que pueden inducir, de forma directa o indirecta, la activación y la diferenciación

de los osteoclastos (222-224), como la interleucina (IL) 6, la IL-11, la y, especialmente, la IL-17 la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el RANKL; la sinergia entre estos últimos factores resulta especialmente relevante . Se conoce (224), además, que los anticuerpos anti-PCC ejercen un efecto directo, independiente, de estimulación de RANKL y se ha demostrado (225) que los pacientes con artritis reumatoide de inicio seropositivos presentan una mayor pérdida ósea

Por otro lado, estas mismas citocinas, especialmente TNF α estimulan la producción de esclerostina y de dickkopf-1 (Dkk-1), moléculas que ejercen una acción inhibitoria sobre la vía *Wnt*, crucial para la diferenciación osteoblástica (226,227)

La pérdida ósea generada por la actividad inflamatoria en la artritis reumatoide acontece, pues, por un desacoplamiento entre la formación y la resorción. La resorción ósea (como consecuencia de un descenso en la relación OPG: RANKL) está aumentada y la formación ósea (como consecuencia de una inhibición de la vía *Wnt*) está disminuida.

Los glucocorticoides (228) inducen pérdida ósea, tanto cortical como trabecular, en tanto que estimulan la supervivencia y la actividad de los osteoclastos y, fundamentalmente, suprimiendo el desarrollo y la actividad de los osteoblastos y de los osteocitos así como promoviendo su apoptosis. Además, alteran la microarquitectura, determinando una disminución de la resistencia ósea y causan miopatía.

Indiscutiblemente, administrados a dosis altas a pacientes con enfermedad muy activa, aumentan el riesgo de fractura. Ahora bien, en pacientes a los que se administra a dosis bajas, especialmente como terapia puente hasta que los FAME sean efectivos, es probable que la nocividad sea poco relevante, o incluso inexistente, dada su potente actividad antiinflamatoria.

En cuanto al metotrexato (229), parece que puede afirmarse que a las dosis en que se administra en la artritis reumatoide no induce pérdida ósea adicional. No existen estudios

en los que se haya analizado la acción de la leflunomida, la salazopirina o la hidroxicloroquina sobre la densidad mineral ósea.

En cuanto a los FAME biológicos (222, 224,230) la información disponible respecto a su efecto sobre la densidad mineral ósea hace referencia a los fármacos anti-TNF. El conocimiento respecto al comportamiento de otros fármacos es mucho menor. Globalmente, parece que puede considerarse que los fármacos biológicos no son nocivos para el hueso. Al contrario, en tanto que reducen de forma muy considerable la actividad inflamatoria o, incluso, consiguen la remisión de la enfermedad, ejercen un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea.

4.2 Magnitud del problema

Está perfectamente establecido que los pacientes con artritis reumatoide presentan una menor densidad mineral ósea (231,232) que la población general y una superior incidencia de fracturas (233).

La actividad inflamatoria y el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides constituyen los principales determinantes de la pérdida ósea que acontece en la artritis reumatoide (214), si bien también influyen la edad, el índice de masa corporal, el grado de discapacidad, la duración de la enfermedad y la presencia previa de fracturas

La prevalencia de la osteoporosis, definida a partir de criterios densitométricos, depende de las características de la población estudiada. En un estudio noruego de base poblacional (232) en el que se evaluó a mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, la prevalencia de osteoporosis ($T < -2,5$ DE), fue del 16,8% en columna lumbar y del 14,7% en cuello femoral; en varones (231) la frecuencia de una baja masa ósea ($Z < -1$) fue de 30.9% en columna lumbar, 30.8% en cuello femoral y 33% en cadera total.

En estudios de base hospitalaria (234, 235) realizados en España por el grupo de Bellvitge la frecuencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas fue del 44% y en varones del

21%. Se trataba de pacientes de larga evolución (figura 40) que recibían en la mayoría de los casos tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides.

Osteoporosis en la AR. H. U. Bellvitge

	Mujeres (n: 128) ¹	Varones (n: 187) ²
Edad, años	61 ± 11	60 ± 13
Duración AR, años	14 ± 8	9 ± 8
Duración posmenopausia, años	15 ± 10	-
DMO L2L4, g/cm ²	0,856 ± 0,144	0,914 ± 0,154
DMO CF, g/cm ²	0,645 ± 0,116	0,739 ± 0,120
Frecuencia OP	44%	21%

1. Nolla JM et al. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 799 – 801

2. Nolla JM et al. *J Rheumatol* 2006; 33: 1472 - 1475

Evaluaciones realizadas con un densitómetro HOLOGIC QDR 4500

Figura 40. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Bellvitge

Tanto los datos de la serie noruega (base poblacional) como de la serie española (base hospitalaria) reflejan pacientes con enfermedad de larga evolución controlados hace más de una década, en un momento en que no estaba generalizado el uso de fármacos biológicos y en el que no se aplicaban las estrategias de tratamiento por objetivos, ni de control estricto. En una serie contemporánea del Hospital Universitario de Edimburgo (236), con pacientes de características similares (figura 41), las prevalencias de osteoporosis observadas (figuras 42 y 43) fueron sensiblemente menores. Resulta plausible, pues, que las nuevas opciones disponibles para lograr el control de la actividad inflamatoria junto con las nuevas modalidades de seguimiento de los pacientes, estén limitando un tanto la magnitud del problema.

Osteoporosis en la AR. H. U.Edimburgo

	Mujeres (n: 249)	Varones (n: 55)
Edad, años	63,8 ± 11,8	62,3 ± 11,5
Duración AR, años	11 ± 10,5	12,5 ± 11,5
Duración posmenopausia, años	13 ± 10	-
DMO L2L4, g/cm ²	0,890 ± 0.150	0,990 ± 0,140
DMO CF, g/cm ²	0,780 ± 0,160	0,880 ± 0,140
Frecuencia OP	34%	13%

Hauser B et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1759 - 1766.

Evaluaciones realizadas con un densitómetro HOLOGIC QDR 4500 (VFA-T4 a L4)

Figura 41. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Edimburgo

	HUB	HUE
	Mujeres (n: 128) ¹	Mujeres (n: 249) ²
Edad, años	61 ± 11	63,8 ± 11,8
Duración AR, años	14 ± 8	11 ± 8
Duración posmenopausia, años	15 ± 10	13 ± 10
DMO L2L4, g/cm ²	0,856 ± 0.144	0,890 ± 0,150
DMO CF, g/cm ²	0,645 ± 0,116	0,780 ± 0,160
Frecuencia OP	44%	34%

1. Nolla JM et al. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 799 – 801

2. Hauser B et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1759 - 1766.

Evaluaciones realizadas con un densitómetro HOLOGIC QDR 4500

Figura 42 Comparación de la prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide (mujeres posmenopáusicas) de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Bellvitge y en el Hospital Universitario de Edimburgo.

	HUB	HUE
	Varones (n: 187) ¹	Varones (n: 55) ²
Edad, años	60 ± 13	63,8 ± 11,8
Duración AR, años	9 ± 8	12,5 ± 11,5
Duración posmenopausia, años	-	-
DMO L2L4, g/cm ²	0,914 ± 0,154	0,990 ± 0,140
DMO CF, g/cm ²	0,739 ± 0,120	0,880 ± 0,140
Frecuencia OP	21%	13%

1. Nolla JM et al. *J Rheumatol* 2006; 33: 1472 – 1475

2. Hauser B et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1759 - 1766.

Evaluaciones realizadas con un densitómetro HOLOGIC QDR 4500

Figura 43 Comparación de la prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide (varones) de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Bellvitge y en el Hospital Universitario de Edimburgo.

En cuanto a las fracturas, en un estudio multicéntrico clásico del grupo de Amsterdam (237), la prevalencia de las deformidades vertebrales en pacientes (72% mujeres posmenopáusicas) tratadas con glucocorticoides a dosis bajas se situó alrededor del 25% (figura 44) y en los no tratados en un 13%, unos valores superiores a los observados en la serie contemporánea (236) del Hospital Universitario de Edimburgo (figura 45), en la que la algo más de la mitad de los enfermos habían recibido tratamiento con glucocorticoides.

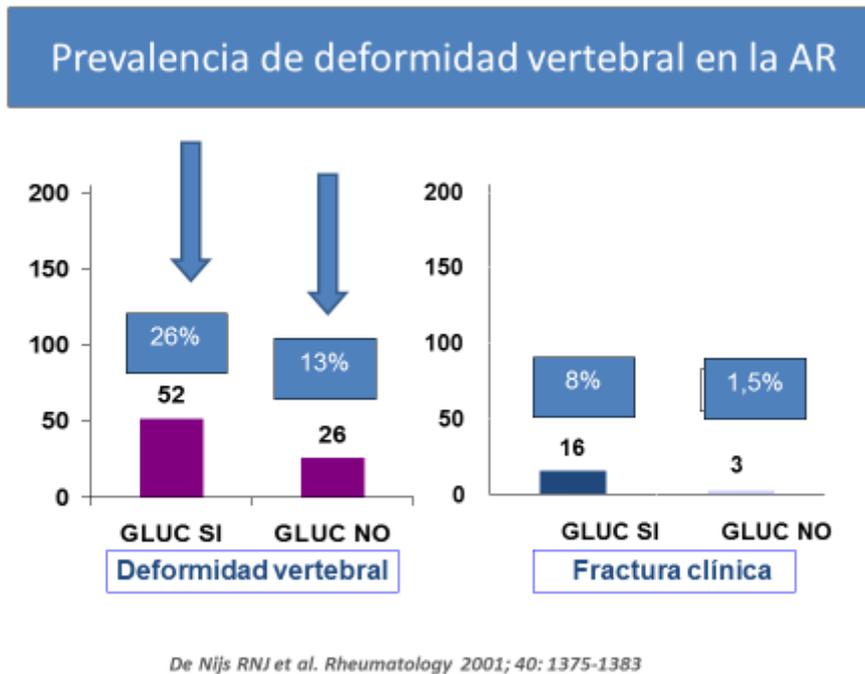


Figura 44. Prevalencia de deformidad vertebral y de fractura clínica en pacientes holandeses (estudio multicéntrico) con artritis reumatoide

Deformidad vertebral en la AR. H. U. Edimburgo

	Mujeres (n: 249)	Varones (n: 55)
Edad, años	63,8 ± 11,8	62,3 ± 11,5
Duración AR, años	11 ± 11	12,5 ± 11,5
Duración posmenopausia, años	13 ± 10	-
DMO L2L4, g/cm ²	0,890 ± 0,150	0,990 ± 0,140
DMO CF, g/cm ²	0,780 ± 0,160	0,880 ± 0,140
Frecuencia OP	34%	13%

Deformidad vertebral: 10%

Deformidad vertebral: 12%

Hauser B et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1759 - 1766.

Evaluaciones realizadas con un densitómetro HOLOGIC QDR 4500 (VFA-T4 a L4)

Figura 45. Prevalencia de deformidad vertebral en pacientes con artritis reumatoide controlados en el Hospital Universitario de Edimburgo

En ocasiones, la fragilidad ósea se traduce en forma de fracturas de ramas isquiopubianas y de tibia o peroné (238, 239); en estos casos, el diagnóstico diferencial con un brote álgico de la enfermedad de base puede resultar difícil.

4.3. Manejo clínico

4.3.1. Evaluación densitométrica

La International Society of Clinical Densitometry (ISCD) y la National Osteoporosis Foundation (NF) recomiendan la realización de una densitometría a toda mujer de edad superior a 65 años y a todos los varones de edad superior a los 70 años. En mujeres posmenopáusicas de edad superior a 50 años y en varones de entre 50 y 69 años, recomiendan la realización de una densitometría en aquellos con factores de riesgo de presentar osteoporosis, definidos como bajo índice de masa corporal, presencia de fractura previa, presencia de enfermedades asociadas con pérdida ósea y uso de fármacos con capacidad de disminuir la densidad mineral ósea (240, 241).

Dado que la artritis reumatoide es una enfermedad que determina pérdida ósea y que buena parte de los pacientes reciben tratamiento con glucocorticoides, en práctica asistencial debe realizarse una densitometría a las mujeres posmenopáusicas y a los varones de más de 50 años afectados de esta enfermedad (242). Dado que con los estudios longitudinales (figura 46) se ha puesto de manifiesto que la pérdida ósea es especialmente intensa en las fases iniciales de la enfermedad (243,244), parece que tiene sentido disponer de una densitometría en los primeros años de evolución del proceso con la finalidad de monitorizar la pérdida ósea y decidir si procede instaurar un tratamiento encaminado a limitar la aparición futura de fracturas.

Pérdida ósea en la AR

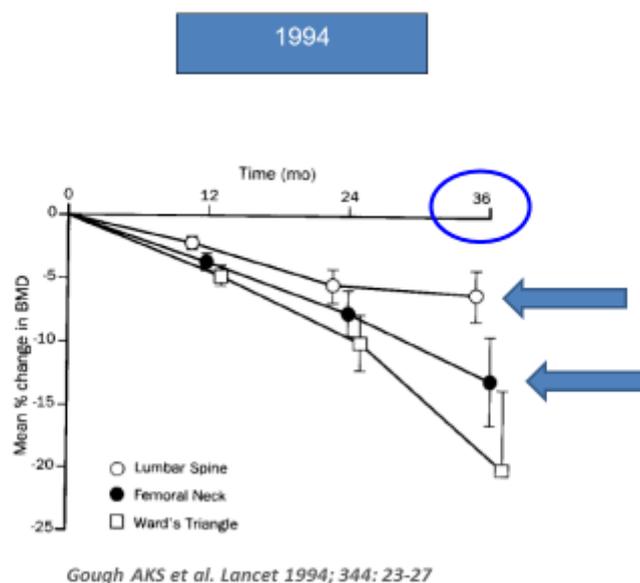


Figura 46. Evolución de la densidad mineral ósea en los primeros tres años de enfermedad.

La alta prevalencia de la artritis reumatoide determina que la realización de un estudio densitométrico en todos los pacientes sea una tarea árdua y especialmente difícil en los centros que no disponen de densitómetro propio, en los que esta técnica está externalizada. En un intento de limitar el problema, se han desarrollado herramientas de predicción de riesgo de osteoporosis en los pacientes con artritis reumatoide (236,245,246). Su utilidad en práctica asistencial apenas se ha testado y los escasos estudios disponibles en este sentido se han llevado a cabo en pacientes con enfermedad evolucionada (234,236,247)

4.3.2 Tratamiento

La actividad inflamatoria constituye el principal factor inductor de pérdida ósea en los pacientes con artritis reumatoide. Los conocimientos actuales avalan que la abolición de la actividad inflamatoria resulta capital a la hora de abordar el problema de la osteoporosis en los pacientes afectados de AR. En este sentido, en estudios preliminares se

ha puesto de manifiesto el efecto beneficioso en el hueso que se deriva de la utilización de las terapias biológicas (224,230).

Por otro lado, por las evidencias disponibles parece demostrado que los tratamientos disponibles frente a la osteoporosis en la población general resultan también útiles en los pacientes con artritis reumatoide (248,249)





HIPÓTESIS

1. Principal

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, las herramientas clínicas de predicción de osteoporosis presentan una correcta sensibilidad y especificidad, así como un adecuado valor predictivo, tanto positivo como negativo.

2. Secundarias

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, las herramientas clínicas específicas, es decir las diseñadas para ser utilizadas en esta enfermedad presentan una superior capacidad discriminativa que las herramientas clínicas inespecíficas, es decir las diseñadas para ser utilizadas en la población general.

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, la capacidad de predicción de las herramientas clínicas es similar en varones y en mujeres.

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, la capacidad de predicción de las herramientas clínicas es superior en pacientes sometidos a tratamiento glucocorticoideo



OBJETIVOS

1. Principal

Analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de diversas herramientas de predicción de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial.

2. Secundarios

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, contrastar la capacidad predictiva de las herramientas clínicas específicas, es decir las diseñadas para ser utilizadas en esta enfermedad, con la que presentan las herramientas clínicas inespecíficas, es decir las diseñadas para ser utilizadas en la población general.

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, confrontar la capacidad predictiva de las herramientas clínicas (específicas e inespecíficas) en varones y mujeres.

En pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial, analizar la capacidad predictiva de las herramientas clínicas en pacientes sometidos a tratamiento glucocorticoideo.



PACIENTES Y MÉTODO

Se consideraron objeto de análisis los pacientes con artritis reumatoide atendidos en los servicios de reumatología del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) y del Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP) a los que se les hubiera practicado un estudio densitométrico en los últimos 7 años. De acuerdo con la normativa de buenas prácticas y la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) el protocolo fue presentado a un Comité de ética en investigación acreditado en España y obtuvo dictamen favorable con fecha 8 de Octubre de 2015 (Bellvitge Hospital Universitari, PR280/15). No existen conflictos de interés en referencia al tema de esta tesis.

Para los fines del presente estudio, se incluyeron únicamente los pacientes que presentaban los siguientes supuestos:

- a) Cumplimiento de los criterios ACR-2010 para el diagnóstico de artritis reumatoide
- b) Seguimiento periódico en las consultas externas del servicio (3-6 visitas/año)
- c) Realización de un estudio densitométrico en los primeros 24 meses de enfermedad
- d) Ausencia de enfermedades concomitantes que puedan afectar al metabolismo óseo.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con el fin de obtener información acerca de las siguientes variables:

- a) Edad en el momento de realización de la densitometría.
- b) Duración de la artritis reumatoide. Se consideró el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad y el momento de realización de la densitometría.

c) Toma de glucocorticoides en el momento de la realización de la densitometría, con expresión de la dosis. Se estandarizó la dosis a prednisona.

e) Factor reumatoide/anticuerpos anti-péptido citrulinado cítrico

f) VSG. Para los fines del estudio se consideró el valor de la determinación practicada en el control clínico anterior a la realización de la densitometría.

g) Capacidad funcional de Steinbrocker (77). Se consideró el valor reflejado en el último contacto con el paciente. La evaluación de la capacidad funcional según Steinbrocker comprende cuatro clases: clase I, capacidad funcional completa para realizar las actividades habituales sin dolor ni limitación; clase II, capacidad de realizar las actividades habituales a pesar de presentar dolor o limitación en una o más articulaciones; clase III; capacidad funcional restringida a pocas o ninguna de las actividades o únicamente al cuidado personal; clase IV Incapacidad (enfermos confinados en la cama o en una silla).

h) *Health Assessment Questionnaire*. Se consideró el valor reflejado en el último contacto con el paciente. El *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (250) es un cuestionario autoaplicado de 20 ítems que evalúa el grado de dificultad para realizar 20 actividades de la vida diaria agrupadas en ocho áreas (entre paréntesis número de ítems por área): a) vestirse y asearse (2); b) levantarse (2); c) comer (3); d) caminar-pasear (2); e) higiene personal (3); f) alcanzar (2); g) presión (3); y h) otras actividades (3). Cada ítem se puntúa de 0 a 3 según la siguiente escala: 0 = sin dificultad, 1 = con alguna dificultad, 2 = con mucha dificultad, 3 = incapaz de hacerlo. El cuestionario cuenta, además, con varias cuestiones correctoras que preguntan sobre la necesidad de utilizar algún tipo de utensilio o la ayuda de otra persona para realizar las actividades descritas en los 20 ítems. El interés de estas preguntas radica en que pueden modificar la puntuación de las áreas a las que afectan.

i) *Disease Activity Score* de 28 articulaciones. Para los fines del presente estudio se consideró el valor reflejado en el último contacto con el paciente. El DAS 28, varía entre 0

(nula actividad de la enfermedad) y 10 (máxima actividad de la enfermedad). Se establece a partir de la siguiente fórmula (aplicable mediante calculadora *on-line*):

$$\text{DAS28} = 0,56(\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28(\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70(\ln \text{VSG}) + 0,014(\text{EGP})$$

En la que: a) NAD28, es número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones, b) NAT28, es número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones, c) ln, es logaritmo neperiano, d) VSG, es la velocidad de sedimentación globular y e) EGP, es la evaluación global de la enfermedad efectuada por el paciente en una escala analógica visual de 0 (muy bien) a 100 (muy mal). Según los valores del DAS 28 se establecen los siguientes estados de actividad de la enfermedad: a) remisión, $\text{DAS28} < 2,6$, b) actividad baja, $\text{DAS28} \geq 2,6 - < 3,2$, c) actividad moderada, $\text{DAS28} \geq 3,2$ y $< 5,1$ y d) actividad alta, $\text{DAS28} \geq 5,1$.

A partir de los resultados del informe densitométrico se obtuvieron los siguientes datos:

- a) Peso, expresado en kg.
- b) Talla, expresada en cm.
- c) DMO (gr/cm^2) en columna lumbar. Para los fines del estudio se consideró el valor medio de la evaluación L2 – L4.
- d) DMO en tercio proximal de fémur. Para los fines del estudio se consideraron los valores del cuello femoral y el total de cadera.
- e) T – score, que expresa el número de desviaciones estándar de la DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo.
- f) Z – score, que expresa el número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo.

En los pacientes a los que se les realizó más de un estudio densitométrico a lo largo de los primeros 24 meses de evolución de la enfermedad, se consideró únicamente los

parámetros clínicos, analíticos y densitométricos correspondientes a la primera evaluación efectuada.

En el Hospital Universitario de Bellvitge el equipo de densitometría es Hologic® (Hologic Inc, Bedford, MA, USA) y en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra es Lunar® (Lunar Inc, Madison, WI, USA). Los resultados se estandarizaron a los proporcionados por el equipo Hologic, a partir de las fórmulas de conversión disponibles para las tres regiones anatómicas:

DMO CL (Hologic®): $(0,918 \times \text{DMO Lunar}^\circledR) - 0,038$

DMO CF (Hologic®): $(0,864 \times \text{DMO Lunar}^\circledR) - 0,039$

DMO CT (Hologic®): $(0,971 \times \text{DMO Lunar}^\circledR) - 0,037$

En cada paciente se evaluaron las herramientas clínicas específicas (válidas para los pacientes con artritis reumatoide) y las herramientas clínicas inespecíficas (válidas para la población general) de predicción de osteoporosis objeto de análisis en el presente estudio.

Se consideraron las tres herramientas específicas de predicción de osteoporosis disponibles en pacientes con artritis reumatoide. Son las siguientes:

- a) Criterios de Lems et al (245) (Criterios de Amsterdam)
- b) Criterios de Haugeberg et al (246) (Criterios de Oslo)
- c) Criterios de Hauser et al (236) (Criterios de Edimburgo)

En base a los criterios de Lems et al (245) (Criterios de Amsterdam) se considera que debe realizarse un estudio densitométrico a todo paciente que presente al menos 2 de los siguientes 3 ítems:

- 1) edad avanzada (> 50 años en mujeres y > 60 años en varones)
- 2) PCR ≥ 20 mg/l o VSG ≥ 20 mm/h,
- 3) Capacidad funcional de Steinbrocker ≥ 3 o HAQ $\geq 1,25$

En base a los criterios de Haugeberg et al (246)(Criterios de Oslo) se considera que debe realizarse un estudio densitométrico a todo paciente que presente al menos 3 de los siguientes 5 items:

- 1) edad avanzada (> 50 años en mujeres y > 60 años en varones)
- 2) PCR \geq 20 mg/l o VSG \geq 20 mm/h,
- 3) Capacidad funcional de Steinbrocker \geq 3 o HAQ \geq 1,25
- d) peso < 60 kg,
- e) tratamiento con glucocorticoides en algún momento de la enfermedad

En base a los criterios de Hauser et al (236) (Criterios de Edimburgo) se considera que debe realizarse un estudio densitométrico a todo paciente que presente un valor de 3 o superior tras establecer mediante una ecuación que incluye la edad, el género, el peso y la altura (*Osteoporosis prediction in Rheumatoid Arthritis-OPRA tool*) y cuyo cálculo se realiza a partir de la entrada de las variables en una herramienta *on-line* (<http://www.opradxa.org.uk/opratool.htm>).

Se consideraron dos herramientas clínicas inespecíficas de predicción de osteoporosis aplicables a la población general:

a) *Osteoporosis Assesment Tool* (OST) (191). La puntuación se calcula a partir de la siguiente ecuación: $0,2 (\text{peso en kg} - \text{años})$. Se considera que debe practicarse un estudio densitométrico cuando los valores del OST son < 2.

b) *Body Weigth Criterion* (BWC) (192). La puntuación se calcula a partir del peso del paciente. Se considera que debe practicarse un estudio densitométrico cuando los valores del BWC son < 70.

El estudio estadístico se llevó a cabo mediante un paquete IBM SPSS statistics 18. Se practicó:

- a) Estudio descriptivo. Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar. Las variables discontinuas en forma de número y porcentaje.
- b) Estudio analítico. Para evaluar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba de ji-cuadrado para las variables continuas y el análisis de la varianza para las variables discontinuas.
- c) Estudio mediante tabla de 2 x 2. Se utilizó una tabla de estas características para evaluar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de las cinco herramientas para el diagnóstico de osteoporosis ($T\text{-score} < 2,5$ DE). Adicionalmente se calcularon los valores para un $T\text{-score} < -1$ para un $T\text{-score} < -1,5$, para un $T\text{-score} < -2$ para un $Z\text{-score} < -1$ y para un $Z\text{-score} < -2$. El cálculo se realizó para cada una de las tres regiones anatómicas. Adicionalmente, se practicó para los denominados valores “intervariables” que se corresponden con los valores más bajos obtenidos en cualquiera de las tres regiones anatómicas exploradas.

En la figura 47 se ejemplifica una tabla de 2 x 2 que permite clasificar a los sujetos en cuatro grupos. En ella, se enfrenta el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el estado real de los pacientes (en columnas). El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo).

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos Positivos (VP)	Falsos Positivos (FP)
Negativo	Falsos Negativos (FN)	Verdaderos Negativos (VN)

Figura 47 . Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad.

A partir de la tabla se evalúa la sensibilidad como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

La sensibilidad evalúa, pues, la fracción de verdaderos positivos (FVP).

A partir de la tabla se evalúa la especificidad como la proporción de pacientes enfermos que obtuvieron un resultado negativo en la prueba diagnóstica. Es decir:

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

La especificidad evalúa, pues, la fracción de verdaderos negativos (FVN).

Los valores predictivos se estiman como:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VFN = \frac{VN}{FN + VN}$$

Es decir, el valor predictivo positivo se establece, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos y el valor predictivo negativo se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.



RESULTADOS

1. Características demográficas

Se incluyeron 298 pacientes, 70 (23,5%) varones y 228 mujeres, de ellas 160 (53,7%) posmenopáusicas y 68 (22,8%) premenopáusicas. De ellos, 211 (70,8%) seguían controles en el Hospital Universitario de Bellvitge y 87 (29,2%) en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. En la tabla 1 se exponen sus características demográficas.

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	70	160	68
Edad (años)	56,6 ± 14,3 (19 – 89)	59,8 ± 14,3 (28 – 89)	62,4 ± 10,0 (33 - 84)	39,5 ± 8,3 (19 – 53)
Peso (kg)	70,4 ± 13,6 (44 – 114)	79,9 ± 10,3 (49 – 101)	68,6 ± 13,1 (44 – 114)	64,8 ± 13,0 (48 – 103)
Talla (cm)	160,8 ± 8,7 (145 – 191)	170,6 ± 7,9 (150 – 191)	157,0 ± 6,7 (145 – 180)	159,8 ± 5,7 (150 – 176)
IMC	27,1 ± 4,6 (16,9 – 43,4)	27,4 ± 3,0 (20,1 – 37,3)	27,8 ± 4,9 (16,9 – 41,4)	25,4 ± 4,8 (18,7 – 43,4)

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

2. Duración de la enfermedad

La duración media de la enfermedad en el momento de realizar la densitometría fue de 12 ± 8,0 meses (IC95: 11,08 – 12,91). En la tabla 2 se exponen la duración media observada en los varones, en las mujeres posmenopáusicas y en las mujeres premenopáusicas.

El tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la realización de la densitometría fue significativamente ($p < 0,05$) superior en los varones.

	Duración de la enfermedad (meses)
Varones	14,17 ± 9,24 (IC95%: 11,97 -16,38)
Mujeres posmenopáusicas	11,31 ± 7,52 (IC95%: 10,14 -12,49)
Mujeres premenopáusicas	11,37 ± 7,43 (IC95%: 9,57 -13,17)

Tabla 2. Valores medios de la duración de la enfermedad (meses) en el momento de la realización de la densitometría

3. Datos analíticos

Se obtuvieron datos acerca de los valores del factor reumatoide en 297 (99,7%) pacientes. El factor reumatoide fue positivo en 220 (73,8%) pacientes

Se obtuvieron datos acerca de los valores de los anticuerpos antipéptidos citrulinados en 297 (99,7%) pacientes. Los anticuerpos antipéptidos citrulinados fueron positivos en 208 (69,8%) pacientes.

En 230 (77,4%) pacientes se constató positividad del factor reumatoide y/o de los anticuerpos antipéptidos citrulinados.

Se obtuvieron datos acerca de la VSG en la totalidad de los pacientes. El valor medio fue 22,83 ± 19,5 mm/h (IC95: 20,6 - 25,0). En 128 (43%) pacientes la VSG fue superior a 20 mm/h.

En la tabla 3 se expone el valor medio de la VSG observado en los varones, en las mujeres posmenopáusicas y en las mujeres premenopáusicas.

No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a los valores de la VSG entre los tres grupos.

	VSG
Varones	20,63 ± 19,70 (IC95%: 15,93 -25,33) (2 – 105)
Mujeres posmenopáusicas	23,43 ± 19,88 (IC95%: 20,33 -26,54) (2 – 116)
Mujeres premenopáusicas	23,69 ± 18,47 (IC95%: 19,22 -28,16) (2 – 75)

Tabla 3. Valores medios de la VSG en los pacientes incluidos en el estudio

4. Actividad de la enfermedad

Se obtuvieron los valores del DAS28 en 280 pacientes (94%). El valor medio fue de 4,11 ± 1,78 (IC95%: 3,90 – 4,32). En la tabla 4 se expone el valor medio del DAS28 en los varones, en las mujeres posmenopáusicas y en las mujeres premenopáusicas. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos.

	DAS28
Varones	3,85 ± 1,92 (IC95%: 3,38 -4,33)
Mujeres posmenopáusicas	4,13 ± 1,78 (IC95%: 3,84 -4,42)
Mujeres premenopáusicas	4,33 ± 1,62 (IC95%: 3,92 -4,74)

Tabla 4. Valores medios del DAS28 en los pacientes incluidos en el estudio

Según el valor del DAS28, 67 (22,4%) se encontraban en remisión, 43 (14,4%) en situación de baja actividad, 97 (32,6%) en actividad media y 91 (30,6%) en actividad alta en la consulta previa a la realización de la densitometría

5. Capacidad funcional.

Se obtuvieron datos acerca de la capacidad funcional en 184 (61,7%) pacientes. Se obtuvieron datos acerca del HAQ en 175 (58,7%) pacientes. En cada uno de los 298 pacientes se dispuso de información acerca de al menos una de las dos variables.

En la tabla 5 se expone el número de pacientes en cada una de las tres clases funcionales observadas. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes.

	Total serie (n: 184)	Varones (n: 47)	Mujeres posmenopáusicas (n: 93)	Mujeres premenopáusicas (n: 44)
Clase I	42 (22,8%)	14 (29,8%)	17 (18,3%)	11 (25%)
Clase II	117 (63,6%)	27 (57,4%)	59 (63,4%)	31 (70,5%)
Clase III	25 (13,6%)	6 (12,8%)	17 (18,3%)	2 (4,5%)

Tabla 5. Distribución de los pacientes según la clase funcional

El valor medio del HAQ fue $0,96 \pm 0,65$ (IC95%: 0,86 – 1,06). En la tabla 6 se exponen los valores medios en los varones, las mujeres posmenopáusicas y las mujeres premenopáusicas. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos

	HAQ
Varones	$0,98 \pm 0,70$ (IC95%: 0,75 -1,21)
Mujeres posmenopáusicas	$0,88 \pm 0,62$ (IC95%: 0,76 -1)
Mujeres premenopáusicas	$1,18 \pm 0,66$ (IC95%: 0,94 -1,41)

Tabla 6. Valores medios del HAQ en los pacientes incluidos en el estudio

6. Tratamiento

Un total de 249 (83,5%) pacientes recibían tratamiento con FAME sintético, de ellos 201 (80,7%) metotrexato, y 20 (6,7%) enfermos recibían tratamiento con FAME biológico.

Un total de 166 pacientes (55,7%) recibían tratamiento glucocorticoideo en el momento de indicarse la realización de la densitometría. De ellos, 115 (69,2%) tomaban una dosis igual o inferior a 5 mg/día de prednisona o equivalentes, 9 (5,5%) una dosis de 7,5 mg/día, 35 (21,1%) una dosis de 10 mg/día y 7 (4,2%) una dosis superior a 10 mg/día.

7. Valores de densidad mineral ósea

Se exponen a continuación los valores de DMO (gr/cm^2) obtenidos en cada una de las tres zonas anatómicas evaluadas.

7.1 Columna lumbar

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
DMO	0,966 ± 0,159 (0,629– 1,628)	1,032 ± 0,186 (0,754-1,628)	0,921 ± 0,155 (0,629 – 1,585)	1,004 ± 0,097 (0,742-1,277)
T-score	-0,9 ± 1,4	-0,4 ± 1,6	-1,2 ± 1,3	-0,4 ± 0,9
Z-score	0,06 ± 1,3	-0,005 ± 1,6	0,2 ± 1,3	-0,2 ± 0,93

Tabla 7. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en columna lumbar

7.2 Cuello femoral

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
DMO	0,782 ± 0,145 (0,455 – 1,275)	0,840 ± 0,146 (0,455-1,264)	0,731 ± 0,131 (0,491-1,275)	0,842 ± 0,129 (0,606-1,111)
T-score	-0,6 ± 1,2	-0,4 ± 1,1	-1,0 ± 1,1	0,1 ± 1,1
Z-score	0,2 ± 1,1	0,3 ± 1,0	0,1 ± 1,1	0,3 ± 1,1

Tabla 8. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en cuello femoral

7.3 Cadera total

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
DMO	0,927 ± 0,147	1,011 ± 0,138	0,876 ± 0,142	0,958 ± 0,116
T-score	-0,29 ± 1,2	-0,11 ± 1,02	-0,5 ± 1,2	-0,1 ± 1,1
Z-score	0,4 ± 1,1	0,4 ± 0,9	0,4 ± 1,2	0,2 ± 1,0

Tabla 9. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en cadera total

8. Distribución según categorías diagnósticas de la OMS

Se exponen a continuación la distribución de los pacientes incluidos en el estudio atendiendo a las categorías diagnósticas de la OMS en cada una de las tres zonas anatómicas evaluadas (Tablas 10 -12). Asimismo se exponen los resultados de la evaluación intervariable (Tabla 13); en esta evaluación se tiene en cuenta el menor de los valores obtenidos en el análisis de las tres zonas anatómicas.

8.1 Columna lumbar

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	70	160	68
NORMAL	149 (50%)	44 (62,9%)	55 (34,4%)	50 (73,5%)
OSTEOPENIA	108 (36,2%)	16 (22,9%)	75 (46,9%)	17 (17,25%)
OSTEOPOROSIS	41 (13,8%)	10 (14,2%)	30 (18,7%)	1 (1,5%)

Tabla 10. Frecuencia de las categorías diagnósticas de las OMS en columna lumbar

8.2 Cuello femoral

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	70	160	68
NORMAL	165 (55,3%)	45 (64,3%)	67 (41,9%)	53 (78%)
OSTEOPENIA	120 (44,3%)	24 (34,2%)	81 (50,6%)	15 (22%)
OSTEOPOROSIS	13 (4,4%)	1 (1,5%)	12 (7,5%)	0

Tabla 11. Frecuencia de las categorías de las OMS en cuello femoral

8.3 Cadera total

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	70	160	68
NORMAL	211 (70,8%)	57 (81,4%)	98 (61,2%)	56 (82,5%)
OSTEOPENIA	81 (27,1%)	13 (18,6%)	56 (35%)	12 (17,7%)
OSTEOPOROSIS	6 (2,1%)	0	6 (3,8%)	0

Tabla 12. Frecuencia de las categorías de las OMS en cuello femoral

8.4 Evaluación intervariable

	Total serie	Varones	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	70	160	68
NORMAL	110 (36,9%)	36 (51,4%)	32 (20%)	42 (61,8%)
OSTEOPENIA	139 (46,6%)	24 (34,3%)	90 (56%)	51 (36,7%)
OSTEOPOROSIS	49 (16,5)	10 (14,3%)	38 (24%)	1 (1,5%)

Tabla 13. Frecuencia de las categorías de las OMS teniendo en cuenta el menor valor obtenido en la exploración de las tres zonas anatómicas (evaluación intervariable)

9. Distribución según puntuación Z (Z-score)

Se exponen a continuación la distribución de los pacientes incluidos en el estudio atendiendo a dos puntos de corte de la puntuación Z (Z-score < -1 DE y Z-score < -2 DE) en cada una de las tres zonas anatómicas evaluadas (Tablas 14 -16); siguiendo las directrices de la *International Society of Clinical Densitometry*, en los varones la información se aporta de forma diferenciada según presenten una edad inferior o superior a los 50 años. Asimismo se exponen los resultados de la evaluación intervariable (Tabla 17).

9.1 Columna lumbar

	Total serie	Varones ≤ 50 años	Varones >50 años	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	16	54	160	68
Z < -1	69 (23,1%)	2 (12,5%)	19 (35,1%)	34 (21,2%)	14 (20,6%)
Z < -2	16 (5,3%)	0	8 (14,8%)	7 (4,3%)	1 (1,5%)

Tabla 14. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en columna lumbar.

9.2 Cuello femoral

	Total serie	Varones ≤ 50 años	Varones >50 años	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	16	54	160	68
Z < -1	42 (14,1%)	0	6 (11,1%)	28 (17,5%)	8 (11,8%)
Z < -2	6 (2%)	0	1 (1,8%)	4 (2,5%)	1 (1,5%)

Tabla 15. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en cuello femoral.

9.3. Cadera total

	Total serie	Varones ≤ 50 años	Varones >50 años	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	16	54	160	68
Z < -1	33 (11,1%)	0	6 (11,1%)	19 (11,8%)	8 (11,8%)
Z < -2	3 (1%)	0	0	3 (1,9%)	0

Tabla 16. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en cadera total.

9.4 Evaluación intervariable

	Total serie	Varones ≤ 50 años	Varones >50 años	Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas
Nº	298	16	54	160	68
Z < -1	99 (33,2%)	2 (12,5%)	22 (40,7%)	54 (33,7%)	21 (30,9%)
Z < -2	22 (7,4%)	0	9 (16,6%)	11 (6,9%)	2 (3%)

Tabla 17. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE teniendo en cuenta el menor valor obtenido en la exploración de las tres zonas anatómicas (evaluación intervariable)

10. Herramientas clínicas de predicción de osteoporosis

10.1 Valores obtenidos

10.1.1. Criterios de Amsterdam

En la tabla 18 se exponen los valores medios, el intervalo de confianza al 95% y los valores mínimos y máximos de los puntuación obtenida al aplicar los criterios de Amsterdam en la población analizada.

	Criterios de AMSTERDAM
Total serie	1,32 ± 0,91 (IC95%: 1,22 – 1,43) (0 – 3)
Varones	1,23 ± 0,90 (IC95%: 1,01 – 1,44) (0 – 3)
Mujeres posmenopáusicas	1,58 ± 0,87 (IC95%: 1,45 – 1,72) (0 – 3)
Mujeres premenopáusicas	0,81 ± 0,76 (IC95%: 0,63 – 0,99) (0 – 2)

Tabla 18. Criterios de Amsterdam. Valores medios de la puntuación obtenida.

El valor que se obtuvo fue 0, en 57 (19,1%) pacientes, 1 en 121 (40,6%) pacientes, 2 en 87 (29,2%) pacientes y 3 en 33 (11,1%) pacientes.

10.1.2. Criterios de Oslo

En la tabla 19 se exponen los valores medios, el intervalo de confianza al 95% y los valores mínimos y máximos de los puntuación obtenida al aplicar los criterios de Oslo en la población analizada.

	Criterios de OSLO
Total serie	2,11 ± 1,01 (IC95%: 1,99 – 2,23) (0 – 5)
Varones	1,80 ± 1,01 (IC95%: 1,56 – 2,04) (0 – 4)
Mujeres posmenopáusicas	2,44 ± 1,03 (IC95%: 2,28 – 2,60) (0 – 5)
Mujeres premenopáusicas	1,65 ± 0,80 (IC95%: 1,45 – 1,84) (0 – 3)

Tabla 19. Criterios de Oslo. Valores medios de la puntuación obtenida.

El valor que se obtuvo fue 0, en 15 (5%) pacientes, 1 en 70 (23,5%) pacientes, 2 en 110 (36,9%) pacientes, 3 en 75 (25,2%) pacientes., 4 en 26 (8,7%) pacientes y 5 en 2 (0,7%) pacientes.

10.1.3. Criterios de Edimburgo

En la tabla 20 se exponen los valores medios, el intervalo de confianza al 95% y los valores mínimos y máximos de la puntuación obtenida al aplicar los criterios de Edimburgo en la población analizada.

	Criterios de EDIMBURGO
Total serie	3,16 ± 1,44 (IC95%: 3,0 – 3,33) (0 – 6)
Varones	3,14 ± 1,43 (IC95%: 2,8 – 3,49) (0 – 6)
Mujeres posmenopáusicas	3,59 ± 1,34 (IC95%: 3,38 – 3,80) (0 – 6)
Mujeres premenopáusicas	2,16 ± 1,14 (1,89 – 2,44) (0 - 4)

Tabla 20. Criterios de Edimburgo. Valores medios de la puntuación obtenida.

El valor que se obtuvo fue 0, en 12 (4%) pacientes, 1 en 22 (7,4%) pacientes, 2 en 53 (17,8%) pacientes, 3 en 104 (34,9%) pacientes., 4 en 56 (18,8%) pacientes, 5 en 28 (9,4%) pacientes y 6 en 23 (7,7%) pacientes.

10.1.4. Criterios OST

En la tabla 21 se exponen los valores medios, el intervalo de confianza al 95% y los valores mínimos y máximos de los puntuación obtenida al aplicar los criterios OST en la población analizada.

	Criterios OST
Total serie	2,77 ± 3,76 (IC95%: 2,34 – 3,20) (-7 – 14,2)
Varones	4,11 ± 3,85 (IC95%: 3,19 – 5,03) (-3 –11,8)
Mujeres posmenopáusicas	1,23 ± 3,26 (IC95%: 0,72 – 1,74) (-7 – 12,8)
Mujeres premenopáusicas	5,02 ± 3,10 (IC95%: 4,27 – 5,77) (-1,4 – 14,2)

Tabla 21. Criterios OST. Valores medios de la puntuación obtenida.

10.1.5. Criterios BWC

En la tabla 22 se exponen los valores medios, el intervalo de confianza al 95% y los valores mínimos y máximos de los puntuación obtenida al aplicar los criterios BWC en la población analizada.

	Criterios BWC
Total serie	70,43 ± 13,63 (IC95%: 68,87 – 71,98) (44 – 114)
Varones	79,99 ± 10,34 (IC95%: 77,52 – 82,45) (49 – 101)
Mujeres posmenopáusicas	68,60 ± 13,13 (IC95%: 66,55 – 70,65) (44 – 114)
Mujeres premenopáusicas	64,88 ± 13,13 (IC95%: 61,73 – 68,04) (48 – 103)

Tabla 22. Criterios BWC. Valores medios de la puntuación obtenida.

10.2. Cumplimiento de los criterios

En la tabla 23 se expone el porcentaje de pacientes que cumplían los requisitos para la realización de una densitometría en cada uno de los criterios analizados.

	AMS	OSL	EDM	OST	BWC
Total serie	117 (39,3%)	102 (34,2%)	210 (70,4%)	125 (41,9%)	147 (49,3%)
Varones	27 (38,5%)	17 (24,2%)	48 (68,5%)	25 (35,7%)	9 (12,8%)
Mujeres Posmenopáusicas	77 (48,1%)	76 (47,5%)	133 (83,1%)	92 (57,5%)	85 (53,1%)
Mujeres premenopáusicas	13 (19,1%)	9 (13,2%)	29 (42,6%)	8 (11,7%)	53 (77,8%)

Tabla 23. Pacientes con criterios de realización de densitometría en cada una de las herramientas analizadas.

El porcentaje de pacientes que cumplía cada uno de los criterios fue significativamente diferente ($p < 0.001$) entre los tres grupos considerados (varones, mujeres psomenopáusicas y mujeres premenopáusicas)

En la tabla 24 se exponen el número total de pacientes que cumplían los requisitos para la realización de una densitometría considerando únicamente los 166 que recibían tratamiento con glucocorticoides

	AMS	OSL	EDM	OST	BWC
Total serie (n:166)	66 (39,7%)	81 (48,7%)	134 (80,7%)	79 (47,5%)	78 (46,9%)

Tabla 24. Pacientes en tratamiento con glucocorticoides con criterios de realización de densitometría en cada una de las herramientas analizadas.

10.3. Validez y seguridad de los criterios

10.3.1. Total serie

10.3.1.1. Columna lumbar

En las tablas 25 a 28 se expone la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados según diferentes puntos de corte de la puntuación T en columna lumbar.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	38,1%	65,8%	50,0%	54,1%
OSL	42,3%	73,8%	61,8%	56,1%
EDM	81,2%	59,0%	66,9%	76,1%
OST	53,7%	69,8%	64,0%	60,1%
BWC	57,0%	58,4%	57,8%	57,6%

Tabla 25. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	47,3%	65,4%	44,4%	68,0%
OSL	48,2%	73,9%	52,0%	70,5%
EDM	83,6%	37,2%	43,8%	79,5%
OST	57,3%	67%	50,4%	72,8%
BWC	56,4%	54,8%	42,2%	68,2%

Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	47,7%	63,2%	27,0%	80,9%
OSL	50,8%	71,5%	33,7%	83,6%
EDM	86,2%	34,6%	27,3%	89,8%
OST	61,5%	64,9%	37,3%	85,5%
BWC	61,5%	64,9%	33,3%	85,5%

Tabla 27. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	38,2%	68,6%	17,9%	82,6%
OSL	61,0%	70,0%	24,5%	91,8%
EDM	87,8%	32,3%	17,1%	94,3%
OST	70,7%	62,6%	23,2%	93,1%
BWC	63,4%	52,9%	17,7%	90,1%

Tabla 28. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5

10.3.1.2. Cuello femoral

En las tablas 29 a 32 se expone la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados según diferentes puntos de corte de la puntuación T en cuello femoral.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	42,9%	63,6%	48,87%	58,0%
OSL	47,4%	76,4%	61,8%	64,3%
EDM	82,7%	39,4%	52,4%	73,9%
OST	62,4%	74,5%	66,4%	71,1%
BWC	62,4%	61,2%	56,5%	66,9%

Tabla 29. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	47,1%	63,2%	28,2%	79,6%
OSL	48,6%	70,2%	33,3%	81,6%
EDM	88,6%	35,1%	29,5%	90,9%
OST	72,9%	67,5%	40,8%	89,0%
BWC	65,7%	55,7%	31,3%	84,1%

Tabla 30. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	47,4%	61,9%	15,4%	89,0%
OSL	57,9%	69,2%	21,6%	91,8%
EDM	94,7%	33,1%	17,1%	97,7%
OST	84,2%	64,2%	25,6%	96,5%
BWC	73,7%	54,2%	19,0%	93,4%

Tabla 31. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	63,6%	61,%	6%	97,8%
OSL	72,7%	67,4%	7,9%	98,5%
EDM	91,7%	31,0%	5,3%	98,9%
OST	90,9%	60,4%	8,1%	99,4%
BWC	72,7%	51,6%	5,5%	98,0%

Tabla 32. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5

10.3.1.3. Cadera total

En las tablas 33 a 36 se expone la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados según diferentes puntos de corte de la puntuación T en cadera total.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	46,0%	63,5%	34,2%	74,0%
OSL	49,4%	72,0%	42,2%	77,6%
EDM	83,9%	35,1%	34,8%	84,1%
OST	65,5%	67,8%	45,6%	82,7%
BWC	67,8%	58,3%	40,1%	81,5%

Tabla 33. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	46,2%	62,2%	20,5%	84,5%
OSL	53,8%	69,9%	27,5%	87,8%
EDM	92,3%	34,1%	22,9%	95,5%
OST	80,8%	66,3%	33,6%	94,2%
BWC	67,3%	54,5%	23,8%	88,7%

Tabla 34. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	37,5%	60,6%	7,7%	91,7%
OSL	50,0%	67,2%	11,8%	93,9%
EDM	95,8%	31,8%	11,0%	98,9%
OST	83,3%	61,7%	16,0%	97,7%
BWC	70,8%	52,6%	11,6%	95,4%

Tabla 35. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	50,0%	61,0%	2,6%	98,3%
OSL	83,3%	66,8%	4,9%	99,5%
EDM	85,7%	30,2%	2,9%	98,9%
OST	85,7%	59,5%	4,8%	99,4%
BWC	85,7%	51,9%	4,1%	99,3%

Tabla 36. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5

10.3.1.4. Evaluación intervariable

En las tablas 37 a 40 se expone la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados según diferentes puntos de corte de la puntuación T, atendiendo la evaluación intervariable; en esta evaluación se tiene en cuenta el menor valor obtenido en la exploración de las tres zonas anatómicas. Asimismo, se realiza el análisis para dos puntos de corte de la puntuación Z (Tablas 41 y 42).

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	44,1%	69,1%	70,9%	42,0%
OSL	42,0%	79,1%	77,5%	44,4%
EDM	79,8%	45,5%	71,4%	56,3%
OST	54,3%	79,1%	81,6%	50,3%
BWC	63,9%	61,8%	77,8%	45,0%

Tabla 37. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	45,9%	66,1%	52,1%	60,2%
OSL	45,9%	75,2%	59,8%	63,3%
EDM	83,5%	40,0%	52,9%	75,0%
OST	59,4%	72,1%	63,2%	68,8%
BWC	57,9%	57,6%	52,4%	62,9%

Tabla 38. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	46,0%	63,5%	34,2%	74,0%
OSL	50,6%	72,5%	43,1%	78,1%
EDM	88,5%	37,0%	36,7%	88,6%
OST	65,5%	67,8%	45,6%	82,7%
BWC	57,1%	33,3%	21,0%	71,6%

Tabla 39. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	53,1%	63,5%	22,2%	87,3%
OSL	61,2%	71,1%	29,4%	90,3%
EDM	89,8%	33,3%	21,0%	94,3%
OST	73,5%	64,3%	38,8%	92,5%
BWC	63,3%	53,4%	21,1%	88,1%

Tabla 40. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	42,4%	62,3%	35,9%	68,5%
OSL	41,4%	69,3%	40,2%	70,4%
EDM	70,7%	29,6%	33,3%	67,0%
OST	47,5%	60,8%	37,6%	69,9%
BWC	58,6%	55,3%	39,5%	72,8%

Tabla 41. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte Z-score < -1 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	54,5%	62,0%	10,3%	94,5%
OSL	63,6%	68,1%	13,7%	95,9%
EDM	86,4%	30,8%	9,0%	96,6%
OST	63,6%	59,8%	11,2%	95,4%
BWC	45,6%	50,4%	6,8%	92,1%

Tabla 42. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte Z-score < -2 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)

10.3.2. Distribución por género

10.3.2.1. Varones

Se presentan a continuación los resultados obtenidos al analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cinco criterios en varones (n: 70) para la categoría osteoporosis (T-score < -2,5) en evaluación intervariable.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	70,0%	66,7%	25,9%	93,0%
OSL	60,0%	81,7%	35,3%	92,5%
EDM	90,0%	35,0%	18,0%	95,5%
OST	60,0%	68,3%	24,0%	91,1%
BWC	10,0%	86,7%	11,1%	85,2%

Tabla 43. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas en varones (evaluación intervariable)

10.3.2.1. Mujeres postmenopáusicas

Se presentan a continuación los resultados obtenidos al analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de cada uno de los criterios en mujeres posmenopáusicas (n: 160) para la categoría osteoporosis (T-score < -2,5) en evaluación intervariable.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	50,0%	52,5%	24,7%	77,1%
OSL	63,2%	57,4%	31,6%	83,3%
EDM	92,1%	19,7%	26,3%	88,9%
OST	78,9%	49,2%	32,6%	88,2%
BWC	76,3%	54,1%	34,1%	88,0%

Tabla 44. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable) en mujeres posmenopáusicas

El análisis no se llevó a cabo en mujeres premenopáusicas dada la baja frecuencia de osteoporosis observada (1,5%).

10.3.3. Pacientes en tratamiento glucocorticoideo

Se presentan a continuación los resultados obtenidos al analizar la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de cada uno de los criterios en los pacientes en tratamiento glucocorticoideo (n: 166) para la categoría osteoporosis (T-score < -2,5) en evaluación intervariable.

	SEN	ESP	VPP	VPN
AMS	58,3%	65,4%	31,8%	85,0%
OSL	75,0%	58,5%	33,3%	89,4%
EDM	97,2%	23,8%	26,1%	96,9%
OST	72,2%	59,2%	32,9%	88,5%
BWC	61,1%	56,9%	28,2%	84,1%

Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable) en pacientes en tratamiento glucocorticoideo.

DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral se ha evaluado la validez y la seguridad de cinco herramientas de predicción de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide. De ellas, tres de carácter específico (Criterios de Amsterdam, Oslo y Edimburgo) y dos de naturaleza general (Criterios OST y BWC).

En términos generales, se considera que una buena prueba diagnóstica es aquella que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos. Las condiciones (251) que deben ser exigidas a una prueba son en esencia dos, validez y seguridad. La validez se define como el grado en que una prueba mide aquello que se supone que debe medir; la sensibilidad y la especificidad de una prueba expresan su validez. La seguridad de una prueba se establece a partir de los valores predictivos de un resultado positivo o negativo; con ellos se analiza con qué grado de certeza un test predecirá la presencia o la ausencia de la enfermedad.

En cada uno de los cinco criterios testados en este trabajo se ha evaluado su sensibilidad y especificidad, como expresión de su validez y el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo como expresión de su seguridad. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos son los parámetros tradicionalmente utilizados para valorar la capacidad de predicción de una prueba (252,253). Los estudios de evaluación de pruebas diagnósticas, como el realizado en el estudio que se presenta, son el instrumento adecuado para obtener esta información.

La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un

resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.

La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. La especificidad, es por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar a las personas sanas.

El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente presentaron la enfermedad.

El valor predictivo negativo es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba no presente realmente la enfermedad. El valor predictivo negativo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado negativo en la prueba que finalmente no presentaron la enfermedad.

Más allá de que una prueba sea válida y segura, resulta conveniente (251) que la prueba, sea sencilla de aplicar, que no tenga efectos adversos o que estos sean mínimos y que sea sostenible en términos económicos, circunstancias que se cumplen en las cinco herramientas evaluadas en el trabajo que se presenta.

Para los fines de este estudio, se han considerado objeto de análisis los enfermos que cumplieran los criterios ACR de 2010 para la clasificación de artritis reumatoide, que son los que se utilizan mayoritariamente en la actualidad para establecer el diagnóstico de la enfermedad en la práctica asistencial. En los estudios de referencia previos (234, 236, 246,247) en los que se ha analizado el valor de los criterios específicos de predicción de osteoporosis en artritis reumatoide se han utilizado los criterios ACR de 1987 (254) para establecer el diagnóstico de la enfermedad. No obstante, se estima que esta circunstancia tiene escasa relevancia en cuanto a la fiabilidad de los resultados obtenidos, dado que la sensibilidad de ambos criterios es similar (255).

Se han considerado únicamente pacientes afectos de una enfermedad en fase inicial, definida como aquella con una duración inferior a los veinticuatro meses. Este punto de corte, arbitrario, se ha establecido atendiendo a dos factores, por un lado la voluntad de analizar el comportamiento de los criterios al comienzo de la enfermedad, un momento crucial para establecer las medidas encaminadas a evitar el daño estructural, y por otro, la necesidad de evaluar el efecto de factores como la duración del proceso, la intensidad del fenómeno inflamatorio y la acción de los fármacos administrados, factores todos ellos que requieren obligatoriamente del paso del tiempo y que difícilmente podrían ser tenidos en cuenta si se hubiera sido más restrictivo en cuanto al tiempo transcurrido hasta la realización de la densitometría.

Cabe tener presente que los criterios específicos de predicción de osteoporosis en la artritis reumatoide se han testado hasta la actualidad en series de pacientes con enfermedad evolucionada (234, 236, 246, 247), con medias de duración del proceso superiores a los diez años. Esta es, sin duda, una diferencia sustancial respecto al presente estudio y buena parte de su valor radica en esta circunstancia.

El análisis se ha llevado a cabo en pacientes controlados en las consultas externas del servicio de reumatología de dos hospitales universitarios, el Hospital Universitario de Bellvitge y el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. En ambos servicios, los pacientes con artritis reumatoide de inicio se controlan atendiendo a dos estrategias fundamentales, tratamiento por objetivos (“treat to target”) y control estricto de la enfermedad (“tight control”). Además, en ambos hospitales los enfermos se evalúan en el contexto de consultas monográficas atendiendo a las directrices que emanan de las guías de práctica clínica desarrolladas por las sociedades científicas (96).

Ambas circunstancias favorecen que exista una cierta homogeneización del manejo del paciente, pero en modo alguno lo uniformizan. Aunque no se ha evaluado específicamente, es muy probable que exista variabilidad entre ambos centros en cuanto al control clínico del paciente, especialmente en lo que hace referencia a la estrategia terapéutica. Con los estudios EMAR-II (256, 257) realizados con la participación de múltiples centros españoles, se ha puesto de manifiesto la existencia de variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide en España

En las guías de práctica clínica no se hace referencia explícita a cuándo se debe realizar una densitometría ósea a los pacientes con artritis reumatoide. Se indica la importancia clínica de la comorbilidad osteoporótica pero no se hacen recomendaciones específicas sobre en qué momento de la enfermedad resulta adecuado practicar dicha exploración complementaria. En este sentido, en ambos hospitales existe sensibilidad acerca de la osteoporosis secundaria a la artritis reumatoide y una cierta coincidencia acerca de que cuanto antes se disminuya la incertidumbre acerca del estado de la densidad mineral ósea, antes será posible instaurar medidas encaminadas a disminuir la incidencia de las fracturas. Por ello, se ha conseguido reunir un número muy importante de pacientes en los que se ha practicado un estudio densitométrico en los dos primeros años de enfermedad. Las diferencias en cuanto al número de pacientes incluidos en ambos centros probablemente sea consecuencia de que, por una parte, en el Hospital Universitario de Bellvitge se dispone de una Unidad de Densitometría dependiente del propio servicio de reumatología, circunstancia que facilita la realización de la exploración, mientras que en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra la prueba está externalizada y, por otra, de que en el Hospital Universitario de Bellvitge existe una tradición investigadora acerca de los determinantes de la pérdida ósea en los pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas, hecho que comporta un cierto grado de protocolización de la realización de densitometría en pacientes con artritis reumatoide.

Las densitometrías, en ambos centros, se han indicado sin tener presente ninguna de las herramientas de predicción de osteoporosis disponibles, ni de tipo específico ni de carácter general. Por tanto, el estudio que se presenta, supone una aproximación fehaciente a la realidad asistencial.

Los equipos de densitometría disponibles en ambos centros no eran los mismos. En el Hospital Universitario de Bellvitge el equipo era Hologic® y en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra era Lunar®. Se trata de los dos equipos más utilizados en práctica asistencial y se conoce que los equipos Hologic® proporcionan unos resultados de densidad mineral ósea que son inferiores (alrededor de un 10%) a los que

proporcionan los equipos Lunar® (258). Por ello, en el estudio que se presenta se han estandarizado los resultados a los proporcionados por el equipo Hologic utilizando fórmulas de conversión de los resultados obtenidos con el equipo Lunar.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en la serie son, en cuanto a la relación mujer/varón, las habituales en las cohortes de enfermos con artritis reumatoide, con un valor cercano a 3/1 y con un predominio de las mujeres posmenopáusicas. En todo caso, no puede descartarse que existiera un sesgo de selección que determinara que se realizara con mayor frecuencia un estudio densitométrico en mujeres posmenopáusicas que en varones y en mujeres premenopáusicas. Esta circunstancia podría quizás también explicar porqué el tiempo transcurrido hasta la realización de una densitometría sea ligeramente superior en los varones.

La información existente acerca de cuál es la realidad de la artritis de inicio en nuestro medio es relativamente escasa. En la mayoría de ocasiones se trata de análisis practicados en el contexto de estudios unicéntricos y expuestos como comunicaciones a congresos. Probablemente, la mejor aproximación es la que se ha realizado en el contexto del proyecto PROAR (259), el estudio de los factores pronósticos de enfermedad grave en la artritis reumatoide de reciente comienzo promovido por la Sociedad Española de Reumatología (SER).

El proyecto PROAR es un estudio longitudinal multicéntrico de 5 años de una cohorte de pacientes con artritis reumatoide de corta evolución, cuyo objetivo es determinar el efecto de variables independientes en la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y el deterioro radiológico. Todos los centros con atención especializada en reumatología de nuestro país fueron invitados a participar por medio de una carta personalizada al jefe de la unidad, de los que 34 aceptaron. En cada uno de los centros participantes, se seleccionó a un reumatólogo responsable. Se incluyó a pacientes con oligoartritis o poliartritis de menos de 1 año de evolución, cumplieren o no los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 de artritis reumatoide (254) de entrada, que no hubieran sido tratados previamente con FAME y que no estuvieran en tratamiento glucocorticoideo en el momento de su inclusión. Los centros participantes

llegaron a reclutar, durante el año de inclusión, a 171 pacientes con oligoartritis o poliartritis de menos de 1 año de evolución, de los que 161 (94,2%) acabaron cumpliendo los criterios diagnósticos considerados. Se estima que los pacientes de PROAR conforman una muestra representativa de artritis de inicio en los servicios de atención especializada españoles.

La edad media de los pacientes, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 5 ± 3 meses, fue de 54 ± 15 años; las mujeres supusieron el 71% de los casos. Los datos son similares a los obtenidos en la serie que conforma esta tesis doctoral en la que, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12 ± 8 meses, fue de $56,6 \pm 14,3$ años; las mujeres supusieron el 76% de los casos.

En términos generales puede asumirse, pues, que las características demográficas observadas en la serie incluida en el presente estudio son similares a las que se observan en la artritis reumatoide de reciente comienzo en España.

La frecuencia de la positividad del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-PCC, fueron ligeramente superiores en la serie que se presenta (73,8%/69,8% vs 53%/62%) y como era de esperar el grado de actividad observado en la serie del proyecto PROAR fue mayor, tanto en términos de VSG ($22,83 \pm 19,5$ mm/h vs 39 ± 27 mm/h), como en términos de DAS28 ($4,11 \pm 1,78$ vs $5,8 \pm 1,1$). Asimismo, el grado de discapacidad de los pacientes incluidos en PROAR fue mayor, tanto si se valora con los resultados del HAQ ($0,96 \pm 0,65$ vs $1,4 \pm 0,7$) como en frecuencia de enfermos situados en clases funcionales III o IV (13,6% vs 33%). Ello se debe a que en el presente trabajo los pacientes recibían en el momento de realizar el estudio densitométrico tratamiento frente a la enfermedad (83,5% FAME y 55,7% glucocorticoide).

La frecuencia de osteoporosis observada fue claramente inferior a la reportada en estudios previos, realizados en pacientes con una evolución de la enfermedad superior a los 10 años. Se observó osteoporosis, en al menos una de las tres zonas evaluadas en un 16,5% de los pacientes. La densidad mineral ósea fue normal en un 36,9% de los casos y

se situó en la categoría osteopenia en el 46,6%. Como era de esperar, los mayores porcentajes de osteoporosis se observaron en las mujeres postmenopáusicas (24%).

No existe información previa en la literatura, acerca de la frecuencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide en fases iniciales de la enfermedad. En cuanto a enfermedad evolucionada, en la introducción de esta tesis ya se ha hecho referencia a distintos trabajos (231 – 235), en los que se incluyen pacientes evaluados esencialmente a lo largo de la última década del siglo anterior. En los últimos años, se han publicado tres nuevos trabajos (236,262, 263), que siguen poniendo de manifiesto el efecto deletéreo de la enfermedad evolucionada.

Hauser et al (236), en mujeres caucásicas (n: 249) de $63,8 \pm 11,8$ años y con una duración media de la enfermedad de 11 ± 8 años, obtuvieron una frecuencia de osteoporosis del 34%; en varones (n: 55), con una edad media de $62,3 \pm 11,5$ y una duración media de 13 ± 11 años, la frecuencia observada fue del 13%.

Lee et al (260), en mujeres posmenopáusicas coreanas (n: 1.322) de $61,2 \pm 8,2$ años y una duración media de la enfermedad de $12,1 \pm 9,9$ años, observaron una frecuencia de osteoporosis del 46,8%.

Meng et al (261) en pacientes chinos (n: 168; 76,2% mujeres), de una edad media de $54,3 \pm 8,7$ años y una duración media de la enfermedad de $12,2 \pm 9,5$ años, observaron una frecuencia de osteoporosis del 41%.

Tal como se ha expuesto, es ésta la primera ocasión en la que las herramientas específicas de predicción de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide, se testan en pacientes con enfermedad de comienzo reciente. Los escasos estudios existentes hasta la actualidad se han realizado en pacientes con enfermedad evolucionada.

En el presente trabajo, el análisis de la validez y la seguridad se ha realizado atendiendo, por lo general, a cinco puntos de corte (*T-score* < -1, *T-score* < 1,5, *T-score* < -2, *T-score* < 2,5 y *Z-score* -1). Asimismo se han presentado los resultados correspondientes a las tres zonas anatómicas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total) por separado y,

adicionalmente, reflejando el menor valor observado en el análisis de las tres localizaciones (evaluación intervariable). A la hora de extraer conclusiones, se han considerado esencialmente los valores correspondientes al punto de corte $T\text{-score} < -2,5$ y atendiendo al análisis intervariable. Ello por dos razones, para poder establecer comparaciones con estudios existentes en la literatura y por la voluntad de conectar con la práctica asistencial, en la que lo esencial es confirmar o descartar la existencia de osteoporosis.

Los criterios de Amsterdam se testaron inicialmente en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas (234) y, con posterioridad, en otros dos en que se analizó su valor en mujeres y varones (246) o únicamente en varones (247). Los criterios de Oslo se han testado en un estudio (246) que incluía a mujeres y varones y que constituía la serie que sirvió para conformarlos y en un estudio externo que únicamente incluía varones (247). Asimismo, los criterios de Edimburgo se han evaluado en un estudio (236) que incluía a mujeres y varones y que constituía la serie que sirvió para conformarlos.

Asimismo, es la primera ocasión en que criterios de carácter general, como el OST y el BWC, se testan en pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente. Con anterioridad, únicamente los criterios OST se han testado en pacientes con artritis reumatoide; se trata de un estudio realizado en pacientes con enfermedad evolucionada (236). Los criterios BWC no se han testado previamente en pacientes con artritis reumatoide. En la tabla 46 se resume la información disponible hasta la actualidad en la literatura.

	AR en fase inicial	AR evolucionada
AMS	ND	DD (234,246,247)
OSL	ND	DD (234,246,247)
EDM	ND	DD (236)
OST	ND	DD (236)
BWC	ND	ND

Tabla 46. Resumen de los datos disponibles en la literatura acerca del valor de los criterios de predicción de riesgo de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide. ND: ausencia de datos. DD: datos disponibles (referencia bibliográfica)

Nolla et al (234) fueron el primer grupo que evaluó en práctica clínica los criterios de Amsterdam. Los autores analizaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para tres puntos de corte de la densidad mineral ósea (T-score < -1, T-score < -2,5 y Z-score < -1). Para adscribir a los pacientes a una categoría se consideró el valor más bajo obtenido en las dos zonas anatómicas evaluadas, columna lumbar y cuello femoral. El estudio se llevó a cabo en 128 mujeres posmenopáusicas que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987 (254), con una edad media de 61,3 ± 10,7 años y con una duración media de la enfermedad de 13,7 ± 7,7 años. El 85% de las pacientes recibían tratamiento glucocorticoideo a dosis bajas. Setenta y un pacientes (55%) presentaban una PCR superior a 20 mg/l y/o una VSG superior a 20 mm/h. Sesenta y nueve pacientes (54%) presentaba un HAQ > 1,25 y/o una capacidad funcional de Steinbrocker igual o superior a 3.

Un 84% de los pacientes presentaban una densidad mineral ósea inferior a -1 T-score y un 44% inferior a -2,5 T-score; un 16% de los pacientes presentaban una DMO normal tanto en columna lumbar como en cuello femoral. Cinco pacientes (4%) no cumplían ninguno de los items propuestos por los reumatólogos de Amsterdam, 34 (27%) cumplían un item, 77 (37%) dos items, y 42 (33%) tres items; 89 pacientes (70%) cumplían dos o tres items y por tanto tenían indicación de realización de densitometría.

En la tabla 47 se exponen los resultados obtenidos en el estudio

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
SEN	75%	86%	78%
ESP	60%	43%	36%
VPP	91%	54%	45%
VPN	31%	79%	71%

Tabla 47. Criterios de Amsterdam. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en mujeres posmenopáusicas para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Nolla et al (234)

Haugerberg et al (246) también evaluaron en un estudio de base poblacional realizado en Noruega, los criterios de Amsterdam. Los autores analizaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para tres puntos de corte de la densidad mineral

ósea (*T-score* < -1, *T-score* < -2,5 y *Z-score* < -1). Para adscribir a los pacientes a una categoría se consideró el valor más bajo obtenido en las dos zonas anatómicas evaluadas, columna lumbar y cuello femoral. El estudio se llevó a cabo en 235 mujeres (69 % posmenopáusicas) y 52 varones que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987 (254), con una edad media de $57,6 \pm 11$ años y con una duración media de la enfermedad de $15,5 \pm 9,4$ años. El 44% de las pacientes recibían tratamiento glucocorticoideo a dosis bajas. La VSG media fue de $20,8 \pm 15,9$ mm/h y el HAQ medio fue $1,6 \pm 0,5$.

Un 61% de los pacientes presentaban una densidad mineral ósea inferior a -1 *T-score* y un 15% inferior a -2,5 *T-score*; un 26% presentaba unos valores de densidad mineral ósea inferior a *Z* < -1. Un 33% de los pacientes presentaban una DMO normal tanto en columna lumbar como en cuello femoral.

En cuanto al cumplimiento de los criterios 145 (51%) cumplían dos items, y 53 (19%) tres items; 198 pacientes (70%) cumplían dos o tres items y por tanto tenían indicación de realización de densitometría.

En las tablas 48 a 51 se exponen la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los criterios de Amsterdam en el estudio noruego.

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	59%	73%	58%
Varones	57%	67%	50%
Mujeres posmenopáusicas	68%	74%	71%
Mujeres premenopáusicas	26%	75%	35%

Tabla 48. Criterios de Amsterdam. Resultados de la sensibilidad en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	66%	56%	54%
Varones	60%	50%	43%
Mujeres posmenopáusicas	51%	42%	42%
Mujeres premenopáusicas	83%	82%	86%

Tabla 49. Criterios de Amsterdam. Resultados de la especificidad en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	78%	31%	41%
Varones	86%	29%	39%
Mujeres posmenopáusicas	79%	33%	39%
Mujeres premenopáusicas	53%	20%	53%

Tabla 50. Criterios de Amsterdam. Resultados del valor predictivo positivo en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	44%	88%	70%
Varones	25%	83%	54%
Mujeres posmenopáusicas	36%	80%	74%
Mujeres premenopáusicas	60%	98%	74%

Tabla 51. Criterios de Amsterdam. Resultados del valor predictivo negativo en el estudio de Haugeberg et al (246)

Gómez Vaquero et al (247), con posterioridad, evaluaron en práctica asistencial los criterios de Amsterdam. Los autores analizaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de los criterios para tres puntos de corte de la densidad mineral ósea (T-score > -1, T-score < -2,5 y Z-score < -1). Para adscribir a los pacientes a una categoría se consideró el valor más bajo obtenido en las dos zonas anatómicas evaluadas, columna lumbar y cuello femoral. El estudio se llevó a cabo en 65 varones que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987, con una edad media de $62,3 \pm 12,2$ años y con una duración media de la enfermedad de 10 ± 8 años. Treinta nueve pacientes (60%) tenían una edad superior a los 60 años. El 89% de los pacientes recibían tratamiento glucocorticoideo a dosis bajas. Treinta y siete pacientes (57%) presentaban una PCR superior a 20 mg/l y/o una VSG superior a 20 mm/h. Veintitrés pacientes (35%) presentaba un HAQ > 1,25 y/o una capacidad funcional de Steinbrocker igual o superior a 3. Ocho pacientes (12%) pesaban menos de 60 kg.

Un 49% de los pacientes presentaban una densidad mineral ósea inferior a a -1 T-score y un 20% inferior a -2,5 T-score; un 31% de los pacientes presentaban una DMO normal tanto en columna lumbar como en cuello femoral.

No cumplían ninguno de los ítems propuestos por los reumatólogos de Amsterdam 7 (11%) pacientes; 23 (35%) cumplían 1 criterio; 29 (45%) cumplían 2 criterios y 6 (9%) cumplían los 3. Así pues, 35 (54%) pacientes cumplían 2 o 3 ítems y eran susceptibles de evaluación densitométrica.

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
SEN	56%	62%	50%
ESP	50%	48%	44%
VPP	71%	23%	31%
VPN	33%	83%	63%

Tabla 52. Criterios de Amsterdam. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en varones para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Gómez Vaquero et al (247).

En el presente estudio, el 39,3% de los pacientes requerían la práctica de un estudio densitométrico al aplicar los criterios de Amsterdam, en comparación a un 70% en los estudios de Nolla et al (234) y de Haugeberg et al (246) y un 54% en el estudio de Gómez Vaquero et al (247).

Los autores noruegos observaron, en términos generales, unos valores inferiores de sensibilidad y unos valores superiores de especificidad que los autores españoles. Haugeberg et al (246) al comparar sus resultados con los obtenidos por Nolla et al (234), estimaron que las diferencias se podían deber a la diferente extracción de la serie, de base poblacional la noruega y de base hospitalaria la española. Estas circunstancias determinaba que en la serie de Nolla et al (234) los parámetros que reflejaban la actividad y la discapacidad de los pacientes fueran peores. En todo caso, los valores de especificidad obtenidos, en los tres trabajos en que previamente se han analizado los criterios de Amsterdam, no pueden considerarse adecuados, en tanto que rondan el 70% en el estudio noruego y el 50% en los estudios españoles para la categoría osteoporosis. En cuanto a la sensibilidad, únicamente puede considerarse adecuada en el estudio de Nolla et al (234), realizado en mujeres posmenopáusicas de larga evolución (86%).

En el presente estudio realizado con pacientes con enfermedad en fase inicial, en términos generales los valores de la sensibilidad y de la especificidad de los criterios de Amsterdam aumentaron así que disminuían los puntos de corte de la densidad mineral ósea, especialmente en columna lumbar. En la evaluación intervariable, para los puntos de corte de *T-score* <-1, *T-score* < -2,5 y *Z-score* < -1, los resultados obtenidos en cuanto a la sensibilidad fueron claramente inferiores a los de los estudios previos realizados en pacientes con enfermedad evolucionada.

En cuanto a los valores de la especificidad, fueron similares a los observados previamente por Haugeberg et al (246) y por Gómez Vaquero et al (247). En el presente trabajo en ningún caso los valores superaron el 70%.

Los resultados del valor predictivo positivo en el estudio que presenta para los puntos de corte que analizan valores bajos de densidad mineral ósea (*T-score* < -2,5 y *Z-score* < -1) fueron claramente insuficientes, y se situaron en valores inferiores al 35%. El comportamiento fue similar al observado en los estudios realizados en pacientes con enfermedad evolucionada.

Los bajos valores obtenidos en cuanto a la especificidad y la sensibilidad probablemente reflejan que los criterios no reflejan el peso de otros probables factores que juegan un papel en la génesis de la pérdida ósea que se observa en los pacientes con artritis reumatoide.

En cambio, para la categoría diagnóstica osteoporosis los resultados obtenidos en cuanto al valor predictivo negativo fueron adecuados (87,3%), circunstancia que se cumplía también en los estudios previos (234, 246,247).

Haugeberg et al (246) propusieron a partir de los resultados obtenidos en su estudio poblacional, unos nuevos criterios, los denominados Criterios de Oslo, que testaron con los pacientes de su propio trabajo. Conformaron unos criterios de cinco ítems (los mismos tres que se incluye en los criterios de Amsterdam junto con el peso y la toma de

glucocorticoides) y propusieron la realización de densitometría en todos los pacientes que cumplieran tres o más. En las tablas 53 a 56 se exponen los resultados que obtuvieron.

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	70%	82%	70%
Varones	67%	83%	64%
Mujeres posmenopáusicas	77%	80%	80%
Mujeres premenopáusicas	42%	100%	52%

Tabla 53. Criterios de Oslo. Resultados de la sensibilidad en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	56%	45%	45%
Varones	60%	45%	40%
Mujeres posmenopáusicas	35%	29%	30%
Mujeres premenopáusicas	78%	74%	80%

Tabla 54. Criterios de Oslo. Resultados de la especificidad en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	76%	29%	41%
Varones	88%	31%	44%
Mujeres posmenopáusicas	77%	31%	38%
Mujeres premenopáusicas	59%	18%	55%

Tabla 55. Criterios de Oslo. Resultados del valor predictivo positivo en el estudio de Haugeberg et al (246)

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
Serie total	47%	90%	73%
Varones	30%	90%	60%
Mujeres posmenopáusicas	35%	79%	74%
Mujeres premenopáusicas	64%	100%	78%

Tabla 56. Criterios de Oslo. Resultados del valor predictivo negativo en el estudio de Haugeberg et al (246)

En el estudio de Gómez et al (247) se evaluaron también los criterios de Oslo. Observaron que 2 (3%) de los pacientes no cumplían ninguno de los ítems propuestos por los reumatólogos de Oslo; 8 (12%) cumplían 1 ítem; 17 (26%), 2 ítems; 31 (48%), 3 ítems; 5

(8%), 4 ítems, y 2 (3%), los 5 ítems. Así pues, 38 (59%) pacientes cumplían 3, 4 o 5 ítems y eran susceptibles de evaluación densitométrica. En la tabla 57 se exponen los resultados obtenidos en el estudio

	T-score < -1	T-score < -2,5	Z-score < - 1
SEN	62%	90%	57%
ESP	48%	47%	40%
VPP	68%	24%	34%
VPN	41%	96%	63%

Tabla 57. Criterios de Oslo. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en varones para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Gómez Vaquero et al (247).

De los resultados obtenidos por Haugeberg et al parece deducirse que en pacientes con enfermedad evolucionada, la propuesta de cinco ítems (Criterios de Oslo) supera ligeramente, en términos de sensibilidad y de valor predictivo negativo a la propuesta de tres ítems (Criterios de Amsterdam). Estas premisas también se cumplen en el estudio de Gómez Vaquero et al (247). La sensibilidad y el valor predictivo negativo para los 3 puntos de corte aplicados fue claramente mayor cuando se aplicaron los criterios de Oslo. Además, su aplicación no supuso un incremento apreciable en cuanto al número de exploraciones a realizar respecto a la aplicación de los criterios de Amsterdam (54% vs 59%).

Con el presente estudio se demuestra que estos asertos también se cumplen en los pacientes con enfermedad en fases iniciales. La sensibilidad aumentó del 53,1% al 61,2% y el valor predictivo negativo de un 87,3% a un 90,3% al aplicar los Criterios de Oslo, respecto a la utilización de los Criterios de Amsterdam. El porcentaje de pacientes susceptible de evaluación densitométrica, lejos de aumentar, disminuyó (39,3% vs 34,2%). El porcentaje de pacientes en tratamiento glucocorticoideo, uno de los ítems incluidos en el criterios de Oslo fue claramente inferior en este estudio que en el de Gómez Vaquero et al (247) (55,7% vs 89%).

Ha quedado pues probado que en términos de sensibilidad y valor predictivo negativo, los criterios de Oslo superan a los criterios de Amsterdam con independencia de que se consideren pacientes con enfermedad evolucionada o en fases iniciales.

Los criterios de Edimburgo únicamente se han testado hasta la actualidad en el estudio en que se generaron. Hauser et al (236) analizaron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de los criterios para un punto de corte de la densidad mineral ósea de T-score < -2,5. El estudio se llevó a cabo con 249 mujeres con una edad media de 63,8 ± 11,8 años y con una duración media de la enfermedad de 11 ± 8 años y con 55 varones con una edad media de 62.3 ± 11.5 y una duración media de la enfermedad de 13 ± 11 años. La frecuencia de osteoporosis fue del 34% en mujeres y del 13% en varones. En las tablas 58 a 61 se exponen los resultados del estudio.

SEN	OSTEOPOROSIS
Serie total	91,4%
Varones	75%
Mujeres	93,5%

Tabla 58. Criterios de Edimburgo. Sensibilidad para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236)

ESP	OSTEOPOROSIS
Serie total	38,2%
Varones	48,6%
Mujeres	34,3%

Tabla 59. Criterios de Edimburgo. Especificidad para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236)

VPP	OSTEOPOROSIS
Serie total	27,6%
Varones	13,6%
Mujeres	30,9%

Tabla 60. Criterios de Edimburgo. Valor predictivo positivo para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236)

VPN	OSTEOPOROSIS
Serie total	94,5%
Varones	94,7%
Mujeres	94,4%

Tabla 61. Criterios de Edimburgo. Valor predictivo negativo para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236)

Como se observa en las tablas, los resultados en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo para la categoría osteoporosis fueron buenos (91,4% y 94,5%, respectivamente), mientras que los resultados en cuanto a la especificidad y el valor predictivo positivo fueron claramente insuficientes (38,2% y 27,6%, respectivamente).

En el presente estudio, que a diferencia del de Hauser et al (236), se ha realizado en artritis reumatoide de inicio, los valores son similares. Así, los resultados en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo para la categoría osteoporosis fueron buenos (89,8% y 94,3%, respectivamente), mientras que los resultados en cuanto a la especificidad y el valor predictivo positivo fueron claramente inadecuados (33,3% y 21%, respectivamente).

Conviene destacar que es la primera vez que la validez y la seguridad de los criterios de Edimburgo se analizan en una serie de pacientes diferente de aquella en la que se conformaron.

Considerados en conjunto los tres criterios específicos de predicción de osteoporosis en la artritis reumatoide, son los de Edimburgo los que presentan los mejores resultados en cuanto a sensibilidad y a valor predictivo negativo. Los resultados obtenidos en este estudio permiten abogar por la utilización preferente de estos criterios a la hora de realizar estrategias de cribado en la artritis reumatoide de inicio.

Más allá de los criterios específicos para los pacientes con artritis reumatoide, a la hora de diseñar los objetivos del trabajo que se presenta se consideró tenía también interés analizar el valor de criterios generales, válidos para la totalidad de la población. En este sentido, se eligieron dos, los criterios OST y los criterios BWC; los primeros porque ya se

habían evaluado en pacientes con artritis reumatoide y los segundos por ser especialmente simples en tanto que únicamente se basan en el peso. Cabe considerar que tanto los criterios OST como los criterios BWC únicamente se basan en factores intrínsecos al individuo circunstancia que también se cumple en los criterios de Edimburgo, que si bien son específicos para la artritis reumatoide tienen sólo en cuenta, el género, la edad, el peso y la talla de los pacientes.

No se emplearon otros criterios generales de predicción de osteoporosis como el OSIRIS (193), que se establece a partir de la edad de la paciente, el uso de estrógenos y la historia previa de fractura de bajo impacto o el ORAI (190), que se conforma a partir de la edad, del peso y del uso de estrógenos. Son dos criterios que sólo rigen para mujeres y que en tanto que son complejos, tienen menor implantación en práctica clínica. Tanto el OSIRIS como el ORAI se han testado en pacientes con artritis reumatoide (236). No se pudieron incorporar al presente estudio dado que no se disponía en todos los casos de información acerca del uso de estrógenos o de la presencia previa de una fractura de bajo impacto.

Como se ha comentado, Hauser et al (236) han testado previamente en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los criterios OST. Los resultados obtenidos se exponen en las tablas 62 a 65.

SEN	OSTEOPOROSIS
Serie total	73,5%
Varones	25%
Mujeres	80%

Tabla 62. Sensibilidad del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236)

ESP	OSTEOPOROSIS
Serie total	61,9%
Varones	72,2%
Mujeres	58,1%

Tabla 63. Especificidad del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236)

VPP	OSTEOPOROSIS
Serie total	32,9%
Varones	89,6%
Mujeres	36,9%

Tabla 64. Valor predictivo positivo del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236)

VPN	OSTEOPOROSIS
Serie total	90,2%
Varones	9,1%
Mujeres	90,4%

Tabla 65. Valor predictivo negativo del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236)

Como se observa en las tablas, los resultados en cuanto al valor predictivo negativo para la categoría osteoporosis fueron buenos (90,4%) para la serie global, pero muy deficientes al considerar únicamente los varones (9,1%). Los resultados en cuanto a la sensibilidad fueron aceptables (73,5%) mientras que los resultados en cuanto a la especificidad y, especialmente, en cuanto el valor predictivo positivo fueron inadecuados (61,9% y 36,9%, respectivamente). En conjunto, los resultados que obtuvieron estos autores al aplicar los criterios OST, los valores de sensibilidad fueron inferiores y los valores de especificidad superior a los que se obtuvieron al aplicar los criterios de Edimburgo. En tanto que, la sensibilidad y el valor predictivo negativo son los parámetros a tener en cuenta al realizar estrategias de cribaje, los criterios de Edimburgo parecen ser más adecuados en los pacientes con artritis reumatoide de larga evolución.

En el estudio que se presenta, los resultados en términos globales fueron bastante parecidos. La sensibilidad se situó en el 73,5%, la especificidad en el 33,3%, el valor predictivo positivo en el 21% y el valor predictivo negativo en el 92,5%. También aquí se han observado claras diferencias en términos de sensibilidad (73,5% vs 89,8%). Por tanto, en pacientes con artritis reumatoide de inicio los criterios de Edimburgo cumplen mejor los postulados a exigir a una prueba de cribado que los criterios OST.

Dado que no existen publicaciones acerca del valor del criterio BWC en pacientes con artritis reumatoide, como referencia de comparación se exponen en la tabla 58 los datos obtenidos por Martínez Aguilá et al (194) en mujeres postmenopáusicas españolas. El

estudio se llevó a cabo con 665 mujeres posmenopáusicas, reclutadas a partir de una Unidad de Densitometría de las cuales 158 habían sufrido una fractura de bajo impacto. La edad media de las pacientes fue de $54,2 \pm 5,4$ años, la duración media del periodo postmenopáusico de $8,4 \pm 6,4$ años y el peso medio de $65,7 \pm 9,8$ kg. El porcentaje de pacientes que cumplieron el criterio BWC fue del 69,6% en el total de la serie y del 72,2% en el grupo de mujeres con fractura de bajo impacto. En la tabla 66 se exponen los resultados obtenidos por los autores.

	Total serie (n: 665)	Mujeres sin fractura (n: 507)
SEN	83,8%	86,4%
ESP	33,4%	30,5%
VPP	21,2%	19,1%
VPN	90,6%	92,2%

Tabla 66. Criterio BWC en mujeres posmenopáusicas. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para valores de T-score inferiores a -2,5 en el estudio de Martínez Aguilá (194)

Los valores obtenidos en el presente estudio son inferiores en términos de sensibilidad y valor predictivo negativo a los obtenidos al aplicar los criterios OST y a los observados en el trabajo de Martínez Aguilá (194) et al en población general.

En el presente estudio, el comportamiento general de los distintos criterios evaluados fue similar al realizar un análisis estableciendo una distribución por géneros. Tanto en varones como en mujeres, los criterios de Edimburgo fueron los que presentaron mejores valores en cuanto a sensibilidad y a valor predictivo negativo.

Los resultados obtenidos en varones y mujeres en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo de los criterios de Edimburgo fueron similares. La sensibilidad fue ligeramente superior en mujeres (92,1% vs 90%) mientras que el valor predictivo negativo fue ligeramente superior en varones (95,5% vs 88,9%). Hauser et al (236) tampoco observaron diferencias apreciables al realizar la distribución por género, en los resultados del valor predictivo negativo (94,4% vs 94,7%) pero sí en cambio en los valores de la sensibilidad, que fueron claramente inferiores en los varones (75% vs 93,5%).

Cabe considerar no obstante, que la sensibilidad observada con los criterios BWC (10%) en varones parece invalidarlos para su utilización en práctica clínica.

En cuanto al grado de cumplimiento de los criterios, los valores más altos se obtuvieron en mujeres posmenopáusicas. Respecto a los varones, las mujeres posmenopáusicas requirieron en mayor medida la realización de una densitometría en todos los criterios analizados. Cabe destacar que en varones el porcentaje de cumplimiento de los criterios BWC fue muy pequeño (12,8%), esta circunstancia junto con la baja sensibilidad observada (10%), los invalida para su utilización en práctica asistencial.

En mujeres premenopáusicas, el grado de cumplimiento de los criterios de Amsterdam, de Oslo y OST, en los que el factor edad tiene mucho protagonismo, fueron muy bajos (19,1%, 13,2% y 11,7%, respectivamente).

Al tener en cuenta únicamente los pacientes en tratamiento glucocorticoideo, una circunstancia que no se consideró en ninguno de los estudios previamente publicados, de forma clara los criterios de Edimburgo son los que presentan una mejor sensibilidad y un mejor valor predictivo negativo, con resultados especialmente relevantes (97,2% y 96,9%). El número de exploraciones a realizar aumentó en relación a la globalidad de la serie (80,7% vs 70,4%)

Al considerar de forma global los resultados observados en esta tesis doctoral puede concluirse que, en los pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente evaluados en práctica asistencial, los criterios de Edimburgo de predicción de osteoporosis presentan una adecuada sensibilidad y especificidad para poder ser utilizados en el cribado de esta comorbilidad.

En buena medida, las limitaciones de esta tesis se han reflejado a lo largo de la discusión. Se exponen a continuación de forma resumida. Primera, el estudio es de carácter retrospectivo. La realización de las densitometrías no fue sistemática. La serie no incluye todos los pacientes con artritis reumatoide de menos de 24 meses de evolución

evaluados en ambos hospitales. Es posible, además, que exista una sobreexpresión de pacientes en tratamiento glucocorticoideo, por una superior tendencia a practicar una densitometría a este subgrupo de enfermos. No obstante, como se ha expuesto, las características globales de la serie conformada son muy parecidas a las de la serie del estudio PROAR, un estudio en el que se analiza la variabilidad de la artritis reumatoide de inicio en España. Segunda, el estudio refleja la realidad asistencial de dos hospitales diferentes. Lógicamente, las estrategias de tratamiento no son idénticas. No obstante, el efecto se limita de forma considerable en tanto que se evalúan pacientes con artritis reumatoide de inicio, una población en que las directrices que emanan de las guías son muy concretas y uniformes, dado que se está en la fase de ventana de oportunidad terapéutica. Tercera, en un número importante de pacientes no se disponía del valor de la PCR, motivo por el que este parámetro no se pudo tener en cuenta y los criterios de Amsterdam y de Oslo se conformaron exclusivamente a partir de la VSG. Por ello, no puede descartarse que el número de pacientes que en realidad cumplieran ambos criterios fuera algo mayor. No obstante, dado que existe una fuerte correlación entre los dos parámetros analíticos, en tanto que ambos evalúan la reacción de fase aguda, se estima que el impacto sobre los resultados obtenidos fue bajo. Cuarta, dos criterios de predicción de osteoporosis en la población general, el ORAI y el OSIRIS, no se han podido testar en el presente estudio, dado que no se disponía de información acerca de la toma de estrógenos. No obstante, se estima que la importancia real de esta limitación en la población estudiada no es relevante, dado que no rigen para varones ni para mujeres premenopáusicas, que suponen cerca del 50% de los pacientes incluidos en la serie que se presenta.

Las fortalezas de la tesis son también varias. Es la primera ocasión en que el valor de los criterios de predicción de osteoporosis, tanto específicos como generales, se analiza en pacientes con artritis reumatoide de inicio, un grupo de enfermos especialmente sensible en tanto que la enfermedad presenta ventana de oportunidad terapéutica. En esta fase resulta fundamental poner en marcha medidas encaminadas a limitar el daño estructural y ello rige tanto para el daño articular como para el daño resultante de las comorbilidades. Segunda, es la primera vez que los criterios de Edimburgo se han testado

en una serie de pacientes distinta de la que conformaba el trabajo original a partir del cual se generaron. Esta circunstancia, resultaba fundamental para conocer la aplicabilidad de unos criterios que nacieron con la voluntad de mejorar los previamente existentes. De la misma forma, es la primera ocasión en que los criterios BWC, dotados de una extraordinaria simplicidad, se han analizado en pacientes con artritis reumatoide. Tercera, es la primera oportunidad en que se analiza de forma diferenciada el comportamiento de los criterios específicos de predicción de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con glucocorticoides. La población sometida a esta terapéutica es muy sensible a padecer una osteoporosis secundaria y conocer cómo funcionan en ella los criterios de predicción de riesgo resulta especialmente interesante. Cuarta, a raíz de los resultados de este estudio se dispone de un análisis comparativo entre criterios y se conoce que los propuestos por los reumatólogos de Edimburgo son los que presentan una mejor sensibilidad y un mejor valor predictivo negativo, circunstancias que abogan por su elección como técnica de cribado.

Es posible que la importancia de la información obtenida con el presente estudio pueda disminuir en el futuro si se asentara, tal como parece intuirse (262), la recomendación de identificar a los pacientes en riesgo de fractura a partir de criterios que van más allá de la mera evaluación de la densidad mineral ósea. No obstante, incluso en este supuesto decidir a qué pacientes se debe realizar una densitometría seguiría siendo una cuestión clave, dado el importante determinismo que la densidad mineral ósea ejerce sobre el riesgo de fractura.



CONCLUSIONES

1. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente evaluados en práctica clínica, la sensibilidad de las herramientas de predicción de osteoporosis, no es adecuada en términos generales. Únicamente los criterios de Edimburgo presentan valores suficientemente altos como para poder ser considerados en la práctica asistencial (89,8%).
2. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente evaluados en práctica asistencial, la especificidad de las herramientas de predicción de osteoporosis no es adecuada.
3. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente evaluados en práctica asistencial, el valor predictivo positivo de las herramientas de predicción de osteoporosis no es adecuado.
4. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente evaluados en práctica asistencial, el valor predictivo negativo de las herramientas de predicción de osteoporosis es apropiado. En las cinco herramientas testadas los resultados obtenidos superan el 87%. Los criterios de Edimburgo son los que presentan unos mejores resultados (94,3%)
5. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente, evaluados en práctica asistencial, el comportamiento de las distintas herramientas de predicción de osteoporosis es, en términos generales, similar en ambos géneros. Tanto en

varones como en mujeres, los criterios de Edimburgo son los que presentan mejores valores en cuanto a sensibilidad y a valor predictivo negativo.

6. En pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente, evaluados en práctica asistencial, al tener en cuenta únicamente los pacientes en tratamiento glucocorticoideo, los criterios de Edimburgo son los que presentan una mejor sensibilidad y un mejor valor predictivo negativo, con resultados especialmente relevantes (97,2% y 96,9%).
7. Dada su adecuada sensibilidad y su apropiado valor predictivo negativo, así como su comportamiento homogéneo en ambos géneros y su favorable funcionamiento en el subgrupo de enfermos en tratamiento glucocorticoideo, puede considerarse que los criterios de Edimburgo constituyen una herramienta útil en el cribado de osteoporosis en los pacientes con artritis reumatoide de inicio evaluados en práctica asistencial.



BIBLIOGRAFÍA

1. Woolf AD. European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology. Healthcare services for those with musculoskeletal conditions: a rheumatology service. Recommendations of the European Union of Medical Specialists Section of Rheumatology/European Board of Rheumatology 2006. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:293-301.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1040-5.
3. Nolla JM. Exploración y diagnóstico del paciente con enfermedad reumática. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Barcelona, Elsevier, 2016; 941-5.
4. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9: 115-27.
5. Harvie DS, Moseley GL, Hillier SL, Meulders A. Classical Conditioning Differences Associated With Chronic Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2017; 18: 889-98.
6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388:2023-38.
7. Maneiro Fernández JR, Gómez-Reino Carnota JJ. Fisopatología de las enfermedades autoinmunes. En: *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. Elsevier, Barcelona, 2014; 327-34.
8. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A. The Autoimmune Ecology. *Front Immunol* 2016; 7:139.
9. Olsen NJ, Choi MY, Fritzler MJ. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 172

10. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 819-27.
11. Han GM, Han XF. Comorbid Conditions are Associated With Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Medical Charges of Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2017; 23: 19-25
12. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L et al Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring in Clinical Practice: The Spanish Cohort of the COMORA Study. *Reumatol Clin* 2017: doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002.
13. Castañeda S, Nurmohamed MT, González-Gay MA. Cardiovascular disease in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 851-69.
14. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; doi: 10.1016/j
15. Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2924-37.
16. 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. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16:300.
17. Ni Mhuircheartaigh O, Crowson CS, Gabriel SE, Roger VL, Melton LJ 3rd, Amin S. Fragility Fractures Are Associated with an Increased Risk for Cardiovascular Events in Women and Men with Rheumatoid Arthritis: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2017; 44:558-64
18. Tena Marsà, X. Artritis reumatoide. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Elsevier, Barcelona, 2016; 945-55.
19. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205–19.

20. Pablos Álvarez JL. Fisopatología de la artritis reumatoide. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. Elsevier, Barcelona, 2014; 217-22
21. Kerr JR. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J Clin Pathol* 2016; 69: 279-91.
22. Draborg A, Izarzugaza JM, Houen G. How compelling are the data for Epstein-Barr virus being a trigger for systemic lupus and other autoimmune diseases? *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 398-404
23. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 189-201.
24. Klareskog L, Malmstrom V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol* 2011; 23: 92-8
25. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:1969-77
26. Kim K, Bang SY, Lee HS, Bae SC. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 13-24
27. Liu WX, Jiang Y, Hu QX, You XB. HLA-DRB1 shared epitope allele polymorphisms and rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016; 39: E182-E203.
28. Nabi G, Akhter N, Wahid M, Bhatia K, Mandal RK, Dar SA, Jawed A, Haque S. Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population. *Autoimmunity* 2016; 49:197-210.
29. Lee YH, Bae SC. Association between susceptibility to rheumatoid arthritis and PADI4 polymorphisms: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 961-71.
30. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 35-45.

31. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017; 39:437-446.
32. England BR, Thiele GM, Mikuls TR. Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29:57-64.
33. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:17372–77.
34. Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28:651-9.
35. Kotake S, Yago T, Kobashigawa T, Nanke Y. The Plasticity of Th17 Cells in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med* 2017;6.
36. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389:2328-37.
37. Alam J, Jantan I, Bukhari SNA. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother* 2017; 92:615-33.
38. Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017; 39:343-54.
39. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17:119-28.
40. Meednu N, Zhang H, Owen T, Sun W, Wang V, Cistrone C et al Production of RANKL by Memory B Cells: A Link Between B Cells and Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 805-16.
41. Emad Y, Anbar A, Abo-Elyoun I, El-Shaarawy N, Al-Hanafi H, Darwish H et al. In palindromic rheumatism, hand joint involvement and positive anti-CCP antibodies predict RA development after 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 791-7.
42. Sanmartí Sala R. Reumatismo palindrómico y otros reumatismos intermitentes. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Elsevier, Barcelona, 2016; 997-8.

43. Korkmaz C, Yildiz P. Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and late-onset rheumatoid arthritis: Can they be components of a single disease process in elderly patients? *Eur J Rheumatol* 2017; 4:157-60.
44. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 897-900
45. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38: 983-9.
46. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011; 11:123-31.
47. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 360-6.
48. Cutolo M, Kitis GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:479-88
49. Tilstra JS, Lienesch DW. Rheumatoid Nodules. *Dermatol Clin* 2015; 33: 361-71
50. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:39.
51. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30:802-25
52. Yunt ZX, Solomon JJ. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41:225-36.
53. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 414-8
54. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1116-22.
55. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 251-9.

56. Paul BJ, Kandy HI, Krishnan V. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. *Eur J Rheumatol* 2017; 4: 161-5.
57. Mankia K, Emery P. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:779-88.
58. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 638–41.
59. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 491-6.
60. Van de Stadt LA, Bos WH, Meursing Reynders M, Wieringa H, Turkstra F, van der Laken CJ, et al. The value of ultrasonography in predicting arthritis in auto-antibody positive arthralgia patients: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R98.
61. Van Steenbergen HW, van Nies JA, Huizinga TW, Bloem JL, Reijnierse M, van der Helm-van Mil AH. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis* 2015 ;74: 1225–32.
62. Gent YY, Voskuyl AE, Kloet RW, van Schaardenburg D, Hoekstra OS, Dijkmans BA, et al. Macrophage positron emission tomography imaging as a biomarker for preclinical rheumatoid arthritis: findings of a prospective pilot study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 62–6.
63. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 1693-9.
64. Koga T, Okada A, Fukuda T, Hidaka T, Ishii T, Ueki Y et al; Japanese RA Patients with RRP Study Group. Anti-citrullinated peptide antibodies are the strongest predictor of clinically relevant radiographic progression in rheumatoid arthritis patients achieving remission or low disease activity: A post hoc analysis of a nationwide cohort in Japan. *PLoS One* 2017; 12: e0175281

65. Martin-Mola E, Balsa A, García-Vicuna R, Gómez-Reino J, González-Gay MA, Sanmartí R et al. Anti-citrullinated peptide antibodies and their value for predicting responses to biologic agents: a review. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1043-63
66. Teh J, Østergaard M. What the Rheumatologist Is Looking for and What the Radiologist Should Know in Imaging for Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am* 2017; 55: 905-16.
67. D'Agostino MA, Haavardsholm EA, van der Laken CJ. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis; What is the current role of established and new imaging techniques in clinical practice? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 586-607.
68. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, Naredo E, Iagnocco A, Backhaus M, Grassi W, Emery P. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1902-8
69. Mathew AJ, Danda D, Conaghan PG. MRI and ultrasound in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 323-9.
70. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.
71. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(5 Suppl 101): S40-S44.
72. Hendrikx J, de Jonge MJ, Fransen J, Kievit W, van Riel PL. Systematic review of patient-reported outcome measures (PROMs) for assessing disease activity in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2016; 2
73. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338-48
74. Smolen JS. Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 297-302.

75. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:3-15
76. Norton S, Fu B, Scott DL, Deighton C, Symmons DP, Wailoo AJ, Tosh J, Lunt M, Davies R, Young A, Verstappen SM. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 131-44.
77. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-62.
78. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999; 26 :743-5.
79. Monti S, Montecucco C, Bugatti S, Caporali R. Rheumatoid arthritis treatment: the earlier the better to prevent joint damage. *RMD Open* 2015; 1(Suppl 1):e000057.
80. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Postgrad Med J* 2013; 89: 231-40
81. Govoni M, Sciré CA, Manara M, Malavolta N, Mancarella L, Sandri G et al. Does early arthritis clinic organisation improve outcomes? What evidence is there? A systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 443-51
82. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 68.
83. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2015; 72: 8610.
84. Sparks JA, Chang SC, Liao KP, Lu B, Fine AR, Solomon DH et al. Rheumatoid Arthritis and Mortality Among Women During 36 Years of Prospective Follow-Up: Results From the Nurses' Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 753-62
85. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of

- harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:952-7.
86. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1010-4.
 87. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 1101-36.
 88. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD et al. ;Sociedad Española de Reumatología. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients. *Reumatol Clin* 2011; 7: 284-98.
 89. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, Bijlsma J et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1113-36.
 90. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:62-8.
 91. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L et al. Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring in Clinical Practice: The Spanish Cohort of the COMORA Study. *Reumatol Clin* 2017 doi: 10.1016/j
 92. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis* 2017 doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555.
 93. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? *Semin Immunopathol* 2017; 39:487-500.

94. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017; 77: 521-46.
95. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol* 2016; 32: 29-33.
96. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960-977.
97. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2015; 11:279-94.
98. González Macías J. Enfermedades óseas. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Elsevier, Barcelona, 2016; 1009-13.
99. Fiter Aresté J, Nolla Solé JM. Bases biológicas del metabolismo óseo. En: Sociedad Española de Reumatología. *Manual de enfermedades reumáticas*. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2000; 31-35.
100. Garg P, Mazur MM, Buck AC, Wandtke ME, Liu J, Ebraheim NA. Prospective Review of Mesenchymal Stem Cells Differentiation into Osteoblasts. *Orthop Surg* 2017; 9: 13-19.
101. Uda Y, Azab E, Sun N, Shi C, Pajevic PD. Osteocyte Mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 318-25.
102. Bonewald LF. The Role of the Osteocyte in Bone and Nonbone Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46:1-18.
103. Babaji P, Devanna R, Jagtap K, Chaurasia VR, Jerry JJ, Choudhury BK, Duhan D. The cell biology and role of resorptive cells in diseases: A review. *Ann Afr Med* 2017; 16: 39-45.
104. Novack DV, Mbalaviele G. Osteoclasts-Key Players in Skeletal Health and Disease. *Microbiol Spectr* 2016; 4.

105. Lespessailles E, Hambli R, Ferrari S. Osteoporosis drug effects on cortical and trabecular bone microstructure: a review of HR-pQCT analyses. *Bonekey Rep* 2016; 5:836
106. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124: 991-8
107. Shahi M, Peymani A, Sahmani M. Regulation of Bone Metabolism. *Rep Biochem Mol Biol* 2017; 5:73-82.
108. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8: 225-35.
109. Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone* 2016; 91:30-8.
110. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story. *Gerontology* 2015; 61: 534-42.
111. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep* 2015; 11: 3212-8.
112. Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG; Critical role in bone physiology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 131-9
113. Wu M, Chen G, Li YP. TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res* 2016; 4: 16009.
114. Karner CM, Long F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 1649-57.
115. Goumans MJ, Zwijsen A, Ten Dijke P, Bailly S. Bone Morphogenetic Proteins in Vascular Homeostasis and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017. doi: 10.1101/cshperspect
116. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res* 2017; 8:1-9.
117. Drake MT, Khosla S. Hormonal and systemic regulation of sclerostin. *Bone* 2017; 96:8-17.

118. Bonjour JP. The dietary protein, IGF-I, skeletal health axis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 28: 39-53.
119. Brincat SD, Borg M, Camilleri G, Calleja-Agius J. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis. *Minerva Ginecol* 2014; 66: 391-407.
120. Braun T, Schett G. Pathways for bone loss in inflammatory disease. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 101-8
121. Zhao B. TNF and Bone Remodeling. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15:126-134
122. Boyce BF, Rosenberg E, de Papp AE, Duong LT. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest* 2012; 42:1332-41.
123. Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:294-301
124. Pazianas M. Anabolic effects of PTH and the 'anabolic window'. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:111-3
125. Fernandes TAP, Gonçalves LML, Brito JAA. Relationships between Bone Turnover and Energy Metabolism. *J Diabetes Res* 2017; 9021314.
126. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016; 138:193-211.
127. Komori T. Glucocorticoid Signaling and Bone Biology. *Horm Metab Res* 2016; 48:755-63.
128. Bassett JH, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev* 2016; 37:135-87.
129. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, Vanderschueren D, Manolagas SC. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2017; 97:135-87.
130. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016; 11:1317-24.
131. Cauley JA. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* 2015; 99:11-5.

132. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
133. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
134. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-81.
135. Gómez-Campos R, Andruske CL, Arruda M, Urra Albornoz C, Cossio-Bolaños M. Proposed equations and reference values for calculating bone health in children and adolescent based on age and sex. *PLoS One* 2017; 12:e0181918.
136. Mitchell JA, Cousminer DL, Zemel BS, Grant SF, Chesni A. Genetics of pediatric bone strength. *Bonekey Rep.* 2016 Jul 20; 5 :823.
137. Gomez-Bruton A, Montero-Marín J, González-Agüero A, Gómez-Cabello A, García-Campayo J, Moreno LA, Casajús JA, Vicente-Rodríguez G. Swimming and peak bone mineral density: A systematic review and meta-analysis. *J Sports Sci* 2017:1-13.
138. Vandembroucke A, Luyten FP, Flamaing J, Gielen E. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clin Interv Aging* 2017; 12:1065-77
139. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int* 2017 doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
140. Sheu A, Diamond T. Secondary osteoporosis. *Aust Prescr* 2016; 39: 85-7.
141. Fonseca H, Moreira-Gonçalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports Med* 2014; 44:37-53.
142. Vanderroost J, van Lenthe GH. From histology to micro-CT: Measuring and modeling resorption cavities and their relation to bone competence. *World J Radiol* 2014; 6: 643-56.
143. Broy SB, Cauley JA, Lewiecki ME, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 1: Hip Geometry. *J Clin Densitom* 2015; 18: 287-308.
144. Jones S, Blake S, Hamblin R, Petagna C, Shuker C, Merry AF. Reducing harm from falls. *N Z Med J* 2016; 129: 89-103.

145. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas* 2015; 82:85-93.
146. Taylor-Piliae RE, Peterson R, Mohler MJ. Clinical and Community Strategies to Prevent Falls and Fall-Related Injuries Among Community-Dwelling Older Adults. *Nurs Clin North Am* 2017; 52: 489- 97.
147. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
148. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29: 154-9.
149. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56: 146-56.
150. Beas-Jimenez JD, Lopez-Lluch G, Sánchez-Martínez I, Muro-Jiménez A, Rodríguez-Bies E, navas P. Sarcopenia: implications of physical exercise in its pathophysiology prevention and treatment. *Rev Andal Med Deport* 2011; 4: 150-66.
151. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 543-59.
152. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int* 2013; 24: 2955-9.
153. Chalhoub D, Cawthon PM, Ensrud KE, Stefanick ML, Kado DM, Boudreau R, Greenspan S, Newman AB, Zmuda J, Orwoll ES, Cauley JA; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Risk of Nonspine Fractures in Older Adults with Sarcopenia, Low Bone Mass, or Both. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1733-40.
154. He H, Liu Y, Tian Q, Papasian CJ, Hu T, Deng HW. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2016; 27:4 73-82

155. Riggs BL, Melton LJ III. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17(Supl): 505S – 511S.
156. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
157. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 207-15.
158. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikran S et al. The assessment of vertebral deformity. A method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int* 1993; 3: 138-47.
159. Sosa Henríquez M, Arbelo Rodríguez A, Laínez Sevillano MP, Navarro Rodríguez MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *REEMO* 1998; 7: 174-9.
160. Nolla JM, Rozadilla A. Fractura vertebral. *Atlas de Osteoporosis*. Barcelona, Euromedice, 2004; 83-105.
161. Imai T, Tanaka S, Kawakami K, Miyazaki T, Hagino H, Shiraki M; A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) Research Group. Health state utility values and patient-reported outcomes before and after vertebral and non-vertebral fractures in an osteoporosis clinical trial. *Osteoporos Int* 2017; 28:1893-901.
162. Bliuc D, Center JR. Determinants of mortality risk following osteoporotic fractures. *Curr Opin Rheumatol* 2016 Jul; 28: 413-9.
163. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016; 374:254-62.
164. Kanis JA. Epidemiología de la fractura de cadera en Europa: el estudio MEDOS. *Rev Clin Esp* 1991; 188:16-19.
165. Briot K. Fracture Liaison Services. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29:416-421.
166. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2017; 12:117-27.

167. de Bruin IJA, Wyers CE, van den Bergh JPW, Geusens PPMM. Fracture liaison services: do they reduce fracture rates? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9:157-64.
168. Nolla JM, Rozadilla A. Fractura femoral. Atlas de Osteoporosis. Barcelona, Euromedice, 2004; 109-14.
169. Hagino H. Other non-vertebral fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013. Dec; 27:731-41
170. Sánchez Sotelo J. Traumatismos del antebrazo y de la muñeca. En: Munuera L. Introducción a la traumatología y Cirugía Ortopédica. Interamericana-McGraw Hill, Madrid, 1996; 242-56.
171. Naves Díaz M, Díaz López JB, Gómez Alonso C, Altadill Arregui A, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JC. Estudio de incidencias de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-3.
172. O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Lunt M, Purdie D, Reid DM et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12 (Supl 7): 555-8.
173. Nolla JM, Rozadilla A. Fractura de la extremidad distal de radio. Otras fracturas de naturaleza osteoporótica. Atlas de Osteoporosis. Barcelona, Euromedice, 2004; 115-22.
174. Chew CK, Clarke BL. Biochemical Testing Relevant to Bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46 :649-67
175. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922-30.
176. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for posmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp* 2015; 215: 515-26.

177. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol.* 2016; 85: 1481-92.
178. Crabtree N, Ward K. Bone Densitometry: Current Status and Future Perspective. *Endocr Dev* 2015; 28:72-83.
179. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843; WHO, Ginebra, 1994.
180. Díaz-Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I on behalf of the Multicentre Research Project on Osteoporosis. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 59-64.
181. Lewiecki EM, Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB et al; International Society for Clinical Densitometry. Report of the International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult Position Development Conference and Official Positions. *South Med J* 2008; 101: 735-9.
182. Dendere R, Whiley SP, Douglas TS. Computed digital absorptiometry for measurement of phalangeal bone mineral mass on a slot-scanning digital radiography system. *Osteoporos Int.* 2014 Nov; 25: 2625-30.
183. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int* 2005; 16:93-100.
184. Fiter J, Nolla JM, Gómez-Vaquero C, Martínez-Aguilá D, Valverde J, Roig-Escofet D. A comparative study of computed digital absorptiometry and conventional dual-energy X-ray absorptiometry in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 565-9.
185. Cann CE, Adams JE, Brown JK, Brett AD. CTXA hip--an extension of classical DXA measurements using quantitative CT. *PLoS One* 2014; 9:e91904.
186. Hosseini HS, Dünki A, Fabech J, Stauber M, Vilayphiou N, Pahr D et al. Fast estimation of Colles' fracture load of the distal section of the radius by homogenized finite element analysis based on HR-pQCT. *Bone* 2017; 97:65-75.

187. Zhang L, Lv H, Zheng H, Li M, Yin P, Peng Y et al. Correlation between Parameters of Calcaneal Quantitative Ultrasound and Hip Structural Analysis in Osteoporotic Fracture Patients. *PLoS One* 2015; 10:e0145879.
188. Mautalén C, Bagur A. TBS: (Trabecular bone score) una nueva herramienta que combinada con la densitometría, define con mayor precisión el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica. *Osteoporosis y Enfermedades Óseas* 2014; 13: 6 – 9.
189. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 153-80.
190. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000; 162: 1289-94.
191. Koh LKH, Sedrine WB, Torralba TP, et al, on behalf of the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (STA) Research Group. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 699–705.
192. Michaelson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporosis Int* 1996; 6:120–6.
193. Ben Sedrine W, Chevallier T, Zegels B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol* 2002;16: 245–50.
194. Martínez-Aguilà D, Gómez-Vaquero C, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Decision rules for selecting women for bone mineral density testing: application in postmenopausal women referred to a bone densitometry unit. *J Rheumatol* 2007; 34: 1307-12.
195. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19:385-97.
196. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporosis Int* 2008; 19:1431-44.

197. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: Prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009; 339: b4229.
198. Bolland MJ, Siu AT, Mason BH, Horne AM, Ames RW, Grey AB, et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 420-7.
199. Cummins NM, Poku EK, Towler MR, O'Driscoll OM, Ralston SH. Clinical risk factors for osteoporosis in Ireland and the UK: A comparison of FRAX and QFractureScores. *Calcif Tissue Int* 2011; 89: 172-7.
200. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 802-10.
201. Kitchin B, Morgan S. Nutritional considerations in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 476-80.
202. Prentice A. What are the dietary recommendations for calcium and vitamin D? *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 83-8
203. Daly RM. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric* 2017; 20:119-24.
204. Roux C, Briot K. Imminent fracture risk. *Osteoporos Int* 2017; 28:1765-69.
205. Cianferotti L, Fossi C, Brandi ML. Hip Protectors: Are They Worth it? *Calcif Tissue Int* 2015; 97:1-11.
206. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
207. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology

- Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2016. *Endocr Pract.* 2016; 22 (Suppl 4):1-42.
208. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 818-39.
209. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R et al; National Osteoporosis Guideline Group. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75: 392-6.
210. 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; 69:1521-37.
211. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12:43.
212. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J et al; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of Recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 493-50.
213. Sapir-Koren R, Livshits G. Postmenopausal osteoporosis in rheumatoid arthritis: The estrogen deficiency-immune mechanisms link. *Bone* 2017; 103: 102-15.
214. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2017; doi: 10.1007/s00198-017-4170-5.
215. Hofbauer LC, Heufelder AE, Erben RG. Osteoprotegerin, RANK, and RANK ligand: the good, the bad, and the ugly in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 685-7.
216. Anandarajah AP, El-Taha M, Peng C, Ritchlin CT. The Relationship Between Focal and Generalized Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev* 2017; 13: 152-7.

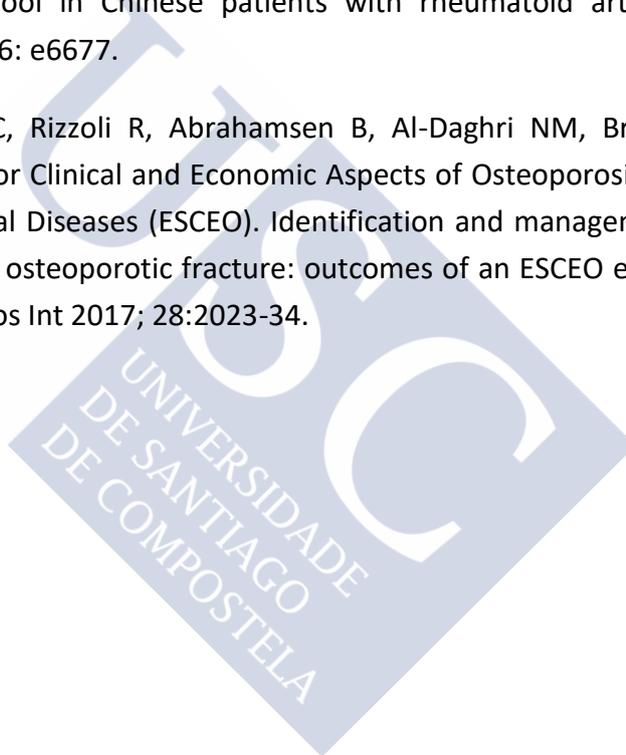
217. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D. Focal bone involvement in inflammatory arthritis: the role of IL17. *Rheumatol Int* 2016; 36: 469-82
218. Liu W, Zhang X. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (review). *Mol Med Rep* 2015; 11: 3212-8.
219. Souza PP, Lerner UH. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol Invest* 2013; 42: 555-622.
220. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, Goldring SR, Gravalles EM. RANKL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 1068-76.
221. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 1772-7.
222. Zerbini CAF, Clark P, Mendez-Sanchez L, Pereira RMR, Messina OD, Uña CR et al; IOF Chronic Inflammation and Bone Structure (CIBS) Working Group. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 2017; 28: 429-46.
223. Schett G. Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 193-7
224. Vis M, Güler-Yüksel M, Lems WF. Can bone loss in rheumatoid arthritis be prevented? *Osteoporos Int* 2013; 24: 2541-53.
225. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18:226
226. Ray S, Khassawna TE, Sommer U, Thormann U, Wijekoon ND, Lips K et al. Differences in expression of Wnt antagonist Dkk1 in healthy versus pathological bone samples. *J Microsc* 2017; 265: 111-20
227. Adami G, Orsolini G, Adami S, Viapiana O, Idolazzi L, Gatti D et al. Effects of TNF Inhibitors on Parathyroid Hormone and Wnt Signaling Antagonists in Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int* 2016; 99:360-4.

228. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 177-89
229. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004; 31:1305-9.
230. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011; 22: 421-33.
231. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequency and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2776-84.
232. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522-30.
233. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-12.
234. Nolla JM, Fiter J, Gómez-Vaquero C, Alegre JJ, Valverde J, Roig-Escofet D. Value of clinical factors in selecting postmenopausal women with rheumatoid arthritis for bone densitometry. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 799-801.
235. Nolla JM, Roig-Vilaseca D, Gomez-Vaquero C, Mateo L, Juanola X, Rodriguez-Moreno J et al. Frequency of osteoporosis in 187 men with rheumatoid arthritis followed in a university hospital. *J Rheumatol* 2006; 33: 1472-5.
236. 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. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1759-66.
237. De Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH, et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1375-83.

238. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Blanco R, Rodriguez-Valverde V. Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum*. 1999; 28: 413-20.
239. Peris P. Stress fractures in rheumatological practice: clinical significance and localizations. *Rheumatol Int* 2002; 22:77-9.
240. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International* 2014; 25: 2359–81
241. Malabanan AO, Rosen HN, Vokes TJ, et al. Indications of DXA in women younger than 65 yr and men younger than 70 yr: the 2013 official Positions. *Journal of Clinical Dentistry* 2013; 16: 467-71.
242. Mullen MB, Saag KG. Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 614-27.
243. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; 344:23-7.
244. Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, De Waal Malefijt MC, Van Riel PL, Pasker-de Jong PC et al. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1254-60.
245. Lems WF, Dijkmans BA. Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 325-7.
246. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Hales JI, Kvien TK. 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: 1085-9.
247. Gómez-Vaquero C, Martínez Aguilà D, Rozadilla A, Romera M, Narváez J, Nolla JM. Evaluation of two proposals based on clinical factors for selecting what male patients with rheumatoid arthritis should undergo a bone densitometry. *Reumatol Clin* 2007;3: 63-6.
248. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Kawakami K, Hiroshima R, Koenuma N et al. Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients

- with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab* 2017 Jul 5. doi: 10.1007/s00774-017-0848-1.
249. Park JH, Park EK, Koo DW, Lee S, Lee SH, Kim GT et al. Compliance and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18:152.
250. Esteve-Vives J, Batlle-Guarda E, Reig A; Grupo para la adaptación del HAQ a la población española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol* 1993; 20: 2116-22.
251. Pita Fernández S, Pértegas Díaz, S. Pruebas diagnósticas: sensibilidad y especificidad. *Cad Aten Primaria* 2003; 10: 120-4.
252. Argimon Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Barcelona, Harcourt, 2000.
253. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical epidemiology: the essentials*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.
254. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA., McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24
255. Tamas MM, Felea I, Rednic S. How much difference does the age at onset make in early arthritis patients? Comparison between the ACR 1987 and the ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2881-4.
256. Lopez-Gonzalez R, Seoane-Mato D, Perez-Vicente S, Martin-Martinez MA, Sanchez-Alonso F, Silva-Fernandez L; emAR II Study Group. Variability in the frequency of rheumatology consultations in patients with rheumatoid arthritis in Spain. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1525-34.
257. Ferraz-Amaro I, Seoane-Mato D, Sánchez-Alonso F, Martín-Martínez MA; emAR II Study Group. Synthetic disease-modifying antirheumatic drug prescribing variability in rheumatoid arthritis: a multilevel analysis of a cross-sectional national study. *Rheumatol Int* 2015;35: 1825-36.
260. Genant HK. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res.* 1995;10(6):997–8.

258. Genant HK. Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 997-8.
259. Villaverde García V, Balsa A, Carmona L, Sanmartí R, Maese J, Pascual D et al; Grupo Proar. What are patients with early rheumatoid arthritis like in Spain? Description of the PROAR cohort. *Reumatol Clin* 2009; 5: 115-20.
260. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17:98.
261. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Evaluating osteoporotic fracture risk with the Fracture Risk Assessment Tool in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6677.
262. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int* 2017; 28:2023-34.





Índice de Figuras

Figura 1. Clasificación nosológica de las enfermedades reumáticas	28
Figura 2. Clasificación de las enfermedades autoinmunes	31
Figura 3. Enfermedades autoinmunes sistémicas más prevalentes	32
Figura 4. Características comunes de las enfermedades autoinmunes sistémicas	33
Figura 5. Manifestaciones clínicas habituales al inicio de la artritis reumatoide	37
Figura 6. Manifestaciones clínicas inhabituales al inicio de la artritis reumatoide	38
Figura 7. Manifestaciones clínicas del paciente de edad avanzada con artritis reumatoide	39
Figura 8. Factores asociados a las manifestaciones extrarticulares en los pacientes con artritis reumatoide.	40
Figura 9. Características de los nódulos reumatoides.....	41
Figura 10. Características de la vasculitis asociada a la artritis reumatoide	41
Figura 11. Manifestaciones oculares asociadas a la artritis reumatoide	42
Figura 12. Patología torácica asociada a la artritis reumatoide.....	42
Figura 13. Patología cardíaca asociada a la artritis reumatoide	43
Figura 14. Patología neurológica asociada a la artritis reumatoide.....	43
Figura 15. Patología hematológica asociada a la artritis reumatoide.....	44
Figura 16. Criterios de clasificación ACR-EULAR (2010) de artritis reumatoide	49
Figura 17. Entidades que deben contemplarse en el diagnóstico diferencial de la artritis reumatoide.....	50
Figura 19. Configuración del índice de actividad DAS28 y expresión de los puntos de corte que establecen los distintos grados de actividad de la enfermedad.	51

Figura 20. Factores relacionados con un peor pronóstico en pacientes con artritis reumatoide.	54
Figura 21. Tratamientos convencionales disponibles frente a la artritis reumatoide.....	56
Figura 22. Tratamientos biológicos disponibles frente a la artritis reumatoide.....	56
Figura 23. Nuevas opciones terapéuticas frente a la artritis reumatoide	61
Figura 24. Factores relacionados con la fractura osteoporótica	72
Figura 25. Factores relacionados con la densidad mineral ósea	73
Figura 26. Determinismo de la densidad mineral ósea de un paciente (fórmula conceptual)	74
Figura 27. Factores circunstanciales determinantes de pérdida de densidad mineral ósea de un paciente	76
Figura 28. Principales factores predictores de baja masa ósea.	76
Figura 29. Enfermedades que pueden causar fractura vertebral.....	84
Figura 30. Factores que aumentan la sospecha de fractura vertebral de naturaleza neoplásica	85
Figura 31. Complicaciones sistémicas asociadas a la fractura de cadera	87
Figura 31. Evaluación densitométrica (antero-posterior) de la columna lumbar.....	93
Figura 32. Evaluación densitométrica del tercio proximal de fémur.....	93
Figura 33. Referencias poblacionales en densitometría	94
Figura 34. Valoración de la densidad mineral ósea. Categorías de la OMS.....	95
Figura 35. Valoración de la densidad mineral ósea en varones y en mujeres premenopáusicas (ISCD).....	96
Figura 36. Indicaciones de densitometría propuestas por la <i>International Society of Clinical Densitometry</i> (ISCD)	97
Figura 37. Indicaciones de densitometría propuestas por la <i>International Society of Clinical Densitometry</i> (ISCD)	97
Figura 38. Fármacos antirresortivos disponibles	105
Figura 39. Fármacos osteoformadores disponibles	105
Figura 40. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución controlados en el Hospital Universitari de Bellvitge.....	111

Figura 41. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Edimburgo 112

Figura 42 Comparación de la prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide (mujeres posmenopáusicas) de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Bellvitge y en el Hospital Universitario de Edimburgo. 112

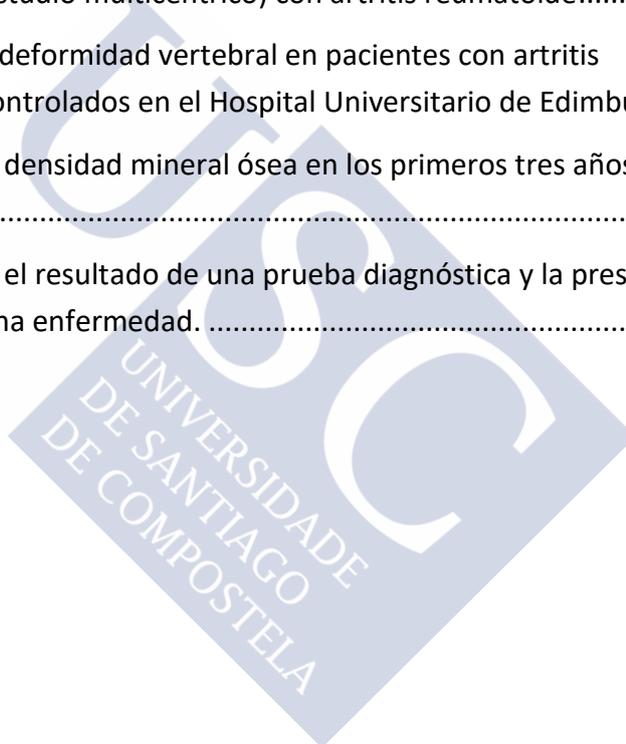
Figura 43 Comparación de la prevalencia de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide (varones) de larga evolución controlados en el Hospital Universitario de Bellvitge y en el Hospital Universitario de Edimburgo. 113

Figura 44. Prevalencia de deformidad vertebral y de fractura clínica en pacientes holandeses (estudio multicéntrico) con artritis reumatoide..... 114

Figura 45. Prevalencia de deformidad vertebral en pacientes con artritis reumatoide controlados en el Hospital Universitario de Edimburgo..... 114

Figura 46. Evolución de la densidad mineral ósea en los primeros tres años de enfermedad. 116

Figura 47 . Relación entre el resultado de una prueba diagnóstica y la presencia o ausencia de una enfermedad. 128





Índice de Tablas

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.....	131
Tabla 2. Valores medios de la duración de la enfermedad (meses) en el momento de la realización de la densitometría	132
Tabla 3. Valores medios de la VSG en los pacientes incluidos en el estudio	133
Tabla 4. Valores medios del DAS28 en los pacientes incluidos en el estudio.....	133
Tabla 5. Distribución de los pacientes según la clase funcional.....	134
Tabla 6. Valores medios del HAQ en los pacientes incluidos en el estudio	134
Tabla 7. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en columna lumbar	135
Tabla 8. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en cuello femoral	135
Tabla 9. Valores de DMO (gr/cm^2) y puntuaciones T y Z en cadera total.....	135
Tabla 10. Frecuencia de las categorías diagnósticas de las OMS en columna lumbar	136
Tabla 11. Frecuencia de las categorías de las OMS en cuello femoral.....	136
Tabla 12. Frecuencia de las categorías de las OMS en cuello femoral.....	136
Tabla 13. Frecuencia de las categorías de las OMS teniendo en cuenta el menor valor obtenido en la exploración de las tres zonas anatómicas (evaluación intervariable).....	137
Tabla 14. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en columna lumbar.	137
Tabla 15. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en cuello femoral.....	137
Tabla 16. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE en cadera total.	138

Tabla 17. Porcentaje de pacientes con puntuaciones Z inferiores a -1 y -2 DE teniendo en cuenta el menor valor obtenido en la exploración de las tres zonas anatómicas (evaluación intervariable).....	138
Tabla 18. Criterios de Amsterdam. Valores medios de la puntuación obtenida.	139
Tabla 19. Criterios de Olso. Valores medios de la puntuación obtenida.	139
Tabla 20. Criterios de Edimburgo. Valores medios de la puntuación obtenida.	140
Tabla 21. Criterios OST. Valores medios de la puntuación obtenida.....	140
Tabla 22. Criterios BWC. Valores medios de la puntuación obtenida.	141
Tabla 23. Pacientes con criterios de realización de densitometría en cada una de las herramientas analizadas.....	141
Tabla 24. Pacientes en tratamiento con glucocorticoides con criterios de realización de densitometría en cada una de las herramientas analizadas.....	142
Tabla 25. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1.....	142
Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5	142
Tabla 27. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2.....	143
Tabla 28. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5	143
Tabla 29. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1.....	143
Tabla 30. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5	143

Tabla 31. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2.....	144
Tabla 32. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5.....	144
Tabla 33. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1.....	144
Tabla 34. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5.....	144
Tabla 35. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2.....	145
Tabla 36. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5.....	145
Tabla 37. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)	145
Tabla 38. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -1,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)	146
Tabla 39. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)	146
Tabla 40. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable)	146

Tabla 41. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte Z-score < -1 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable).....	146
Tabla 42. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte Z-score < -2 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable).....	147
Tabla 43. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas en varones (evaluación intervariable)	147
Tabla 44. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable) en mujeres posmenopáusicas	148
Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los cinco criterios evaluados para el punto de corte T-score < -2,5 en cualquiera de las zonas anatómicas analizadas (evaluación intervariable) en pacientes en tratamiento glucocorticoideo.....	148
Tabla 46. Resumen de los datos disponibles en la literatura acerca del valor de los criterios de predicción de riesgo de osteoporosis en pacientes con artritis reumatoide. ND: ausencia de datos. DD: datos disponibles (referencia bibliográfica).....	156
Tabla 47. Criterios de Amsterdam. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en mujeres posmenopáusicas para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Nolla et al (234).....	157
Tabla 48. Criterios de Amsterdam. Resultados de la sensibilidad en el estudio de Haugeberg et al (246).....	158
Tabla 49. Criterios de Amsterdam. Resultados de la especificidad en el estudio de Haugeberg et al (246).....	158
Tabla 50. Criterios de Amsterdam. Resultados del valor predictivo positivo en el estudio de Haugeberg et al (246).....	159

Tabla 51. Criterios de Amsterdam. Resultados del valor predictivo negativo en el estudio de Haugeberg et al (246).....	159
Tabla 52. Criterios de Amsterdam. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en varones para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Gómez Vaquero et al (247).....	160
Tabla 53. Criterios de Oslo. Resultados de la sensibilidad en el estudio de Haugeberg et al (246).....	162
Tabla 54. Criterios de Oslo. Resultados de la especificidad en el estudio de Haugeberg et al (246).....	162
Tabla 55. Criterios de Oslo. Resultados del valor predictivo positivo en el estudio de Haugeberg et al (246).....	162
Tabla 56. Criterios de Oslo. Resultados del valor predictivo negativo en el estudio de Haugeberg et al (246).....	162
Tabla 57. Criterios de Oslo. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en varones para valores de T-score inferiores a -1 y a -2,5 y de Z-score inferiores a -1 en el estudio de Gómez Vaquero et al (247).....	163
Tabla 58. Criterios de Edimburgo. Sensibilidad para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236).....	164
Tabla 59. Criterios de Edimburgo. Especificidad para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236).....	164
Tabla 60. Criterios de Edimburgo. Valor predictivo positivo para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236).....	164
Tabla 61. Criterios de Edimburgo. Valor predictivo negativo para la categoría osteoporosis en el estudio de Hauser et al (236).....	165
Tabla 62. Sensibilidad del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236).....	166
Tabla 63. Especificidad del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236).....	166
Tabla 64. Valor predictivo positivo del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236).....	167
Tabla 65. Valor predictivo negativo del criterio OST en el estudio de Hauser et al (236).....	167

Tabla 66. Criterio BWC en mujeres posmenopáusicas. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para valores de T-score inferiores a -2,5 en el estudio de Martínez Aguilá (194).....168

