



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CMN 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E

**“EFECTO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA ANTI-TNF Y ANTI-IL-6 SOBRE LA DENSIDAD MINERAL
ÓSEA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

PRESENTA

DRA. LILIANA PABLO OLIVARES

ASESOR

DR. VÍCTOR MANUEL ROSALES DON PABLO

Médico Adscrito al Servicio de Reumatología

CMN 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E.

Numero de protocolo 290-2013
MÉXICO, D.F. FEBRERO, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Jefa de Servicio de Reumatología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dr. Víctor Manuel Rosales Don Pablo
Médico Adscrito al Servicio de Reumatología
CMN 20 de Noviembre

Liliana Pablo Olivares
Médico Residente de 2º año de Reumatología
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

AGRADECIMIENTOS

A ése ser Mágico Religioso

Quien esta presente en cada momento de mi vida y me permite existir.

A mis padres y hermanos

Por su apoyo incondicional y el amor que me dan. Por estar en cada uno de mis pasos y darme la confianza de intentar las cosas.

Con amor.

A mis amigos

Quienes caminan a mi lado y comparten horas de trabajo y de alegría. Porque aún a la distancia, se mantienen cerca. En especial a mi amiga Maura, por tanto apoyo y cariño otorgado, y además por asesorarme tanto en metodología.

A mi asesor, el Dr Víctor Manuel rosales Don Pablo

Por su apoyo y profesionalismo para la realización del presente trabajo. Gracias por sus observaciones, comentarios y sugerencias.

A mis maestras y médicos del Servicio de Reumatología, Dra. Fedra Irazoque Palazuelos y Dra. Lilia Andrade Ortega.

Por sus enseñanzas día a día, por tanta paciencia y confianza en uno.

A los pacientes

Por ser la motivación diaria a leer y seguir aprendiendo.

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Antecedentes científicos	2
Planteamiento del problema	7
Pregunta de investigación	7
Justificación	8
Hipótesis	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Material y métodos	11
Tipo de estudio	11
Universo de trabajo y población de estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	13
Criterios de eliminación	13
Variables y unidades de medición	14
Tamaño de la muestra	17
Análisis estadístico	18
Consideraciones éticas	19
Resultados	20
Discusión	32
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Anexo	36

RESUMEN

TITULO: “Efecto de la Terapia biológica Anti-TNF y anti-IL-6 sobre la Densidad Mineral Ósea en pacientes con Artritis Reumatoide del Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”.

OBJETIVO. Evaluar el efecto de la terapia biológica anti-TNF y anti-IL-6 sobre la densidad mineral ósea en pacientes con Artritis Reumatoide del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de de cohorte retrospectiva, analítico con datos obtenidos de los expedientes del Servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, con diagnóstico de Artritis Reumatoide, con uso de terapia FARME biológico y no biológico. Se realizó estadística descriptiva, reporte de X^2 , OR y valor p.

RESULTADOS: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, analítico, obteniéndose un total de 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 20 con terapia FARME biológica y 20 con terapia FARME no biológica. Todas las pacientes fueron mujeres, con una media de edad de 59.5 ± 1.04 años. En la prueba de chi 2, mostró que el uso de terapia FARME biológica comparada con la terapia FARME no biológica reduce el riesgo de osteoporosis, con un OR de 0.41 con IC 95% 0.1-1.6.

CONCLUSIONES: El linfoma fue el tumor más frecuente en ambos géneros. La mayoría de los tumores se presentaron en la cuarta década de la vida. La probabilidad de tener un tumor maligno aumenta en el género masculino y con la presencia de adenopatías, sin embargo, si el tumor se encuentra en el compartimiento medio, la probabilidad es menor.

Palabras clave: Terapia biológica, Densidad Mineral Ósea, Artritis Reumatoide.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Osteoporosis es una enfermedad que se distingue por la disminución en la densidad y calidad del hueso, definido así por la Sociedad Internacional de Densitometría clínica (ISCD) ⁽¹⁾. Con la disminución de la densidad, el hueso se vuelve más poroso y frágil, lo cual aumenta el riesgo de fractura. Esta pérdida de hueso ocurre de forma silente y progresiva, siendo la fractura una primera manifestación.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la Osteoporosis se define como una Densidad Mineral Ósea en la cadera o columna que sea menor a 2.5 desviaciones estándar por debajo de la población normal joven de referencia (T score <-2.5), esto siendo evaluado en mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años, tomando en cuenta la columna y la cabeza femoral ⁽²⁾. Así mismo, se considera osteopenia si el T score es de <-1 a ≥ 2.5) y normal si es ≥ -1 .

La Osteoporosis afecta un amplio porcentaje de población a nivel mundial, incluyendo ambos sexos, todas las razas y todas las edades. De acuerdo a la base de datos del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), la Fundación Nacional de Osteoporosis (NOF) ha estimado que más de 10 millones de americanos tiene osteoporosis y adicionalmente, 33.6 millones tiene baja densidad ósea en la cadera ⁽³⁾.

Muchos factores se asocian a riesgo de desarrollar Osteoporosis y fractura secundaria. Estos incluyen factores del estilo de vida, causas genéticas, estados hipogonadales, causas endocrinológicas, trastornos gastrointestinales, enfermedades hematológicas, enfermedades reumatológicas, por medicamentos y algunos misceláneas. Con respecto al estilo de vida se ha descrito la baja ingesta de calcio, alta ingesta de café, ingesta de 3 o más copas de alcohol al día, tabaquismo pasivo o activo, deficiencia de vitamina D, alta ingesta de sal, actividad física inadecuada, caídas, exceso de vitamina A e inmovilización. Las causas genéticas consideran a la Fibrosis Quística, Enfermedad de Ehlers-Danlos, Enfermedad de Gaucher, Enfermedad por depósito de glucógeno, Hemocromatosis, Hipercalciuria idiopática, Síndrome de Marfan, Osteogénesis Imperfecta y Porfiria. Estados hipogonadales

consideran la insensibilidad androgénica, la Anorexia Nerviosa y Bulimina, amenorrea del atleta, hiperprolactinemia, entre otras. Causas endocrinológicas incluyen Insuficiencia adrenal, Síndrome de Cushing, Diabetes Mellitus, Hiperparatiroidismo y Tirotoxicosis. Dentro de los trastornos gastrointestinales se han descrito la Enfermedad Celiaca, cirugía gástrica por bypass, cirugía gastrointestinal, Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Cirrosis Biliar Primaria. Dentro de las causas hematológicas se considera la Hemofilia, Leucemia y linfomas, Mieloma Múltiple y Talasemia. Con respecto a las causas reumatológicas se incluye a la Espondilitis Anquilosante, el Lupus Eritematoso Sistémico y la Artritis Reumatoide. Algunos medicamentos como anticoagulantes (heparina), antiepilépticos, inhibidores de aromatasa, ciclosporina A, glucocorticoides (>5 mg/d de prednisona o equivalente por >3 meses). Así como misceláneas que incluyen alcoholismo, Enfisema, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Enfermedad Renal Crónica, Epilepsia y Esclerosis Múltiple ⁽⁴⁾. El tratamiento se basa en cambios en el estilo de vida y manejo farmacológico, con uso de bisfosfonatos, o específicos para cada enfermedad. La adición de bisfosfonatos se recomienda una vez que existe riesgo de fractura.

Con respecto a las enfermedades reumatológicas, la asociación con Osteoporosis representa una de las complicaciones más serias, ya que el riesgo de fractura o el desarrollo de la misma tienen como consecuencia una disminución en la calidad de vida. En Artritis Reumatoide, los factores de riesgo para desarrollo de fracturas se relacionan con la actividad de la enfermedad, la poca movilidad y el tratamiento con esteroides; sin embargo, otros factores también son asociados, tales como la edad, el Índice de Masa Corporal y el género. De igual forma, datos recientes sugieren que existen citocinas que estimulan resorción ósea local o generalizada y que inhiben la formación de hueso ⁽⁵⁾.

La Artritis Reumatoide se caracteriza por la presencia de inflamación sinovial y la destrucción del cartílago y el hueso. Existen tres patrones característicos: pérdida de hueso periarticular adyacente a las articulaciones inflamadas, erosiones del hueso y Osteoporosis generalizada ⁽⁶⁾. Para la evaluación de la Osteoporosis el estudio de referencia que se utiliza es la Densitometría Ósea (absorciometría de rayos X de energía dual, DXA), la cual

evalúa la pérdida ósea a nivel de columna y cadera, con los criterios referidos por la OMS para definición de Osteoporosis, Osteopenia y densitometría normal (⁷).

En Artritis Reumatoide la vía de RANK ligando/Osteoprotegerina está involucrada en la regulación de la resorción del hueso por estimulación de la activación, diferenciación y proliferación de los osteoclastos a través del RANK ligando y la Osteoprotegerina (OPG). Los osteoclastos son células multinucleadas con especificidad tisular que surgen a partir de precursores hematopoyéticos de la estirpe monocito-macrófago, esto como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos (células estromales) que expresan RANK ligando (⁸). La interacción de RANK ligando con su receptor RANK en preosteoclastos da inicio al proceso de osteoclastogénesis, incrementa su capacidad resorptiva y prolonga su supervivencia. El osteoclasto maduro se activa por mensajes que inducen el inicio del remodelado óseo y en respuesta a la activación de RANK por su ligando, y de esta forma desarrolla cambios estructurales que lo preparan para la resorción ósea (⁹). Por su parte, la osteoprotegerina (OPG) es una proteína soluble expresada en las células osteoblásticas del hueso, además de una amplia variedad de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón, células hematopoyéticas) (¹⁰). La actividad de la OPG contrarresta los efectos de RANK ligando al actuar como un receptor señuelo de este último. De esta forma, compete con la unión de RANK y RANK ligando, inhibiendo la diferenciación y activación de los osteoclastos, con la disminución subsecuente de la resorción ósea. Una disminución de OPG favorece un incremento del remodelado óseo con predominio de la resorción que origina Osteoporosis. Recientemente se ha descrito que existen diversas citocinas, tales como TNF α , IL-6, IL-1 e IL-17, que incrementan la actividad de RANK ligando, con la subsecuente activación de osteoclastogénesis (^{11, 12}). El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) tiene un papel fundamental en la inflamación través de la activación de leucocitos que generan citocinas y expresión de quimiocinas, la inducción de expresión de moléculas de adhesión endoteliales, promoción de angiogénesis, supresión de la actividad de células T reguladoras y la sensibilización al dolor. El TNF ejerce su efecto sobre la osteoclastogénesis, actuando sobre precursores de osteoclastos, y de forma indirecta con

regulación por incremento de la producción de RANK ligando y Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos en las células mesenquimales (¹³).

La interleucina 6 (IL-6) es otra citocina inflamatoria involucrada en la Osteoporosis. La IL-6 actúa en las células a través de la unión a su receptor, IL-6R, el cual puede encontrarse en dos formas, soluble y sobre las membranas celulares. El complejo IL-6/IL-6R se une al co-receptor gp130 el cual traduce una señal intracelular a través de la vía de señalización Janus cinasas y NF-κB. De esta forma interviene sobre la proliferación de las células B y T, la supresión de las células T reguladoras y activación de macrófagos. En adición, también actúa sobre fibroblastos, osteoblastos, queratinocitos, células endoteliales y células mesangiales. (¹²). Es ampliamente reconocido que la IL-6 es un potente estimulador de la resorción de hueso inducida por osteoclastos. Se ha observado que la sobre expresión de IL-6 en ratones transgénicos generaron osteopenia con alteraciones severas en la microarquitectura del hueso a nivel cortical y trabecular, con disminución del número de osteoblastos e incremento del número de osteoclastos. (¹⁴).

La presencia de actividad en la Artritis Reumatoide, condicionada por el incremento en las citocinas inflamatorias, explica la presencia de osteoporosis en esta enfermedad, de tal forma que el desarrollo de medicamentos que bloquean estas citocinas sugiere que la supresión de la actividad de la enfermedad podría probablemente prevenir el daño óseo. (¹²).

El tratamiento con biológicos se ha usado por una década en las enfermedades articulares inflamatorias. El primer biológico utilizado fue infliximab, un inhibidor del TNF-α, posterior a este, aparecieron otros, incluyendo Anti-TNF (adalimumab, etanercept y más reciente golimumab y certolizumab), anti-IL-1 (Anakinra), anti-CD20 (rituximab) y anti-IL-6 (Tocilizumab). Recientemente se ha empezado a estudiar el papel que tienen estos medicamentos sobre la osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide. Vis y cols, describieron en un estudio abierto con 68 pacientes con Artritis Reumatoide establecida (duración media de 10 años) un efecto rápido y benéfico sobre el metabolismo óseo con

infliximab agregado a metotrexato. Luego de 6 semanas la resorción ósea disminuyó y la formación de hueso fue reestablecida ⁽¹⁵⁾. Cuando el estudio se extendió a 102 pacientes y se obtuvieron resultados con densitometría al año, de forma interesante, a las 46 semanas, lo mejores respondedores en términos de la actividad de la enfermedad (DAS28) tuvieron un descenso en los marcadores de resorción ósea y de forma paralela mejoraron sus marcadores de formación ósea ⁽¹⁶⁾. Lange y cols, en un estudio piloto prospectivo, encontraron que luego de 1 año de tratamiento con infliximab había un incremento significativo en la densidad mineral ósea de la columna y la cabeza femoral ⁽¹⁷⁾. Con respecto a adalimumab, Charlotte y cols, investigaron su efecto con el tratamiento a largo plazo sobre la densitometría ósea de la columna lumbar, la cadera y las manos en pacientes con Artritis Reumatoide, luego de un año de tratamiento la densitometría ósea en cadera y columna permaneció estable, pero luego de 4 años hubo una mejoría significativa en cadera ⁽¹⁸⁾. Con respecto a la IL-6, en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, Garner et al, compararon placebo, tocilizumab a 4 mg/kg y tocilizumab a 8 mg/kg ⁽¹⁹⁾. De 623 pacientes, 416 se incluyeron para el análisis, observándose que a las 4 semanas había un incremento en la formación ósea para ambas dosis con tocilizumab, permaneciendo este incremento luego de 24 semanas de tratamiento, de igual forma, los marcadores de resorción ósea disminuyeron y permanecieron significativamente bajos luego de 16 semanas de tratamiento en ambos grupos. Lo anterior sugiere una mejoría en el recambio óseo, similar a lo observado en el tratamiento anti-TNF. Por lo anterior, el uso de biológicos en Artritis Reumatoide ha traído como consecuencia una mejoría en el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida, permitiendo la prevención de destrucción articular, erosiones subcondrales y desarrollo de Osteoporosis. Existen muchos estudios sobre los efectos de anti-TNF y anti-IL-6 sobre marcadores de recambio óseo, sin embargo, solo unos cuantos miden la densidad mineral ósea o las fracturas, la mayoría de estos estudios cuentan con muestras pequeñas y solo unos pocos han tenido un grupo control, de tal forma que estos estudios sugieren que los efectos antirresortivos de la terapia anti-TNF y anti-IL-6 se relaciona con la actividad de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta alrededor del 1% de la población a nivel mundial. Aproximadamente el 50% de las pacientes con Artritis Reumatoide cursan con Osteoporosis a lo largo del curso de la enfermedad, esto representa una de las complicaciones más serias, ya que el riesgo de fractura o el desarrollo de la misma tienen como consecuencia una disminución en la calidad de vida. En la Artritis Reumatoide, los factores de riesgo para desarrollo de fracturas se relacionan con la actividad de la enfermedad, la poca movilidad y el tratamiento con esteroides; sin embargo, otros factores también se han asociado, incluyendo la edad, el Índice de Masa Corporal, el género y de forma especial la presencia de citocinas pro inflamatorias como IL-1, IL-6 y anti-TNF. Por lo tanto, como parte del tratamiento de la Artritis Reumatoide se han desarrollado medicamentos que actúan sobre estas citocinas con el fin de disminuir la actividad de la enfermedad, llamados modificadores de la enfermedad biológicos o terapia biológica. Recientemente se ha observado que el uso de terapia biológica no solo modifica la progresión de la enfermedad, sino que también se ha descrito que tiene efecto sobre la densidad mineral ósea, en algunos estudios reportando que detiene la progresión a Osteoporosis y en otros mejorándola. Por lo anterior y dado que en este centro hospitalario tenemos pacientes con Artritis Reumatoide con uso de terapia biológica anti-TNF y anti-IL-6, algunas cursando con densidad mineral ósea normal y otras con Osteopenia y/o Osteoporosis, es que consideramos necesario realizar un estudio que evalúe los efectos que tiene la terapia anti-TNF y anti-IL-6 sobre la densidad mineral ósea, en pacientes con Artritis Reumatoide.

- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el efecto de la terapia biológica anti-TNF y anti-IL6 sobre la Densidad Mineral Ósea en pacientes con Artritis Reumatoide comparado con aquellos con uso de terapia no biológica?

JUSTIFICACIÓN

Esta investigación documentará la prevalencia de Osteoporosis en la población de pacientes con Artritis Reumatoide del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, además de evaluar si el tratamiento con terapia biológica anti-TNF y anti-IL-6 tiene algún efecto sobre la calidad ósea de esta población. Considerando que este es un efecto secundario de la terapia biológica, para lo cual no ha sido diseñado ni aprobado. Esto nos permitirá conocer si la información reportada en la literatura internacional sobre el beneficio adicional de dichas terapias es aplicable a la población mexicana. Lo anterior podría contribuir a un mejor manejo de la Osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide, lo cual disminuiría la cantidad del tiempo y el uso de tratamiento específico para Osteoporosis, contribuyendo así a un mejor apego de los pacientes a su tratamiento.

HIPÓTESIS

La terapia biológica anti-TNF y anti-IL-6 detienen la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes con Artritis Reumatoide después de un año de tratamiento.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar el efecto de la terapia biológica anti-TNF y anti-IL-6 sobre la densidad mineral ósea en pacientes con Artritis Reumatoide del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

- **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Determinar la prevalencia de Osteoporosis y osteopenia en pacientes con Artritis Reumatoide del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

- Determinar si existe diferencia en la densidad mineral ósea entre los pacientes con terapia biológica anti-TNF, anti-IL-6 y terapia convencional.

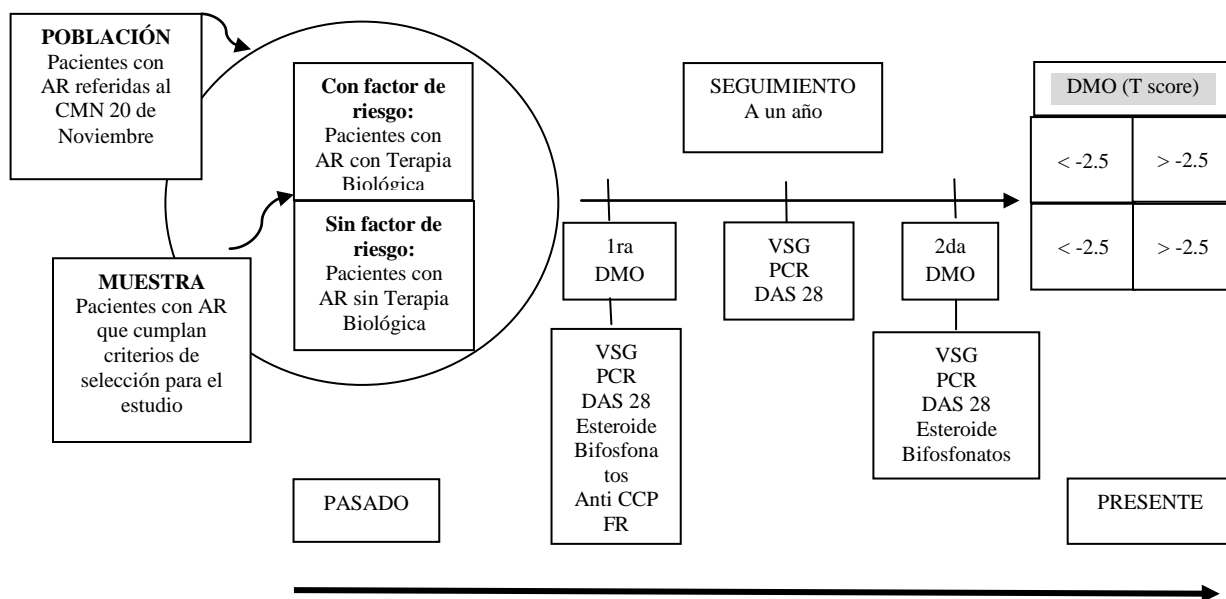
- Analizar los aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de los pacientes con Osteoporosis y Artritis Reumatoide del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

METODOLOGÍA

- **TIPO DE ESTUDIO**

- Por el control de maniobra por el investigador: Observacional.
- Por el número de mediciones: longitudinal.
- Por la temporalidad del fenómeno y la fuente de información: retrospectivo
- Tipo de estudio: estudio de cohorte.
- Por su finalidad: analítico.

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, analítico, en el cual se buscó evaluar el efecto de la terapia biológica sobre la densidad mineral ósea en pacientes con Artritis Reumatoide después de un año de tratamiento, comparado con un grupo control sin uso de terapia biológica.



- **UNIVERSO DE TRABAJO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que acudieron a la consulta externa de Reumatología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con al menos un año de seguimiento en la unidad y que contaron con densitometría ósea al inicio de la terapia biológica.

La población no expuesta en la cohorte de pacientes correspondió a pacientes con Artritis Reumatoide, de acuerdo a los criterios del ACR de 1987, sin terapia biológica, con seguimiento de mínimo un año y estudio de densitometría ósea al inicio y control al año.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Cualquier género
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los criterios del ACR de 1987 y/o del 2010.
- Pacientes con al menos 1 año de seguimiento en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Pacientes con Artritis Reumatoide con tratamiento biológico con una determinación de densitometría ósea (columna y cadera) basal y control anual, en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- Pacientes con AR con tratamiento no biológico con densitometría ósea (columna y cadera) basal y control anual, en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con inicio de terapia biológica en otra unidad.
- Pacientes con fracturas por osteoporosis antes del inicio de la terapia biológica.
- Pacientes con interrupción de terapia biológica antes de completar el año de seguimiento.
- Pacientes con cambio de terapia biológica antes del año de tratamiento.
- Pacientes que suspendan la terapia biológica por más de 1 mes.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo o se encuentre extraviado.
- Pacientes que fallezcan durante el tiempo de seguimiento.

• **VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN**

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Terapia biológica.	<p>1. Infliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico que combina isotipo IgG1κ (región constante) humano y región Fv (variable) murino dirigido contra TNF.</p> <p>2. Adalimumab: Anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano, similar a IgG1 humana natural, dirigido contra TNFα.</p> <p>3. Etanercept: proteína de fusión formado por la unión de dos dominios extracelulares solubles p75 (TNF-RII) a la porción Fc de la IgG1 humana, que se une a TNF-α y LT-β.</p> <p>4. Anti-IL6: Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL6R.</p>	Administración intravenosa o subcutánea del medicamento anti-TNF e intravenoso para Tocilizumab, de acuerdo al esquema indicado para cada uno de ellos referido en el expediente clínico.	<p>1. Infliximab.</p> <p>2. Adalimumab.</p> <p>3. Etanercept.</p> <p>4. Tocilizumab.</p>
Terapia convencional	<p>Fármaco modificador de la enfermedad (FARME): es aquel fármaco que tiene la habilidad para cambiar (o mejorar) el curso de la Artritis Reumatoide.</p> <p>1.- Metotrexato.</p> <p>2.- Leflunomida</p> <p>3.- Hidroxicloroquina</p> <p>4.- Sulfasalazina.</p>	Administración oral o intramuscular de acuerdo al tipo de FARME administrado referido en el expediente clínico.	<p>1. Metotrexato</p> <p>2. Leflunomida</p> <p>3. Hidroxicloroquina</p> <p>4.- Sulfasalazina</p>
VARIABLE DEPENDIENTE			
Densitometría Ósea.	El examen de densidad ósea, también llamada absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o densitometría ósea, es una forma mejorada de tecnología de rayos X que se utiliza para medir la pérdida ósea. Se clasifica de acuerdo a los criterios de la OMS (normal: DMO +1 y -1 DE del promedio de población adulta joven. Osteopenia: DMO -1 a -2.5 DE del promedio de población adulta joven. Osteoporosis: DMO >2.5 DE del promedio de población adulto joven).	Se tomará lo reportado en el estudio de DXA realizado en el Hospital, antes de iniciar la terapia biológica y convencional después de un año.	Desviaciones estándar (1 a >-2.5)
VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS			
Edad.	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Se tomará el valor de acuerdo a lo referido en el expediente.	Años.

Género.	Fenotipo expresado por el genotipo de una persona.	Se considerará en base al género reportado en el expediente.	Hombre/mujer.
IMC	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Se obtendrá de lo calculado en el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²).	Numérica.
Tiempo de evolución de la enfermedad.	Tiempo transcurrido en años, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad hasta el momento actual.	Se tomará del registro de la historia clínica contenida en el expediente de cada paciente.	Años.
Factor Reumatoide.	Prueba serológica obtenida por técnica de nefelometría cinética que detecta un auto anticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la inmunoglobulina G (Ig G), reportado en IU/ml.	Se tomará el valor reportado por el laboratorio del Hospital. Los valores de referencia serán: positivo (> 20 UI/ml) y negativo (< 20 UI/ml).	Positivo Negativo
Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico. (Anti CCP)	Prueba serológica basada en la técnica de ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgG contra la proteínas citrulinadas cíclicas en el suero de pacientes. Es un péptido sintético cíclico con citrulina, de gran sensibilidad y especificidad para detectar anticuerpos en Artritis Reumatoide.	Se tomará el valor reportado por el laboratorio del Hospital. Los valores de referencia serán: positivo (> 20 UE/ml) y negativo (< 20 UE/ml).	Positivo. Negativo.
PCR	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, su nivel aumenta dramáticamente durante los procesos inflamatorios. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos.	Se tomará el valor reportado por el laboratorio del Hospital. Se tomará el valor de PCR en cada consulta y se determinará un promedio de las mediciones.	mg/l.
VSG	Prueba plasmática que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los	Se tomará el valor reportado por el	mm/h.

	glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (Citratado o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora.	laboratorio del Hospital, se tomará el valor de VSG en cada consulta y se determinará un promedio de las mediciones.	
DAS 28	El DAS (Disease Activity Score) se hace sobre 28 articulaciones. Existe una fórmula matemática para calcular el DAS 28: $DAS28 = 0,56(\sqrt{NAD28}) + 0,28(\sqrt{NAT28}) + 0,70(\ln VSG) + 0,014 (EGP)$ Donde: VSG= Velocidad de sedimentación globular EGP (o EVA)= Evaluación Global del paciente: entre 0 (muy bien) y 10 (muy mal).	Esta escala de actividad se obtendrá de lo reportado en cada consulta de control a la que acuda la paciente, tomando un promedio anual.	Numérica.
Dosis promedio de prednisona utilizada.	Determinación de ingesta de prednisona oral, como parte del manejo de la Artritis Reumatoide Activa.	Dosis indicada en la nota de la consulta. Se realizará un promedio la dosis ingerida: dosis/día.	mg/día
Uso de Bifosfonatos.	Determinación de la ingesta de bifosfonatos. Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos utilizados para la prevención y el tratamiento de enfermedades con resorción ósea, como la osteoporosis.	Tipo de bifosfonato indicada en la nota de la Consulta externa (Ácido Zoledrónico, Risedronato o Alendronato)	Si/no
Uso de calcio y calcitriol.	Determinación de la ingesta de calcio y calcitriol, los cuales se utilizan como tratamiento de Osteoporosis.	Indicación de ingesta de calcio y calcitriol, reportada en la nota del expediente clínico.	Si/no.

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En base al artículo de:

- U. Lange, J. Teichmann¹, U. Müller-Ladner and J. Strunk. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. Rheumatology 2005; 44:1546– 1548.

En donde se observó que la densidad mineral ósea antes del tratamiento fue de ± 0.84 y posterior a éste de ± 0.95 , con una diferencia de medias de 0.11. Se calcula un tamaño de muestra de 172.

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada			
Intervalo de confianza (2 lados)			95%
Potencia			80%
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)			1
	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia de media
Media	0.84	0.95	-0.11
Desviación estándar	0.33	0.15	
Varianza	0.1089	0.0225	
<hr/>			
Tamaño de muestra del grupo 1			86
Tamaño de muestra del grupo 2			86
Tamaño total de la muestra			172

¹ Diferencia media=(Grupo 1 media) –(Grupo 2 media)

Resultados de la calculadora de código abierto OpenEpi Versión 2 -- SSMean

<http://www.openepi.com/OE2.3/SampleSize/SSMean.htm>

Última modificación del archivo fuente 09/20/2010 21:10:3

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide atendidos en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre entre los años de 2008 al 2013, que cuenten con densitometría ósea al inicio de la terapia biológico y durante el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recopilación de los datos de los pacientes se realizó mediante la hoja de recolección diseñada para este fin (anexo 1), y el análisis de datos se realizó en el programa SPSS versión 21 para su análisis estadístico.

Se llevó a cabo estadística descriptiva realizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas continuas y frecuencias para variables categóricas en el estado basal.

Se comparó la DMO en el inicio de la terapia biológica a través de una prueba de t para muestras independientes en ambos grupos de tratamiento, considerándose una p significativa < 0.05 .

El cambio en la DMO inicial y al año de seguimiento se realizó a través de una prueba de t pareada antes y después del tratamiento en cada grupo, considerándose una p significativa < 0.05 .

Se determinaron valores de prevalencia de Osteoporosis y osteopenia en ambos grupos.

Se utilizó un modelo de regresión lineal para evaluar el efecto de las variables demográficas y confusoras sobre el cambio en la densidad mineral ósea. Se consideró una $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no conllevó ningún riesgo establecido de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicado en el diario oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. No tuvo implicaciones éticas en vista de que no se manipularon las variables y no se administraron maniobras terapéuticas. Se trató de un estudio retrospectivo por lo que los datos se obtuvieron del expediente clínico, debido a ello, no requirió elaboración de carta de consentimiento informado, sin embargo los datos obtenidos fueron manejados confidencialmente.

Considerando además los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea general Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, artículos 96, 97 y 99.

Se presentó éste protocolo al Comité local para su evaluación y aprobación, posterior a la misma se inició el estudio.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, analítico, obteniéndose un total de 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 20 con terapia FARME biológica y 20 con terapia FARME no biológica. Todas las pacientes fueron mujeres, con una media de edad de 59.5 ± 1.04 año; la duración de la enfermedad fue de 14.9 ± 10.3 años. Las comorbilidades que aparecieron con mayor frecuencia en la población fueron dislipidemia (39%) e Hipertensión Arterial Sistémica (22.5%). *Tabla 1.*

Con respecto al tipo de terapia biológica, el 55% tenía manejo con anti-IL-6 y el 45% anti-TNF, con uso concomitante de metotrexato en el 85% en ambos tipos de biológico. En el grupo de tratamiento FARME no biológico, el 30% tenía monoterapia con metotrexato y el 65% tenía manejo con dos o más FARME sintéticos combinados. *Tabla 1.*

El promedio del Factor reumatoide en ambos grupos fue de 114 UI/ml (45-581), los anti CCP de 259 UE/ml (52.7-300) y la fosfatasa alcalina de $107 \text{ UI/l} \pm 34.4$. *Tabla 1.*

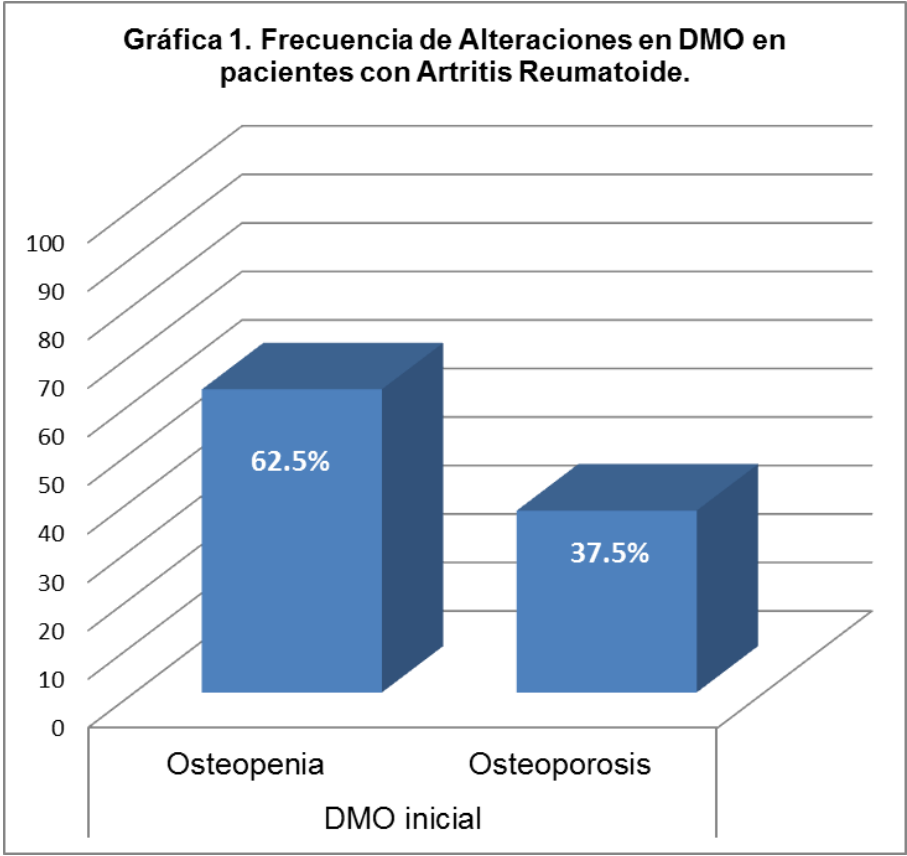
El promedio de DAS28 en la población total fue de 2.8 ± 0.71 . En pacientes con terapia biológica fue de 2.9 ± 0.63 y en la no biológica de 2.8 ± 0.80 . El tratamiento con esteroide se utilizó en el 40% de todos los pacientes y la dosis acumulada fue de 43.7 mg/mes (5-80) siendo más frecuente el uso de esteroide en el grupo de FARME no biológico con una dosis acumulada de 80 mg/mes (5-80). *Tabla 1.*

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio en 40 pacientes con Artritis Reumatoide, en tratamiento con FARME biológico y no biológico, CMN 20 de Noviembre.

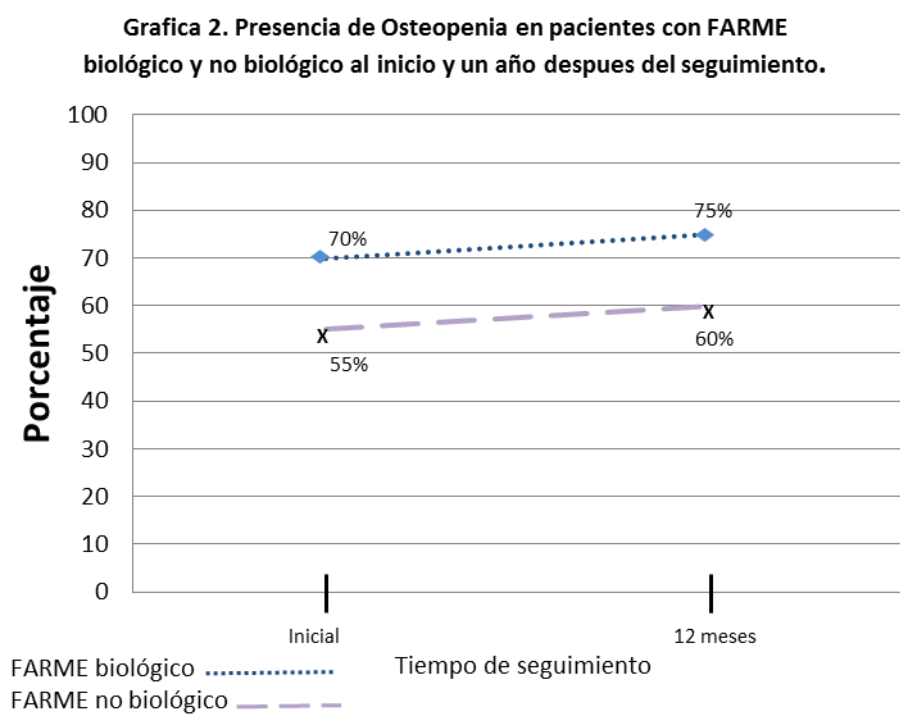
	Población total (n=40)	Terapia con FARMEs biológicos (n=20)	Terapia con FARMEs no biológicos (n=20)
Edad (años)	59.5 ± 1.04	58 ± 1.03	60.9 ± 1.05
Género (%)	Mujer 100 %	Mujer 100%	Mujer 100%
Duración de la enfermedad (años)	14.9 ± 10.3	16.5 ± 9.8	13.4 ± 10.8
Comorbilidades (n/%)		11/55	6/30
DM2	7/17.5	5/25	2/10
HAS	9/22.5	5/25	4/20
Dislipidemia	10/25	6/30	4/20
Talla (m)	1.52 ± 0.53	1.53 ± 0.06	1.52 ± 0.04
Peso (kg)	64.4 ± 1.37	61.7 ± 1.37	64.3 ± 1.37
IMC	27.2 ± 5.27	28.4 ± 4.9	26.9 ± 5.5
Media DS			
Terapia biológica			
Anti IL 6			
- Tocilizumab		11/55	
Anti TNF			
- Etanercept		5/25	
- Adalimumab		4/20	
Uso concomitante de Metorexate (n/%)		17/85	
Terapia no biológica (%)			50
- Metrotexate			6/30
- Sulfasalacina			2/10
- Leflunomida			5/25
- Dos ó más FARMEs			13/65
VSG (mm/h)	26.6 (16.5-34.7)	26.1 (16.5-36.2)	26.6 (16.7-34.2)

Mediana Pc 25-75			
PCR (mg/l) Mediana Pc 25-75	6.1 (2.8-12)	5.9 (1.75-13.97)	6.1 (3.2-11.5)
DAS 28 Media DS	2.8 ± 0.71	2.9 ± 0.63	2.8 ± 0.80
FR (UI/ml) Mediana Pc 25-75	114 (45-581)	102 (42-709)	184 (51-466)
Anti CCP (UE/ml) Mediana Pc 25-75	259 (52.7-300)	259 (199-300)	266 (2.05-300)
Fosfatasa Alcalina (UI/l) Media DS	107 ± 34.4	97.1 ± 32.1	117.4 ± 34.4
Creatinina (mg/dl) Media DS	0.69 ± 0.19	0.71 ± 0.22	0.68 ± 0.15
Tratamiento con esteroide (n/%)	19/40	9/45	10/50
Dosis acumulada de esteroide (mg/mes) Mediana Pc 25-75	43.7 (5-80)	5 (3.7-80)	80 (5-80)
Tratamiento con bifosfonato (n/%)	17/42.5	7/35	10/50
Tratamiento con calcio (n/%)	30/75	14/70	16/80
Tratamiento con calcitriol (n/%)	29/72.5	13/65	16/80

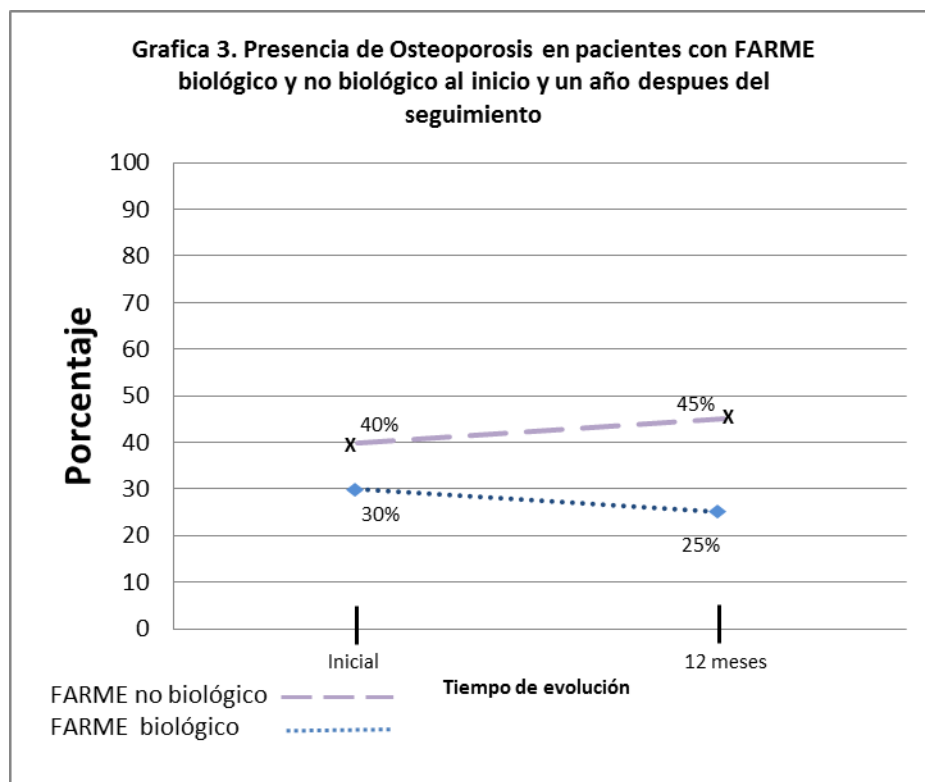
Con respecto a la DMO inicial en la población total, el 62.5% presentó osteopenia y el 37.5% presentó osteoporosis. *Gráfica 1.*



La presencia de osteopenia en la DMO en ambos grupos de tratamiento incremento 5% al año de seguimiento. *Grafica 2.*



La presencia de osteoporosis con FARME biológico disminuyó 5% mientras que en el grupo de FARME no biológico incremento 5% al año de seguimiento. *Grafica 3.*



Los segmentos anatómicos medidos por T score reportados en la DMO inicial fueron muy similares en cuanto al daño en cadera pero diferentes en el daño en columna, sin diferencia estadísticamente significativa. *Tabla 2.*

Tabla 2. Características de la DMO basal en la población total.			
DMO g/cm²	Terapia FARMES biologicos	Terapia FARMES no biologicos	P*
Cadera Media DS			
Cuello	-1.58 ± 1.02	-1.76 ± 1.35	0.63
Trocánter	-1.16 ± 0.89	-1.42 ± 1.02	0.39
Intertrocantérica	-1.31 ± 0.61	-1.58 ± 0.98	0.31
Promedio	-1.16 ± 0.92	-1.57 ± 1.02	0.18
Columna Media DS			
L1	-1.28 ± 1.00	-1.59 ± 1.0	0.37
L2	-1.54 ± 1.1	-1.73 ± 1.24	0.62
L3	-1.44 ± 1.30	-1.74 ± 1.50	0.52
L4	-0.96 ± 1.90	-1.74 ± 1.33	0.55
Promedio	-1.36 ± 0.99	-1.72 ± 1.10	0.29
*Prueba de T para muestras independientes. Significancia estadística con valor de p < 0.05.			

El tratamiento FARME biológico no modificó significativamente los valores de T score al año de seguimiento en ningún segmento anatómico revisado. *Tabla 3.*

Tabla 3. Características de la DMO con FARME BIOLÓGICO			
DMO g/cm²	Inicial	A los 12 meses	P*
Cadera			
Media DS			
Cuello	-1.58 ± 1.02	-1.79 ± 0.71	0.23
Trocánter	-1.16 ± 0.89	-1.10 ± 0.70	0.73
Intertrocantérica	-1.31 ± 0.61	-1.26 ± 0.55	0.73
Promedio	-1.16 ± 0.92	-0.93 ± 0.97	0.22
Columna			
Media DS			
L1	-1.28 ± 1.00	-1.33 ± 0.90	0.66
L2	-1.54 ± 1.1	-1.41 ± 0.81	0.44
L3	-1.44 ± 1.30	-1.19 ± 1.40	0.46
L4	-0.96 ± 1.90	-1.10 ± 1.60	0.66
Promedio	-1.36 ± 0.99	-1.24 ± 1.26	0.60
*Prueba de T para muestras dependientes. Significancia estadística con valor de p < 0.05.			

El tratamiento FARME no biológico tampoco modificó significativamente los valores de T score al año de seguimiento en ningún segmento anatómico revisado.

Tabla 4. Características de la DMO en tratamiento con FARME no biológico			
DMO g/cm²	Inicial	A los 12 meses	P*
Cadera			
Media DS			
Cuello	-1.76 ± 1.35	-1.92 ± 0.69	0.53
Trocánter	-1.42 ± 1.02	-1.28 ± 0.80	0.19
Intertrocantérica	-1.58 ± 0.98	-1.51 ± 0.78	0.57
Promedio	-1.57 ± 1.02	-1.42 ± 0.83	0.17
Columna			
Media DS			
L1	-1.59 ± 1.0	-1.59 ± 0.92	0.96
L2	-1.73 ± 1.24	-1.68 ± 0.94	0.81
L3	-1.74 ± 1.50	-1.91 ± 1.25	0.40
L4	-1.74 ± 1.33	-1.81 ± 1.19	0.67
Promedio	-1.72 ± 1.10	-1.79 ± 0.99	0.61
*Prueba de T para muestras dependientes. Significancia estadística con valor de p < 0.05.			

En el análisis de la comparación individual de cambios en la DMO de pacientes con terapia biológica, los pacientes en tratamiento con Anti-IL-6 (Tocilizumab) mostraron cambio a nivel de cuellos a los 12 meses, con un valor de p cercano al valor estadísticamente significativo pero sin alcanzarlo ($p=0.09$). *Tabla 5.*

Tabla 5. Características de la DMO en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con anti-IL-6 (tocilizumab), CMN 20 de Noviembre.			
DMO g/cm²	Inicial	A los 12 meses	P^*
Cadera Media DS			
Cuello	-1.64 ± 0.74	-1.84 ± 0.74	0.09
*Prueba de T para muestras dependientes. Significancia estadística con valor de $p < 0.05$.			

Por su parte, pacientes tratados con anti-TNF (etanercept y adalimumab) mostraron cambios en cadera (promedio) a los 12 meses, pero sin valor de p estadísticamente significativo ($p=0.06$). *Tabla 6.*

Tabla 6. Características de la DMO en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con anti TNF (etanercept, adalimumab).			
DMO g/cm²	Inicial	A los 12 meses	P^*
Cadera Media DS			
Promedio	-1.42 ± 1.09	-1.22 ± 0.92	0.06
*Prueba de T para muestras dependientes. Significancia estadística con valor de $p < 0.05$.			

Para evaluar el efecto de la terapia biológica sobre la frecuencia de osteoporosis, se realizó una prueba de χ^2 , la cual muestra que el uso de terapia FARME biológica comparada con la terapia FARME no biológica reduce el riesgo de osteoporosis, con un OR de 0.41 con IC 95% 0.1-1.6, pero al analizar si hubo algún biológico mejor que otro para reducir el riesgo de osteoporosis, encontramos que la terapia anti IL-6 (OR 0.36, IC 95% 0.04-2.1) es un tanto mejor que la anti-TNF (OR 0.46, IC 95% 0.07-2.3) aunque sin significancia estadística $p > 0.005$. *Tabla 7.*

Tabla 7. Efecto de la terapia biológica como factor protector sobre la DMO en mujeres con artritis Reumatoide, CMN 20 de Noviembre.			
n:20	Osteoporosis		p*
	OR	IC 95%	
Terapia biológica	0.41	(0.1-1.6)	0.09
Terapia anti IL-6	0.36	(0.04-2.1)	0.33
Terapia anti TNF	0.46	(0.07-2.3)	0.24
*Prueba de χ^2 , valor de p significativo < 0.005			

Al evaluar la asociación entre las características al inicio del tratamiento de las pacientes con Artritis Reumatoide tratadas con terapia biológica y la presencia de osteoporosis, observamos que los únicos factores que se asociaron a mayor riesgo de osteoporosis fueron: tiempo de evolución mayor de 5 años, uso de esteroide y PCR > 1mg/dl. Factor Reumatoide, VSG y anti CCP no mostraron asociación. *Tabla 8.*

Tabla 8. Factores asociados a riesgo de osteoporosis en pacientes con Artritis Reumatoide y terapia FARME Biológica. (N=20)			
	Osteoporosis n/%	OR IC 95%	p
Tiempo de evolución			
<5 años	1/5	1	0.86
>5 años	5/25	1.2 (0.10-39.1)	
Uso de esteroide			
No	1/5	1	0.069
Si	4/20	7.1 (0.69-215)	
PCR			
<1mg	5/25	1	0.86
>1mg	1/10	1.23	
Prueba de chi 2, se analizaron las variables del estado basal que contribuyen al desarrollo de osteoporosis, solo se muestran aquellas con OR >1.0. Significancia estadística con p<0.005			

DISCUSIÓN

En el presente estudio nosotros observamos que la prevalencia de osteoporosis en nuestra población, fue menor que la reportada en la literatura y que estuvo directamente relacionada con el tiempo de evolución, el uso de esteroides y los niveles séricos de proteína C reactiva, pero no así con la actividad de la enfermedad medida por DAS 28.

Los pacientes que recibieron tratamiento biológico utilizaron en su mayoría metotrexate y requirieron menor cantidad de esteroides.

Todos los pacientes diagnosticados de osteopenia y osteoporosis recibieron desde el inicio del estudio una terapia apropiada según recomendaciones de la OMS

La frecuencia de osteopenia se incrementó en un 5% al año de seguimiento sin importar el tipo de tratamiento, no así con respecto a la osteoporosis en donde la terapia biológica mostró una reducción del 5% al año de tratamiento; sin embargo en el análisis estadístico sobre la modificación de T score en cuello femoral con uso de terapia biológica, no hay evidencia de reducción en la osteoporosis en comparación con lo reportado en la literatura.

Realizamos además un análisis para evaluar el efecto de la terapia biológica sobre la densidad mineral ósea, separando a aquellas mujeres que utilizaron solo terapia anti-IL-6 y anti-TNF, donde observamos una reducción importante del riesgo de tener osteoporosis, lo cual ha sido reportado por otros autores, donde observan el efecto de la terapia biológica para detener la pérdida de densidad mineral ósea o bien incrementarla.

Consideramos que en este estudio podemos ver la tendencia que tiene la terapia biológica sobre la densidad mineral ósea, que al parecer es un efecto benéfico, sin embargo por el número de pacientes no es posible asegurar que esta tendencia que vemos sea real y no debida al azar.

CONCLUSIONES

Los pacientes con Artritis Reumatoide tienen diversos factores de riesgo asociados a la presencia de osteopenia u osteoporosis. Nosotros consideramos desde el planteamiento de nuestro trabajo que la terapia con anti-IL-6 y anti-TNF podrían mejorar las alteraciones en la densidad mineral ósea, sin embargo, en el análisis densitométrico no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los que usaron FARME biológico de los que no y tampoco hubo diferencias entre los distintos tipos de biológico empleados. Esto posiblemente relacionado al número pequeño de pacientes incluidos en el estudio debido a que el número estimado de sujetos a evaluar aún no termina el seguimiento.

Existe una relación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad como factor que predispone la osteoporosis lo que hace necesario el seguimiento de la densidad mineral ósea desde etapas tempranas de la artritis.

También es cierto que el control oportuno de la enfermedad condiciona la menor necesidad de esteroides y esto favorecería un menor desarrollo de osteoporosis. Todo esto hace necesario considerar a la osteoporosis como una complicación digna de evaluar de manera temprana y con controles periódicos según recomendaciones internacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Osteoporosis Foundation (OIF). [sitio en línea: <http://www.iofbonehealth.org>].
2. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(8):1137-1141.
3. National Osteoporosis Foundation. *America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2002.
4. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis.* Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010.
5. Irene E. M., Irene E. van der Horst-Bruinsma, Willem F. Lems. Inflammatory Rheumatic Disorders and Bone. *Curr Rheumatol Rep* (2012) 14:224–230.
6. Takayanagi II. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. Review. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:667-76.
7. Richards JS, Peng J. Amdur RL, et al. Dual energy X ray absorptiometry and evaluation of osteoporosis self assessment tool in men with rheumatoid arthritis. *J Clin Densitom* 2009; 12:434-40.
8. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289:1504-8.4; Bultink IE, Vis M, Van der Horst-Bruinsma IE, et al. Inflammatory Rheumatic Disorders and Bone. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14:224-230.
9. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
10. Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for the regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteopor Int* 2000;11:905-13.
11. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. *Eur J Clin Invest* 2011; 41 (12): 1361–1366

12. Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1023-1036.
13. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000;106:1481-8.
14. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21:1287-1293.
15. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, Van de Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA, Lems WF. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2996-2997.
16. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, Van de Stadt RJ, Dijkmans BA, Woolf AD, Kvien TK, Lems WF. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NF kappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Reum Dis* 2006; 65: 1495-1499.
17. U. Lange, J. Teichmann¹, U. Müller-Ladner and J. Strunk. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology* 2005; 44:1546- 1548.
18. Charlotte L. M. Kriekaert, Michael T. Nurmohamed, Gertjan Wolbink, et al. Changes in bone mineral density during long-term treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology* 2013; 52:547-553.
19. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 33-43.
20. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, Moftah SG. Bone Mineral Density Changes in Patients with Recent-Onset. Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2011;4 87-94

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS				
AFILIACION:				FOLIO:
NOMBRE:				
EDAD:				
GÉNERO:		HOMBRE: _____	MUJER: _____	
PESO:		TALLA: _____	IMC: _____	
TIEMPO DE EVOLUCION DE AR:				
TIPO DE TRATAMIENTO				
TERAPIA BIOLÓGICA.			SI	NO
	1. INFILIXIMAB			
	2. ADALIMUMAB.			
	3. ETANERCEPT.			
	4. TOCILIZUMAB.			
TERAPIA CONVENCIONAL			SI	NO
	1. METROTEXATO			
	2. LEFLUNOMIDA			
	3. HIDROXICLOROQUINA			
	4.- SULFASALAZINA			
5. DOS Ó MAS				
DETERMINACIONES				
	1RA	2DA	3RA	
VSG				
PCR				
DAS 28				
FACTOR REUMATOIDE: _____		ANTI CCP: _____		
DOSIS DE ESTEROIDE MESUAL	1RA	2DA	3RA	DOSIS ANUAL ACUMULADA
USO DE BIFOSFONATOS:	SI: _____ NO: _____		ALENDRONATO: _____ RISEDRONATO: _____ ACIDO ZOLENDRONICO: _____ OTROS: _____	
USO DE CALCIO	SI: _____ NO: _____		USO DE CALCITRIOL:	SI: _____ NO: _____
DENSITOMETRIA AL INICIO DEL TRATAMIENTO				
CADERA CUELLO: _____ WARDS: _____ TROCANTER: _____ EJE: _____ PROMEDIO DE DMO: _____			COLUMNA L1: _____ L2: _____ L3: _____ L4: _____ PROMEDIO DE DMO: _____	
DENSITOMETRIA AL AÑO DEL TRATAMIENTO				
CADERA CUELLO: _____ WARDS: _____ TROCANTER: _____ EJE: _____ PROMEDIO DE DMO: _____			COLUMNA L1: _____ L2: _____ L3: _____ L4: _____ PROMEDIO DE DMO: _____	