

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

Evaluación de la densidad mineral ósea en pacientes cubanos con artritis reumatoide.

Reyes Llerena Gil A*, **Guibert Toledano M,** ****Hernández Martínez A***, **Estivens García A****.**, **Ramírez Hernández N****,** **López Cabrera G***,** **Calisté Manzano O***,** **De la Nuez J.:*******

* *Especialista de primer grado en Medicina Interna y Segundo grado en Reumatología. Profesor e Investigador auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. (CIMEQ)*

** *Especialista de Segundo grado en Reumatología. Profesor Auxiliar del Servicio Nacional de Reumatología.*

*** *Especialista de primer grado en Reumatología. Profesor Asistente. Servicio Nacional de Reumatología.*

**** *Especialista de primer grado en Reumatología. Hospital Manuel Fajardo*

***** *Licenciado en Tecnología de la Salud. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba (CIMEQ)*

INTRODUCCION

Se ha reportado que los pacientes portadores de enfermedades reumáticas presentan alteraciones en los niveles de masa ósea. Existen en la práctica médica diferentes técnicas para efectuar la medición, sin embargo la Absorciometría de doble energía por rayos X (DEXA) es la más aceptada en la actualidad. (1) (2) Hoy día se considera el test estándar de oro para la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) (3)(4) al margen de que existen los marcadores bioquímicos de recambio óseo mensurables en sangre y orina capaces de ofrecer al clínico una medida del ritmo de remodelado óseo. La fosfatasa alcalina ósea osteocalcina y péptidos del procolágeno como marcadores de formación ósea y calcio urinario, hidroxiprolina, piridinolina y N-telopéptido del colágeno tipo I, como marcadores de resor-

ción.(3) .No obstante no ser capaces de reemplazar a los estudios de DMO en sus funciones.

Entre pacientes con artritis reumatoide resulta muy a menudo baja la densidad mineral ósea por lo cual en muchos casos resulta una indicación precisa la evaluación de la masa ósea.

Probablemente múltiples factores concurrentes entre los pacientes reumáticos sean determinantes en la disminución de la densidad ósea: la inactividad física a que conduce la enfermedad, la comorbilidad y daño que estas afecciones acarrearán, las citoquinas expresadas en el microambiente de la sinovial articular y circulantes vinculadas con el proceso inflamatorio y los efectos deletéreos de los medicamentos utilizados para el tratamiento y control de la enfermedad en particular los esteroides(5) (6) (7). Más recientemente el metotrexate ha sido implicado en la

osteoporosis generalizada de los pacientes con A.R-. (8)(9) (Anexo 1)

La artritis reumatoide (AR), aunque es una enfermedad sistémica, tiene como diana a las articulaciones generando en ocasiones un grave proceso inflamatorio poliarticular con el dolor como síntoma cardinal y marcada impotencia funcional. La invalidez, discapacidad e incluso el confinamiento a la silla de ruedas o el lecho, pueden ser su principal desenlace.

El compromiso de la masa ósea en pacientes con AR, fue descrito por vez primera por Barwell en 1965 destacando en sus estudios la existencia de cambios osteopénicos yuxta articulares y generalizados. La osteopenia yuxta-articular clasifica entre los cambios radiográficos más tempranos constatados en pacientes con A.R.(10) Se ha señalado que la osteopenia periarticular en la AR, probablemente se relacione con la hipervascularización que impone el proceso inflamatorio, liberación de mediadores de la inflamación citoquinas así como el daño que causa el pannus proliferante e invasivo que erosiona al cartílago y hueso subcondral propiciando la destrucción articular(11)

Estudios realizados han documentado que la pérdida de masa ósea en la AR, ocurre tanto en el esqueleto axial como en el apendicular, aunque resulta más evidente en la cadera y el radio que en la espina lumbar.(12)

Hemos apuntado que la medición de la DMO, por DEXA, es la técnica más estandarizada para la evaluación de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS), acepta que la definición de osteoporosis resulta de la disminución de la DMO, por debajo de -2.5 DS, por debajo de la población adulta joven sana y conlleva alteraciones en la microarquitectura ósea que incrementan el riesgo de fractura. (13) Este constituye el más temido desenlace, pues condiciona una elevada morbimortalidad y representa un precursor de la muerte ente el 12-40% de las personas afectadas(14)(15).

Se define la osteopenia como una caída de

la DMO, entre -1 y 2.5 DS, en relación con el adulto joven sano y se consideran el resto de las mediciones como normales.

En la Conferencia de Concensus (Concensus Development Conference on Osteoporosis 1993)(13) se definió la osteoporosis y un año después la OMS, marcó las pautas de los criterios clínicos para osteoporosis a nivel internacional y clamó por la prevención de las fracturas por fragilidad de los huesos de los pacientes en riesgo: mujeres blancas y asiáticas, postmenopáusicas, deficitarias de estrógenos, sostenida deficiencia de calcio dietético con escasa ejercitación, alcohol, tabaquismo, y la artritis reumatoide objeto de nuestro estudio entre otras. Estos grupos de pacientes clasifican como idóneos para recibir la indicación de que se les realice medición de la DMO por Densitometría (Anexo 2)

El objetivo de nuestro trabajo está encaminado a evaluar la Densidad Mineral Ósea en pacientes con Artritis Reumatoide en diferentes estadios evolutivos y sometidos a regímenes terapéuticos que incluyen el uso de drogas esteroidales e inmunosupresoras. A nuestro juicio este constituye el primer trabajo realizado en Cuba con estas características y objetivos en pacientes con artritis reumatoide utilizando la técnica DEXA.

MATERIAL Y METODO

Realizamos un estudio, prospectivo longitudinal de una serie de 72 pacientes cubanos con el diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) atendidos en el Servicio de Reumatología del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgico (CIMEQ) y Servicio Nacional de Reumatología entre los años 2001-2004. Los pacientes completaron un cuestionario que incluye variables sociodemográficas, hábitos tóxicos, características de la enfermedad en relación al tiempo de evolución, clase funcional según Stein-Brockner, grado de invalidez por Health Assesment Questionnaire (HAQ) y los factores

de riesgo para osteoporosis presentes en la serie. A todos los casos se les realizaron estudios analíticos de sangre, hemoquímica, factor reumatoide, niveles de calcio sérico y en orina, estudios radiográficos de interés por su patología de base, y estudio de Densidad Mineral Ósea (DMO) mediante la utilización de un Densitómetro Lunar DPX del CIMEQ, ejecutando las mediciones a nivel del cuello del fémur en su triángulo de Ward y columna vertebral lumbar L2-L4. La información fue recogida en una base de datos y procesada estadísticamente mediante el programa SPSS. Los resultados obtenidos nos han permitido arribar a conclusiones acerca del estado metabólico óseo de los pacientes reumáticos en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad en función del tiempo, del efecto e influencias de los factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia u osteoporosis, considerando con fuerza el uso de esteroides y otras drogas de segunda línea para el tratamiento de la A.R., Podemos asimismo ofrecer recomendaciones acerca de la profilaxis a emplear y los métodos de intervención terapéutica a desarrollar para el mejoramiento de esta serie poblacional de pacientes.

Tabla 1

Grupo de Edades de la muestra	los 15-29 años (14%)	los 30-44 años (18%)	los 45-60 años (70%)	+60 años
Edades de la muestra	19 (14%)	30 (18%)	45 (70%)	23 (32%)
Sexo	Masculino	Femenino	Total	%
	12 (16,7%)	60 (83,3%)	72	(100%)
Raza	Europeide	Negroide	Total	%
	45 (63%)	27 (37%)	48	(100%)

RESULTADOS

El universo estudiado de 72 pacientes reumáticos estuvo compuesto por 60 mujeres que representa el 83.3% de la muestra, y sólo 12 hombres (16.7%). Europeoides 45 pacientes (63%), negroides y mestizos 27 (37%), con una edad media de 48 (DS-18.2) años. (Tabla 1)

La evolución de la enfermedad en el tiempo osciló entre 1-3 años 20 casos (27.7%), 3-5 años 22 pacientes (30.5%), 5-10 años 18 para el (25%) y 12, (16.6%) de la serie.

Un grupo de 15 (21%) de los casos estaba en clase funcional I, 44 (61%) en clase funcional II y 13 pacientes 18% de la serie en clase funcional III. No contamos con pacientes en clase funcional IV. De igual modo el score del (Health Assesment Questionnaire) HAQ, estuvo entre 0.6, 0.8 y 1.2 para los grupos de pacientes en clase funcional I, II, III respectivamente. Cuando correlacionamos los grupos atendiendo a la clase funcional y niveles de discapacidad medidos por HAQ, no pudimos establecer una asociación di-

Edad promedio 48 (DS 18,2) años

Tabla 2

Variables	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
	(1-3)	(3-5)	(5-10)	(+10)
Evolución en años	20 (27,7%)	22 (30,5%)	18 (25%)	12 (16.6%)
Clase Funcional Stein-Brockner	I 15 (21%)	II 44 (61%)	III 13 (18%)	IV ---

consumían esteroides en dosis variables oscilantes entre 7.5 y 10 mg diarios. Inductores de remisión tenían impuesto 61 (85.4%) de los pacientes en tanto 11 (14.5) no llevaban tratamiento con este tipo de drogas en la actualidad, por diversas razones tales como toxicidad, poco apego a las consultas, falta de medicamentos entre otras. Consumían Metotrexate, 31 (43.7%), Cloroquina 14 (20%), Sales de Oro 9 para el 12.5%, y el resto D' Penicilamina y Sulfasalazina. (Tabla 2)

La Densidad Mineral Ósea medida mediante la utilización de un equipo Lunar DPX-Q1 mostró que un total de 49 pacientes (67.9%), tenían una DMO disminuida en la espina lumbar con 0.901 DS-0.14 g cm², y 45 (65%), 0.785 DS-0.11 en cuello de fémur.

Se constató en rango osteopénico a 39 pacientes (54.1%), 0.933 DS-0.10 g cm² y 36 (52%), 0.843DS-0.13 en espina lumbar y triángulo de Ward respectivamente. Se constató en niveles de osteoporosis 10 (13.8%) 0.854 DS-0.16 y 8 (12.5%) 0.721 DS 0.12 a nivel lumbar y femoral respectivamente.

Fueron evaluados como normal 23 (32.1%) 1.142 DS- 0.14 a nivel de L2-L4, 28 (35%) 1.02 DS-0.15 a nivel del cuello del fémur (Tabla 3)

DISCUSION

En el universo estudiado prevalecieron las mujeres alrededor de la edad media de la vida y Europeoides con más de cinco años de evolución de la enfermedad. Existen reportes que establecen firmemente la relación presente entre edades

avanzadas y la tendencia a la caída de la DMO o desbalance en el fino equilibrio metabólico óseo del organismo para el remodelamiento del esqueleto en el cual en estos casos prevalece la resorción, con un balance negativo en la masa ósea. De igual modo el sexo femenino y los déficit hormonales que establece el climaterio y la menopausia influyen negativamente en la calidad de la masa ósea siendo un factor agravante para las pacientes reumáticas.

Antes de la menopausia el riesgo de una mujer de presentar fracturas de la cadera durante el resto de la vida es de 17%, sin embargo a los 50 años el riesgo se incrementa al 50%. Esta cifra es equiparable al riesgo de padecer cáncer de mama, endometrio y ovario en su conjunto. Entre hombres con A. R, la caída de los niveles hormonales de testosterona puede ser uno de los mecanismos responsables de disminución de la masa ósea.(16) (17)

Múltiples estudios han evidenciado que las mujeres europeoides corren mayor riesgo de presentar una DMO baja e incluso desarrollar osteoporosis con posible fractura. Se ha establecido que la población de raza blanca a la edad de 70-80 años tiene un 80% más riesgo de presentar fracturas de cadera.(13)

En los pacientes aquejados por la A. R, son varios los mecanismos y factores que se han propuesto como causales de generar osteoporosis. La osteoporosis yuxtaarticular es bien reconocida. Aparece mediada prematuramente por mecanismos locales (18) (19), sin embargo otros fac-

Tabla 3
Densidad Mineral Ósea promedio en pacientes cubanos con Artritis Reumatoide.

DMO	Espina Lumbar (L2-L4)				Cuello del Fémur (T. Ward)			
	Nº	%	g/cm ²	D S	Nº	%	g/cm ²	D S
Osteopenia	39	54,1%	0.933	0,10	36	52%	0,843	0,13
Osteoporosis	10	13,8%	0,854	0,16	8	12,5%	0,721	0,12
Total disminuida	49	67,9%	0,901	0,14	45	65%	0,78	0,11

tores entre los cuales se incluye la pérdida de hueso relacionada con la edad, y el estado post menopáusico juegan un papel determinante para causar osteoporosis generalizada (18)(20)(21) no obstante no todos los estudios así lo demuestran

Resultó como se esperaba que aquellos pacientes en nuestro estudio con una clasificación funcional más avanzada que tienen reducidas sus posibilidades de desplazamiento y realización de actividades físicas son los que tienen una masa ósea mas baja. El proceso inflamatorio articular con las limitaciones funcionales que acarrea, determinan en pacientes con A.R., disminución de la DMO. Concomitantemente la terapéutica con drogas esteroides también ha sido implicada en algunos estudios como determinante de osteoporosis (22)(23) no todos así lo han demostrado.(24) (25)(26)

En el presente estudio hemos querido conocer la DMO de pacientes que padecen de A.R., en sus diferentes estadios y clase funcional globalmente y analizar factores sociodemográficos y clínicos vinculados sin pretender evaluar o analizar la contribución particular de cualquiera de ellos que será objeto de otro estudio. Kennedy y col (27) intentaron en su más ambicioso estudio usando variables clínicas y de laboratorio predecir el ritmo de pérdida de masa ósea en AR. Lograron además establecer la importancia de la reducida actividad física en la patogénesis de la osteoporosis general. Hanckock y col hallaron que la reducción de la masa ósea en pacientes con A.R., correlacionaba con disminución del tiempo de marcha empeoramiento del grado funcional sugiriendo que la pérdida de la movilidad es determinante en la pérdida generalizada de masa ósea de pacientes con Artritis Reumatoidea.(28)

La medicación juega un papel importante en la aparición o desarrollo de osteoporosis. En particular los esteroides han sido incriminados y probablemente las dosis utilizadas tengan la mayor influencia. Hay hallazgos que soportan el criterio de que bajas dosis de Prednisona (5-7.5 mg) día, resultan relativamente seguras en A.R., a diferen-

cia de dosis superiores a los 10mg. la cuales deben ser evitadas.(29)(30). Entre nuestros pacientes existe una elevada incidencia de consumo de esteroides en dosis relativamente bajas aunque no estrictamente controladas y supervisadas por el clínico. Pensamos que probablemente este factor juegue un papel determinante en la baja DMO constatada en un porcentaje elevado de los casos.

Son numerosos los estudios que hallaron una baja DMO, en AR, y riesgo aumentado de fracturas en relación a controles (31)(32)(33)

Un autor halló en A.R., temprana pérdidas del 3% de la masa ósea en espina lumbar y sobre el 5% en cuello femoral a los dos años de evaluación afirmando que la pérdida ocurre por efectos sistémicos del proceso inflamatorio. (34) Con A.R., de 13 años de evolución promedio de la enfermedad constató un rango de pacientes con osteoporosis de 19.6% para la columna vertebral y 15.9% para cuello femoral evaluando el Z-score en tanto la prevalencia de osteoporosis fue del 16.8% (95% CI 13.1-20.5) en columna y 14.7% (95% CI 11.1-18.3) para cuello del fémur. Estos resultados están en un rango superior globalmente al obtenido entre nuestros pacientes que se situaron en 13.8% y 12.5% respectivamente para espina lumbar y cuello femoral. Probablemente el menor tiempo de evolución que tenían nuestros pacientes por debajo de los 10 años y la clase funcional predominante entre I y III de la serie hayan jugado un determinante papel en la disminución de la DMO.

Existen estudios longitudinales que demuestran que el ritmo de pérdida de masa ósea en cadera y espina especialmente, ha sido documentado en etapas tempranas de la A.R. En etapas más allá de los 6-12 meses de duración de la enfermedad el ritmo ha sido menos pronunciado en relación a controles no alcanzando significación estadística, (35) (36)(37). La pérdida es particularmente incrementada en pacientes con enfermedad activa o con bajo nivel de actividad física. Resulta de gran interés la observación de que el nivel de

actividad física pobre determinado por las limitaciones que impone la enfermedad y que son mensurables a través del HAQ, en nuestro estudio al igual que en otros correlaciona con las scores de HAQ mas elevados.(38).

Se ha hipotetizado que las citoquinas liberadas del sinovium inflamado (IL-1, IL-6, TNF) . conducen a la pérdida ósea por resorción incrementada en el curso de la A. R.(39)(40) Luego el control de la inflamación y la remisión de la enfermedad reumática, sería preventivo de la pérdida de la masa ósea y destrucción articular en pacientes con Artritis Reumatoide. En suma, este primer trabajo encaminado a la evaluación de la Densidad Mineral Osea entre pacientes cubanos con artritis reumatoide nos conduce a un acercamiento acerca del comportamiento clínico de la enfermedad cuyos mecanismos patogénicos determinantes de un proceso inflamatorio local y de carácter sistémico. La duración en años de la enfermedad y su evolución en cuyo desenlace esta la inactividad física, disfuncionalidad y discapacidad todo lo cual propicia la aparición y desarrollo de un disbalance del metabolismo óseo con una incrementada perdida de la DMO mensurable 10(13.8%) alcanzó entre nuestros pacientes el 49 (67.9%) de los casos y osteoporosis con riesgo aumentado de fractura. De igual modo aunque no realizamos análisis de correlación entre variables, se pudo apreciar que existe estrecha concordancia entre los pacientes con baja DMO y los períodos más largos de evolución de la enfermedad, hecho que no constatamos con las clases funcionales de Stein Broker como ya mencionamos. Este estudio preliminar abre el camino para la realización de otros más ambiciosos representativos de la prevalencia general para osteoporosis entre pacientes con A. Reumatoide en Cuba basados en resultados de prevalencia obtenidos con los estudios COPCORD que nuestro grupo realizó.(41). No obstante este estudio coloca en la diana la atención que debemos prestarle a los pacientes reumáticos que están propensos a sufrir una marcada disminución

de la DMO, riesgo incrementado de fractura y mortalidad por esta causa en nuestro país.

ANEXO 1.

Factores patogénicos relacionados con Densidad Mineral Ósea en artritis reumatoide.

- Pérdida local de masa ósea por acción de células y mediadores de la inflamación.
- Efectos sistémicos determinados por la enfermedad reumática.
- Elevados niveles de Citocinas y PgE2.
- Diferenciación celular de monocitos macrófagos sinoviales.
- Hipofunción gonadal con aumento de la actividad osteoclástica.
- Efectos de las drogas utilizadas en el tratamiento.
- Otros factores.

ANEXO 2

Indicaciones para la realizacion de estudios de DMO.

- 1—Mujeres con déficit estrogénico.,
- 2—Anormalidades óseas: fracturas, Rx sugestivos de osteopenia.
- 3—Terapia con corticosteroides a largo plazo.
- 4—Factores de riesgo significativos.
- 5—Mujeres atletas amenorreicas.
- 6—Hipogonadismo en mujeres.
- 7—Enfermedades.
 - Artritis Reumatoide de larga fecha
 - Insuficiencia renal y diálisis
 - Hiperparatiroidismo asintomatico
 - Síndrome de Mala Absorción.
- 8—Terapia anticonvulsivante
- 9—Largas inmovilizaciones
- 10—Causas secundarias de osteoporosis.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Piber B A, Galsworthy T D, Bockman R S. Diagnosis and management of osteoporosis . Contemporary Internal Medicine 1995;7:61-8.
- 2-The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Switzerland : World Health Organization. Technical report Series. No. 843,1994.
- 3-Miller P D, Bonnick S L, Rosen C J, et al. Consensus of an International panels on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. Calcif Tissue Int 1996;58: 207-14.
- 4-Ettinger M P. When and how to use dual energy X ray absorciometry in diagnosis and treatment of osteoporosis. J Florida M A 1995; 82(5): 352-7.
- 5- Schiatti P, et al:Antiinflammatory activity and other pharmacological properties of 11 beta, 21 dihydroxy-2 methyl-5' beta h-pregna-1,4 dienol (17,16-d) oxazole 3,20-dione 21 acetate (Deflazacort). Arzbeimttel forschung 1980;30:1543-49.
- 6-Kaplan A P, Kinins and bone resorption in rheumatic diseases. Arthritis and Rheum 1987; 30:589-92.
- 7-Eatsgate J A, Wood N C, Di Giovine F S, Symons J A, Grinlinton F M, Duff G W. Correlation of plasma interleukin-1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet 1988; 706-9.
- 8-Fogleman I. : Rheumatoid Arthritis and osteoporosis . Br J Rheumatol 1986; 25: 240-2.
- 9-Preston S J, Diamond T, Scott A, Laurent M R. Metotrexate osteopathy in rheumatic disease Ann Rheum Dis 1993; 52:582-5.
- 10-Barwell R. : Diseases of the joints. London: Hardwicke. 1965
- 11-Joffe I, Epstein S: Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management . Semin Arthritis Rheum 1991; 20:256-72
- 12-Steen Hausen E, Hove B, Andresen J: Bone mass in patients with rheumatoid arthritis . Skeletal Radiol 1987; 16:S56-59.
- 13-Concensus Development Conference: Diagnosis prophylaxis and treatment of osteoporosis . Am J. Med. 1993; 94: 646-50.
- 14-Kanis J A, Pitt F A. Epidemiology of osteoporosis. Bone. 1992; 13 (supply)1: S7-S15
- 15-Baudoin C, Fardellone P, Bean K, Ostertagezembe A, Hervy F. Clinical outcomes and mortality after hip fractures. J Bones Miner Res. 1992; 7: 639-46.
- 16-Mc Adams M R, White R H, Chips B E.:Reductions of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. Ann Intern Med 1986; 104:648-51.
- 17-Marens H F, Sheets P K, Tenover J S, Dugowson C E.et al :Decreased testosterone levels in men with Rheumatoid Arthritis :Efect low dose ´prednisone therapy . J Rheumatol 1994;21:1427-31.
- 18-Robinson D R, Tashjian A M, Levine L.: Prostaglandin stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. J Clin Invest 56:1181-1188, 1975.
- 19-Mizel S B,Dayer J M, Krane S M, Mergenhagen S E: Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by purified lymphocyte activating factor (interleukin-1). Proc Natl Acad Sci USA 78: 2475-77.1981
- 20-Saville P D, Kharmosh O: Osteoporosis of rheumatoid arthritis: influence of age, sex and corticosteroids. Arthritis Rheum 10:423-430.1967
- 21-Kennedcy AC, Smith D A, Anton H C, Buchanan W W: Generalized and localized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 4: 209-215,1975
- 22-Reid D M, Kennedy N S, Smith MA, Tohill P, Nuki G: Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. Br Med J Clin (Res) 285:330-332,1982
- 23-Bejelle A O, Nilsson B E.: Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Int 5:327-32. 197
- 24-Mc Conkey B M, Fraser G M, Bligh A S: Osteoporosis and purpura in rheumatoid disease:

- prevalence and relation to treatment with corticosteroids. *Q J Med* 31: 419-27,1962.
- 25-Kennedy AC, Boddy K, Williams ED, Elliot AT, Harvey I, Holloway I, Haywood J K. Whole body elemental composition during drug treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary study. *Ann Rheum Dis* 38: 137-40,1979
- 26-Hajiroussou V J, Webley D M: Prolonged low-dose corticosteroid therapy and osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 43: 24-27,1984
- 27- Kennedy A C, Smith D A, Anderson J B, Buchanan W W: Osteoporosis in rheumatoid arthritis: its natural history and statistical prediction. *Rheumatology* 4: 441-45, 1994
- 28-Hancock D A, Asiedu-Offei S, et al. Femoral bone mass in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis . *Rheumatoid Rehabil* 17-65-71,1978
- 29-Masi AT: Low dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis : transitional or selected add-on therapy. *J Rheumatol* 10:675-78,1983
- 30-Myles A: Corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Br. J Rheumatol* 24: 125-27,1985
- 31-Spector T D, Hall G M, Mc Closkey E V, Kanis JA.: Risk of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis. *B M J* 1993; 306: 558
- 32-Cooper C, Coupland C, Mitchel M.: Rheumatoid Arthritis, Corticosteroids therapy, and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
- 33-Gouch AK S, Lilley J, Eyre S, Holder R L, Emery P: Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344:23-7
- 34-Lane N E, Pressman A R, Star V C, et al Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women . *J Bone Mineral Res* 1995; 10:257-63
- 35-Shenstone B D, Mahmoud A, Wodward R, et al.: Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis . *Br. J Rheumatol* 1994; 33: 541-5
- 36-Kroot E J, Nieuwenhuizen M, Van Riel P L, Pasker P C, Laan R F: Change in bone mineral density (BMD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis (RA) during the first decade of the disease. *Ann Rheum Dis* 2000, 59 suppl-1: s182.
- 37-Hauberg G, Uhlig T, Falch J A, Halse J I, Kvien T K: Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo Country Rheumatoid Arthritis register, *Arthr. Rheum* 2000, 43: 522-30
- 38-Gowen M, Wood DD, Ihrle E J, Mc Guire M K B, Russell R G G. An Interleukin-1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature* 1983; 306:378-80
- 39-Eatsgate J A, Symons J A, Wood N C, et al .: Correlation of plasma interleukin-1 levels and disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;2:706-9.
- 40-Rodan G.A, Martín T J, Therapeutic approaches to bone Diseases. *Science*, September 1, 2000; vol. 289: p1508..
- 41-Reyes Llerena Gil A.: Prevalencia Comunitaria de las Enfermedades Reumáticas y discapacidad asociada. Trabajo de Tesis Doctoral. CIMEQ 2004.