

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Artritis reumatoide y riesgo de fracturas osteoporóticas

Zandra Gabriela Vizcaíno-Cortés,<sup>\*</sup> Alejandra Enríquez-Luna,<sup>\*</sup> Yussef Esparza-Guerrero,<sup>\*\*</sup> Karla Paulina Farías-Cuevas,<sup>\*\*\*</sup> Hugo Alonso Reyes-Reyes,<sup>\*\*\*</sup> Melissa Ramírez-Villafañá,<sup>+</sup> Alejandra Castro-Jiménez,<sup>\*</sup> Ricardo Israel Morales-Lira,<sup>\*</sup> Sofía Esmeralda Sánchez-Flores,<sup>\*</sup> Saúl Alberto Díaz-Pérez,<sup>++</sup> Laura del Carmen González-López,<sup>+++</sup> Ana Miriam Saldaña-Cruz<sup>§</sup>

**RESUMEN.** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología multifactorial con presencia de diferentes autoanticuerpos, caracterizada por inflamación poliarticular simétrica de más de tres grupos de articulaciones, sean éstas pequeñas o grandes, causa destrucción en el cartílago articular con incremento de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas. La osteoporosis es una disminución de la masa ósea con aumento de la resorción ósea y disminución de la formación que conlleva a la fragilidad de la microarquitectura del hueso. Las fracturas osteoporóticas son 1.5 veces más comunes en pacientes con AR en comparación con controles sin la enfermedad. Su patogénesis es multifactorial con factores genéticos y epidemiológicos relacionados con la enfermedad y tratamientos, principalmente el uso indiscriminado de glucocorticoides, entre otros. Con relación a fracturas vertebrales, éstas se observan de dos a tres veces más que en población general. Esta revisión aborda los aspectos epidemiológicos, el diagnóstico y el tratamiento de fracturas osteoporóticas.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, osteoporosis, fractura osteoporótica.

**ABSTRACT.** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, of multifactorial etiology with the presence of different autoantibodies, characterized by symmetrical polyarticular inflammation of more than three groups of joints including small and large, causes destruction in the articular cartilage with increased risk of osteoporosis and osteoporotic fractures. Osteoporosis is a decrease in bone mass, with increased bone resorption and decreased formation, leading to the fragility of microarchitectural bone. Osteoporotic fractures are 1.5 times more common in RA patients compared to controls without the disease. Its pathogenesis is

\* Médico pasante de Servicio Social en Investigación (Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* Universidad Autónoma de Coahuila. Unidad Torreón. Torreón, Coahuila, México.

\*\*\* Universidad Autónoma de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

+ Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de Colima.

++ Alumno de Pregrado de la Carrera de Químico-Farmacéutico-Biólogo. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

+++ Departamento de Medicina Interna-Reumatología, Hospital General Regional 110, IMSS. Guadalajara, Jalisco, México. Receptora de la beca de excelencia en investigación. Fundación IMSS.

§ Departamento de Fisiología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

## Correspondencia:

Ana Miriam Saldaña-Cruz

E-mail: sunday\_mzt@hotmail.com

## Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 10 de febrero de 2018. Aceptado con modificaciones: 14 de marzo de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

*multifactorial with genetic and epidemiological factors related to the disease and treatments, mainly the indiscriminate use of glucocorticoids, among others. In relation to vertebral fractures, these are observed two to three times more often than in the general population. This review addresses the epidemiological, diagnostic and treatment aspects of osteoporotic fractures.*

**Key words:** Rheumatoid arthritis, osteoporosis, osteoporotic fracture.

## GENERALIDADES DE LA AR

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por inflamación sinovial persistente, dolor crónico, erosiones óseas, destrucción articular y presencia de diversos autoanticuerpos.<sup>1,2</sup> La AR tiene una prevalencia en México de 1.6% y es más frecuente en el sexo femenino de 5:1 hasta 9:1.<sup>3,4</sup> Puede presentarse a cualquier edad, pero tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida.<sup>5,6</sup> El diagnóstico de AR está basado en criterios clínicos apoyados por estudios de laboratorio y gabinete. Los pacientes tienen generalmente una poliartritis simétrica que afecta muñecas, articulaciones metacarpo-falángicas, interfalángicas proximales, articulaciones de los pies, codos, hombros, rodillas, caderas y tobillos, aunque en ocasiones pueden afectar sólo algunas de estas articulaciones, la rigidez matinal de una hora o más es característica en pacientes no tratados, así como un dolor persistente de predominio nocturno y al levantarse, fatiga y algunas veces se acompaña de manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoides (frecuentemente en superficies extensoras de codos), síndrome de Sjögren (sequedad ocular y de boca con inflamación de glándulas lagrimales y salivales, principalmente de menor tamaño), anemia crónica, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud (presencia de palidez, eritema y cianosis de los dedos con la exposición al frío por vasoespasmo), manifestaciones pulmonares como neumonitis y nódulos reumatoides pulmonares, entre otros.<sup>4</sup> Las características de laboratorio que se observan con más frecuencia son elevación de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) o de velocidad de sedimentación globular (VSG), ambos exámenes son reactantes de fase aguda que están asociados a la actividad de la enfermedad. Entre

los anticuerpos que apoyan el diagnóstico destacan: 1) factor reumatoide (FR) con una sensibilidad de 69% y una especificidad de 85%,<sup>7</sup> 2) los anticuerpos que se unen a proteínas citrulinadas o ACPAS, entre los que se incluyen los anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) y los anticuerpos anti-vimentina citrulinada mutada (anti-VCN), 3), otros anticuerpos recientemente descritos como los anticarbamilados (anti-Carp) y anticuerpos dirigidos con la enzima PAD (anti-PAD). Los ACPAS incrementan la sensibilidad y especificidad para apoyo del diagnóstico y están asociados a manifestaciones más severas de la enfermedad incluyendo manifestaciones extraarticulares.<sup>4,8</sup> Existen diversos criterios de clasificación para AR, de los cuales los que más se usan son los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) elaborados en 1987, tienen una sensibilidad que varía entre 75-95% y una especificidad de 73-95%.<sup>9,10</sup> En 2010 se publicaron los nuevos criterios de clasificación con la finalidad de identificar la enfermedad en etapas tempranas, se adicionaron anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPAS) en títulos altos, aumento de reactantes de fase aguda con duración  $\leq$  seis semanas y presencia confirmada de sinovitis; suprimiéndose la rigidez matutina y las manifestaciones tardías.<sup>11</sup>

La pérdida progresiva e irreversible del tejido articular en pacientes con AR resulta de la inflamación crónica y produce desgaste de hueso subcondral, aumentando el riesgo de generar patologías secundarias como la osteoporosis.

## OSTEOPOROSIS EN ARTRITIS REUMATOIDE

La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea con deterioro de la microarquitectura, pérdida de trabéculas óseas que llevan a

fragilidad ósea y mayor propensión a fracturas. En AR se ha reportado mayor riesgo de osteoporosis llegando a ser dos veces mayor que el de la población general.<sup>1</sup> Se considera que la osteoporosis es una manifestación extraarticular de la AR que está presente en una de cada cuatro mujeres mexicanas con AR.<sup>12</sup>

Las causas que generan osteoporosis en AR son multifactoriales, entre las que destacan: a) factores epidemiológicos generales como la edad de las pacientes, peso bajo y menopausia, b) factores asociados con la enfermedad como la disminución de la actividad física e incluso la discapacidad producida por la enfermedad, la actividad inflamatoria de la AR que se acompaña de incremento de citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$  que pueden propiciar la activación de osteoclastos y por tanto de la resorción ósea, c) ciertos tratamientos que se utilizan con frecuencia en AR pueden afectar al incrementar la resorción ósea, incluyendo el uso crónico de glucocorticoides a dosis de 10 mg diarios de prednisona o equivalente.<sup>1,13</sup> Por otro lado existen fármacos utilizados en AR que parecen actuar favorablemente incrementando la densidad mineral ósea como son el uso de agentes biológicos particularmente bloqueadores de citocinas relacionadas con la desmineralización ósea y d) el incremento de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide, factores que en algunos estudios se ha observado tienen relación con la disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis.<sup>14-16</sup>

La consecuencia más directa de la osteoporosis es la fractura ósea, tiene origen multifactorial y al combinarse los factores de riesgo de fractura acompañados de los datos arrojados por la densitometría nos ayudan a que haya un aumento de la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y con ello lograr establecer las medidas preventivas y el tratamiento oportuno para disminuir y optimizar los recursos sanitarios.<sup>17</sup>

## FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

Se considera como fractura osteoporótica toda fractura que se presenta en una persona con o sin

diagnóstico conocido de osteoporosis y cuyo mecanismo fisiopatológico involucra un traumatismo de bajo impacto, se excluyen las fracturas que ocurren en el contexto de un proceso neoplásico.<sup>18,19</sup>

Existen dos picos de incidencia para las fracturas osteoporóticas, el primero durante la adolescencia, que es de tipo traumático y predomina en huesos largos y el segundo durante la vejez, que se produce por traumatismos mínimos y predomina principalmente en muñeca, vértebras y cadera.<sup>20</sup>

Datos del año 2000 reportan que hubo 9 millones de fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales más de la mitad se presentaron en Europa y Estados Unidos distribuyéndose de la siguiente manera: 1.6 millones en cadera, 1.7 millones en antebrazo, 1.4 millones vertebrales, pero se proyecta que en el futuro aumentarán.<sup>21</sup>

Las fracturas osteoporóticas se clasifican en no vertebrales y vertebrales. Dentro de las no vertebrales las de cadera, muñeca y húmero son las más frecuentes, pero muchas otras se relacionan con fragilidad ósea, a diferencia de las fracturas de cara y tobillo que carecen de relación clara con la disminución de la DMO, por lo que no se consideran osteoporóticas.<sup>22</sup>

## FRACTURAS NO VERTEBRALES

### Fracturas de cadera y muñeca

Las fracturas de cadera se consideran las más importantes debido a su alta tasa de morbilidad, aproximadamente 25% de los pacientes necesitará cuidados en su domicilio. Además su prevalencia aumenta de manera importante con la edad y se presentan con doble frecuencia en mujeres que en hombres. Gran parte de éstas son a consecuencia de una caída desde su propia altura. Se ha reportado un riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años de edad de 11.4% en mujeres del Reino Unido, la incidencia varía sustancialmente de una población a otra, pero es más alta en individuos caucásicos.<sup>23</sup>

Las fracturas de muñeca generalmente ocurren cuando existe una caída cuyo impacto se amortigua de manera automática con los brazos

en extensión.<sup>24</sup> Se ha destacado un aumento de la incidencia en las mujeres que se encuentran entre 40 y 65 años, asociado a una alteración de los reflejos neuromusculares causada por el mismo envejecimiento.<sup>24</sup>

## FRACTURAS VERTEBRALES

Son las fracturas localizadas en el espacio discal y/o cuerpo vertebral, su prevalencia es difícil de calcular, ya que dos tercios de éstas cursan de manera asintomática. Se presentan principalmente en mujeres mayores de 50 años y son diagnosticadas por estudios de imagen, uno de los más utilizados es la radiografía con proyecciones laterales de columna lumbar y dorsal.<sup>25</sup> Se caracterizan por la pérdida de por lo menos 20% de la altura global o en la porción anterior, media o posterior en comparación con la vértebra adyacente y también por una disminución mayor de 4 mm de la altura vertebral con respecto a controles previos.<sup>26</sup>

## ÍNDICES DE RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES

Las fracturas osteoporóticas pueden clasificarse según Genant en tres tipos con base en la porción afectada (*Cuadro I*) y presenta tres grados de severidad en función de la pérdida de la altura del cuerpo vertebral (*Cuadro II*), tomando en cuenta la medición de los cuerpos vertebrales de T4 a L5.<sup>26</sup>

**Cuadro I.** Tipo de fractura (anterior, central y posterior).

Aplastamiento	Disminución de la altura central
Biconcavidad	Disminución de la altura central
Acuñamiento anterior	Disminución de la altura anterior

**Cuadro II.** Grado de severidad.

Grado I	20%
Grado II	20-40%
Grado III	> 40%

Las fracturas osteoporóticas tienen una evolución asintomática hasta que se manifiesta el desarrollo de la misma, por lo que es importante valorar el riesgo de fracturas. Para ello se han propuesto varias escalas clínicas que tienen en cuenta los factores de riesgo más importantes.<sup>27</sup>

Debido a los problemas que presentan las escalas de valoración de riesgo de masa ósea baja, se han creado otras escalas que valoran el riesgo de fracturas osteoporóticas, ayudando así a seleccionar a los pacientes en quienes está indicado iniciar tratamiento farmacológico y no farmacológico.<sup>28</sup>

## ÍNDICE PVFI (PREVALENT VERTEBRAL FRACTURE INDEX)

Este índice permite identificar a las mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral. El punto de corte se establece a partir de cuatro puntos, tienen una sensibilidad de 65.5% y una especificidad de 68.6%. En el *cuadro III* se muestran las características consideradas en este índice.<sup>29</sup>

## ÍNDICE FRACTURE

Este índice se desarrolló basado en los datos del estudio SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*) y fue validado en una cohorte de pacientes denominada EPIDOS (*Épidémiologie de*

**Cuadro III.** Índice de PVFI.

Antecedente de fractura vertebral	+ 6 puntos
Antecedente de fractura no vertebral	+ 1 punto
Pérdida de altura desde los 25 años	2-4 cm + 1 punto 4 cm + 2 puntos
Edad	60-69 años + 1 punto 70-79 años + 2 puntos ≥ 80 años + 3 puntos
Diagnóstico previo de osteoporosis	+ 1 punto

*l'ostéoporose*). Este índice nos permite identificar a las mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura tanto vertebral y no vertebral y de cadera en un plazo de cinco años, con lo que se logrará hacer una intervención precoz. La utilidad de este índice sin densitometría presenta una sensibilidad de 66% y una especificidad de 66.3%, con un punto de corte de cuatro. Con el uso de la densitometría aumenta su sensibilidad hasta 78.6% y la especificidad es de 61.7%, con un punto de corte de seis. En el siguiente *cuadro IV* se muestran las variables.<sup>30</sup>

Cuadro IV. Índice FRACTURE.	
Variable	Puntuación
1. ¿Cuál es su edad actual?	
< 65 años	0
65-69 años	1
70-74 años	2
75-79 años	3
80-84 años	4
≥ 85 años	5
2. ¿Ha presentado alguna fractura después de los 50 años?	
Sí	1
No/No lo sabe	0
3. ¿Ha sufrido su madre una fractura de cadera después de los 50 años?	
Sí	1
No/No lo sabe	0
4. ¿Pesa usted 57 kg o menos?	
Sí	1
No	0
5. ¿Fuma actualmente?	
Sí	1
No	0
6. ¿Habitualmente necesita utilizar los brazos para levantarse de la silla?	
Sí	2
No/No lo sabe	0
7. Resultado de la densitometría de cadera total (puntuación T) (si la tiene)	
Puntuación T ≥ 1	0
Puntuación T entre -1 y -2	2
Puntuación T entre -2 y -2.5	3
Puntuación T < -2.5	4

## HERRAMIENTA FRAX

Es la escala para valoración de riesgo de fractura que más se usa a nivel mundial, fue desarrollada como herramienta para el cálculo del riesgo de fractura osteoporótica mayor (hombro, antebrazo y vertebral) y cadera a 10 años en pacientes con rango de edad de 40 a 90 años, basándose en modelos desarrollados a partir de estudios poblacionales de riesgo elevado, moderado y bajo, además incluye criterios que se evalúan en una corta encuesta clínica sin pruebas de laboratorio y puede realizarse con o sin los valores de densitometría.<sup>31</sup>

Cuenta con tablas que pueden usarse tanto en hombres como en mujeres mayores de 50 años y es posible calcular la probabilidad de fracturas osteoporóticas mayores de 10 años o de cadera de acuerdo con el número de factores de riesgo que presente. Dichas probabilidades se obtienen con base en el índice de masa corporal o mediante la densitometría ósea tomando el valor de la puntuación T del cuello femoral, aunque si se tienen ambos valores, es mejor utilizar el valor de la densitometría, ya que es la variable que mejor determina el riesgo. En el *cuadro V* se muestran los factores de riesgo que incluyen esta herramienta.<sup>31</sup>

Cuadro V. Factores de riesgo incluidos en el índice FRAX.	
	Edad
	Sexo
	Peso
	Estatura
	Fractura previa
	Padres con fractura de cadera
	Fumador activo
	Glucocorticoides
	Artritis reumatoide
	Osteoporosis secundaria
	Alcohol, tres o más dosis por día
	Densidad mineral ósea (DMO)

## TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS Y PREVENCIÓN DE FRACTURAS VERTEBRALES EN ARTRITIS REUMATOIDE

El principal objetivo en el paciente con artritis reumatoide que presenta un diagnóstico de osteoporosis es detener la pérdida progresiva de densidad mineral ósea, disminuyendo el riesgo de fracturas y por tanto mejorando su calidad de vida. Dicho objetivo se obtiene gracias a medidas que incluyen modificaciones del estilo de vida, apoyo nutricional y terapias farmacológicas.

**Vitamina D y calcio:** el adecuado consumo de estos dos elementos es de suma importancia en el manejo de osteoporosis. Dicha medida tiene especial importancia en pacientes con artritis reumatoide, debido a que se ha estudiado la existencia de una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y por tanto de disminución de la absorción de calcio en el paciente con artritis reumatoide. Este hecho nos resalta la importancia de suplementos oportunos en pacientes con factores de riesgo.<sup>32</sup> Aun cuando dicha medida es de utilidad en el manejo de osteoporosis, por sí sola no ha mostrado ser suficiente en la prevención de fracturas.<sup>33</sup>

**Ejercicio:** al paciente con artritis reumatoide se le dificulta el ejercicio físico a causa del carácter deformante y limitante de la enfermedad. Se ha confirmado que la actividad física regular puede mediar menor disminución de la densidad mineral ósea. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para sustentar la utilidad de actividad física en la prevención de fracturas osteoporóticas.<sup>33,34</sup>

La Fundación Nacional para Osteoporosis (NOF) recomienda empezar tratamiento farmacológico en todos aquellos pacientes que cumplan al menos una de las siguientes situaciones clínicas: fractura vertebral (clínica o asintomática) o fractura de cadera, diagnóstico de osteoporosis por DXA de cadera o columna lumbar con T-score de  $\leq 2.5$  y mujeres postmenopáusicas u hombres mayores de 50 años que presenten diagnóstico de osteopenia en cuello femoral, cadera total y columna lumbar con riesgo de

fractura a tres años en cadera de  $\geq 3\%$  o de fractura mayor osteoporótica  $\geq 20\%$ .<sup>35</sup>

Dentro de las opciones en la terapia farmacológica se incluyen las siguientes:

**Bifosfonatos:** son el grupo de elección en la osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis en hombres y osteoporosis inducida por glucocorticoides. Su mecanismo de acción es reducir la actividad de osteoclastos disminuyendo el desarrollo de sus precursores e induciendo apoptosis en los osteoclastos maduros. A este grupo pertenecen el alendronato, risedronato y ácido zoledrónico.<sup>36</sup> Algunas series han mostrado que el uso de risedronato y alendronato reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes postmenopáusicas y en hombres con osteoporosis disminuye el riesgo de fractura. El ácido zoledrónico reduce significativamente el riesgo de fractura vertebral radiográfica en hombres con osteoporosis.<sup>36</sup>

**Terapia estrogénica:** los estrógenos influyen en el remodelado óseo al inhibir la expresión de RANKL y promover la síntesis de osteoprotegerina, lo cual da como resultado final la inhibición de la maduración de osteoclastos.<sup>37</sup> Por lo tanto, la terapia simple o en combinación con progestágenos es de utilidad en el manejo del paciente con osteoporosis. No obstante, esta terapia se ha asociado a alteraciones miocárdicas, riesgo de enfermedad cerebrovascular o a desarrollo de cáncer de mama.<sup>37</sup> Además la información es controversial respecto a su utilidad para la prevención de fracturas vertebrales.<sup>33</sup>

**Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno:** dichos medicamentos han demostrado tener efecto significativo en la reducción de riesgo de fracturas en 30% en pacientes con una fractura vertebral previa y en 55% en aquéllos que no presentaron fracturas previas. Sin embargo, no se ha confirmado su efectividad en la reducción de riesgo de fracturas no vertebrales.<sup>33,35</sup>

**Hormona paratiroidea:** teriparatida es un agente anabólico que se asocia a una reducción significativa del riesgo de fracturas no ver-

tebrales hasta en 65%. Se indica en pacientes con un alto riesgo de fractura, en particular en aquéllos que se asocian a tratamiento con glucocorticoides.<sup>33,35</sup>

**Denosumab:** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANKL, un ligando encar-

gado de promover la maduración osteoclástica. Por lo tanto, disminuye la actividad resorptiva del osteoclasto. Se ha observado reducción en la incidencia de fracturas vertebrales hasta en 68%, fracturas de cadera en 40% y otras fracturas osteoporóticas en 20%.<sup>33,35</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (23): 2205-2219.
- Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2012; 27 (4): 789-796.
- Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376 (9746): 1094-1108.
- Gonzalez-Lopez L, Rocha-Muñoz AD, Ponce-Guarneros M, Flores-Chavez A, Salazar-Paramo M, Nava A et al. Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) relation with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 536050.
- Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(2): 141-157.
- Ruiz A, Álvaro J, Sánchez J. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 3ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2002. pp. 257-285.
- Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16 (3): 246-253.
- Díaz-Toscano ML, Olivas-Flores EM, Zavaleta-Muñiz SA, Gamez-Nava JI, Cardona-Muñoz EG, Ponce-Guarneros M et al. Comparison of two assays to determine anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis in relation to other chronic inflammatory rheumatic diseases: assaying anti-modified citrullinated vimentin antibodies adds value to second-generation anti-citrullinated cyclic peptides testing. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 198198.
- Acevedo-Vásquez EM. Some aspects of rheumatoid arthritis in Peru. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2012; 25 (1): 31-37.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31 (3): 315-324.
- 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. *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (9): 2569-2581.
- Alcaraz-Lopez MF, Gonzalez-Lopez L, Aguilar-Chavez L, Lopez-Olivo MA, Loaiza-Cardenas C, Gamez-Nava JI. Performance of albrand index for identifying low bone density in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2006; 33 (2): 408-409.
- 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 (10): 1759-1766.
- Llorente I, Merino L, Ortiz AM, Escolano E, González-Ortega S, García-Vicuña R et al. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with decreased bone mineral density: baseline data from a register of early arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2017; 37 (5): 799-806.
- Wysham KD, Shoback DM, Imboden JB Jr, Katz PP. Association of high anti-cyclic citrullinated peptide seropositivity and lean mass index with low bone mineral density in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov 5. doi: 10.1002/acr.23440. [Epub ahead of print]
- Heidari B, Hassanjani-Roushan MR. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Caspian J Intern Med*. 2012; 3 (3): 445-446.
- Ferrer A, Estrada MD, Borràs A, Espallargues M. Bone densitometry measurement and osteoporosis monitoring guide for the assessment of risk fracture. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132 (11): 428-436.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001; 12 (5): 417-427.
- Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgore M et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (1): 46-53.
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006; 17 (12): 1726-1733.
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int*. 1997; 7 (5): 407-413.
- Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003; 18 (11): 1947-1954.
- Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA; MEDOS Study Group. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int*. 1992; 2 (6): 298-302.

24. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005; 16 Suppl 2: S3-S7.
25. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993; 14 Suppl 1: S89-S97.
26. El Maghraoui A, Rezqi A, El Mrahi S, Sadni S, Ghazlani I, Mounach A. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord.* 2014; 14: 93.
27. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (4): 721-739.
28. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991; 115 (11): 837-842.
29. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75 (9): 888-896.
30. Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C et al. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res.* 1997; 12 (11): 1895-1902.
31. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2010; 21 Suppl 2: S407-S413.
32. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3 (6): 181-187.
33. Qaseem A, Forciea 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 (11): 818-839.
34. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med.* 2010; 8: 47.
35. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359-2381.
36. Silverman SL, Maricic M. Recent developments in bisphosphonate therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 37 (1): 1-12.
37. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab.* 2012; 23 (11): 576-581.