

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACION



“Actividad de la artritis reumatoidea como factor asociado a osteoporosis en mujeres mayores de 18 años y premenopáusicas”

TESIS
PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

Autor:

ALEJANDRO EDUARDO RUIZ CABALLERO

Asesor:

Dr. MOISÉS BARRANTES CABRERA

Coasesor:

Dr. JORGE ESPINOZA CASTILLO

Trujillo - Perú
2008

*Dedicado a mis Padres con mucho cariño para ellos
Por apoyarme en toda mi carrera profesional y por darme la vida,
Siempre están en mi pensamiento y en mi corazón*

*A mi Esposa Maite quien día a día me brinda su apoyo, cariño
y comprensión, con todo mi amor y gracias por acompañarme
en mi vida, por ti Luz que brilla en Mí.*

*A mis hermanos que día a día se esfuerzan por seguir adelante
y también me brindan su apoyo y cariño fraterno.
con todo mi cariño.*

*Agradecimiento especial al Dr. Moisés Barrantes
por sus sabias enseñanzas y por ser una persona talentosa
con un espíritu alegre y optimista. Gracias Maestro*

*Agradeciendo a la Dra. Ana Asmat, por brindarme sus
experiencias y por ser una buena profesional.*

*A Jorge Espinosa, por ser un gran amigo y por haberme dado
su apoyo, y sus enseñanzas y consejos.*

*Agradecimiento a todas las personas que me brindaron
su apoyo en la realización de este trabajo, en especial
a mi Esposa, Eric Mesia y mis Suegros.*

INDICE

I. RESUMEN	04
II. INTRODUCCIÓN	05
III. METATERIAL Y METODOS	09
IV. RESULTADOS	15
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES	22
VII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS	23
VIII. ANEXOS	27

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

I. RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la actividad de la artritis reumatoide y la presencia de osteoporosis en mujeres mayores de 18 años y premenopáusicas.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio analítico de casos y controles, donde se incluyeron a 140 pacientes, de sexo femenino con diagnóstico de artritis reumatoide atendidas en la consulta externa de los servicios de Reumatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y del Hospital Belén de Trujillo, en el año 2007. Se formaron dos grupos, el grupo de los casos integrado por pacientes mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación (70 pacientes) con osteoporosis; y el grupo de los controles integrado por pacientes mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación (70 pacientes) sin osteoporosis. Se valoró edad, duración de la enfermedad, tratamiento recibido, actividad de la enfermedad medida por el DAS28; niveles de VSG, PCR, factor reumatoideo. Para determinar si existe asociación entre la actividad de la AR y la presencia de osteoporosis se aplicó la prueba de chi-cuadrado y luego se determinó el Odds Ratio y sus intervalos de confianza.

RESULTADOS: La presencia de osteoporosis en el grupo de pacientes con $DAS > 5.1$ fue de 70.6%, mayor que en el grupo con $DAS > 3.2$ y ≤ 5.1 , que fue de 18.2%, encontrándose asociación altamente significativa con $p < 0.001$ y un $OR = 10.8$ (IC 95% = 4.4 – 27.13).

CONCLUSION: La actividad de la artritis reumatoide medida por el DAS28 presenta asociación estadística altamente significativa con la presencia de osteoporosis, constituyéndose en un factor de riesgo.

Palabras clave: actividad de la artritis reumatoide, DAS28, osteoporosis, mujeres premenopáusicas.

II. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la sinovia causando daño en el cartílago articular y en el hueso subcondral¹. Esta enfermedad afecta aproximadamente al 1% de la población general y si bien puede aparecer a cualquier edad, la mayor incidencia se observa entre los 40 y 60 años. En cuanto al género, las mujeres se ven afectadas tres veces más que los hombres^{2,3}.

La pérdida generalizada de hueso es reconocida como una manifestación extraarticular de la AR que resulta en una mayor incidencia de fracturas en comparación con la población general, y además se asocia a morbilidad, mortalidad y costos de salud⁴. Los pacientes con AR experimentan pérdida periarticular y generalizada del hueso y mayor incidencia de fracturas en comparación con la población general. Tanto los linfocitos T como los macrófagos tisulares y, probablemente, también los fibroblastos, secretan citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6) y ligando del receptor activador del factor nuclear Kapa-B (RANKL); que estimulan a los preosteoclastos de la médula ósea y del revestimiento para que se conviertan en hueso maduro reabsorbido¹.

Diversos estudios han estimado la prevalencia de osteoporosis en la AR; tal es el caso de Kelly C⁵, quien encontró que la osteoporosis se presenta en el 50% de

pacientes con AR que reciben glucocorticoides y en un 20% de los que no los reciben.

La AR por si misma contribuye a la pérdida ósea, pero la pérdida es multifactorial. Se considera como factores de riesgo de osteoporosis en pacientes con AR, la actividad de la enfermedad, que reflejaría altos niveles de inflamación; disminución de la masa corporal, disminución de la capacidad funcional, el tiempo de enfermedad⁶⁻¹⁰. El rol de los corticosteroides en la pérdida ósea entre pacientes con AR es controversial y su relación riesgo-beneficio varía entre pacientes con AR¹¹. Asimismo, durante la menopausia el déficit de estrógenos aumenta la síntesis de RANKL en los osteoblastos que a su vez estimula la maduración y la actividad de los osteoclastos, y favorece la síntesis de citocinas estimuladoras de la resorción que contribuyen a la pérdida de hueso y osteoporosis¹². La pérdida posmenopáusica de hueso es un elemento de confusión fuerte en los esfuerzos por explicar los factores subyacentes en la pérdida de hueso axial entre mujeres con AR. La principal caída en la densidad mineral ósea en todos los sitios se relaciona a la menopausia¹³.

Existe además asociación entre daño articular con disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Lodder M et al¹⁴, demostró en pacientes de tres países de Europa, que existía asociación entre el daño radiográfico de la AR y valores bajos de DMO. De manera similar, Ohlsson C et al¹⁵, encontró asociación entre valores altos del Score de Larsen y reducción de la DMO.

Lodder M et al¹⁶ al valorar la asociación de ciertas variables sobre la DMO en pacientes con AR identificó una relación entre la severidad de la enfermedad medida por el daño articular radiológico y el riesgo de pérdida generalizada de hueso demostrado por baja DMO en cadera. De igual manera, Dolan A et al¹⁷ concluye que la actividad de la enfermedad es un determinante significativo de recambio óseo.

Teniendo en consideración los antecedentes expuestos previamente y que es necesario utilizar métodos de valoración de la actividad de la AR que a su vez nos sirvan para diagnosticar tempranamente la presencia de osteoporosis en estos pacientes y así orientar el tratamiento adecuado de ambas patologías; evitando además el empleo de fármacos a largo plazo que contribuyan al deterioro de la DMO; nos planteamos el siguiente problema de investigación:

¿Es la actividad de la artritis reumatoide un factor asociado a osteoporosis en mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación?

Para este estudio nos planteamos la siguiente hipótesis de investigación:

La actividad de la artritis reumatoide es un factor asociado a osteoporosis en mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación.

El objetivo general de la presente investigación fue:

Determinar la asociación entre la actividad de la artritis reumatoide y la presencia de osteoporosis en mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación.

Siendo los objetivos específicos

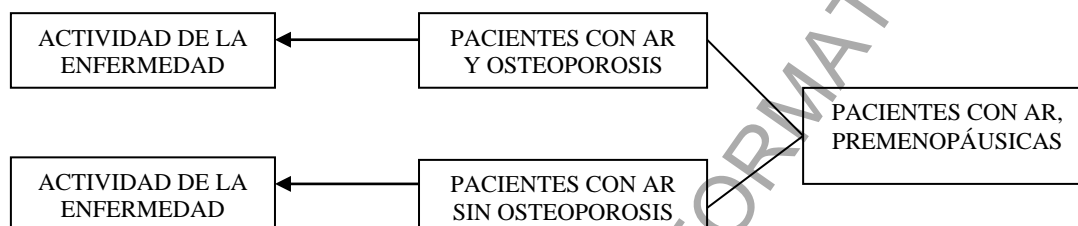
- Determinar la actividad de la artritis reumatoide en mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación con osteoporosis.
- Determinar la actividad de la artritis reumatoide en mujeres mayores de 18 años y menores de 45 años que aún presentan menstruación sin osteoporosis.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio analítico de casos y controles.

ESQUEMA DEL ESTUDIO



La población del estudio estuvo constituida por las pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que fueron atendidas en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo del primero de enero hasta el 30 de diciembre del 2007; los cuales se seleccionaron de acuerdo a:

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios del ACR.
- b. Pacientes mujeres mayores de 18 años y premenopáusicas¹⁸ que no hayan tenido menopausia.
- c. Pacientes que acepten participar voluntariamente en el estudio.

Criterios de exclusión

- a. Pacientes embarazadas¹⁹.

- b. Pacientes con historia de otras enfermedades diferentes a la Artritis Reumatoide que afecten la densidad mineral ósea (mieloma múltiple, leucemias, cirrosis biliar primaria, osteogénesis imperfecta, espondilitis anquilosante)¹².
- c. Pacientes que hayan recibido tratamiento con anticonvulsivantes, heparina, ciclofosfamida, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, litio, tamoxifeno, ciclosporina¹².
- d. Pacientes que en el último año hayan recibido tratamiento con bifosfonatos u otra terapia para osteoporosis a excepción de calcio y vitamina D durante los últimos 6 meses²⁰.
- e. Pacientes usuarias de corticoides por más de 3 meses^{21 - 23}.

La obtención del tamaño muestral se realizó utilizando la siguiente fórmula²⁴

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

Entonces:

Z_{α} = coeficiente de confiabilidad. Para $\alpha = 95\%$. Luego $Z_{\alpha} = 2.57$

$Z_{\beta} = 1.28$ (para $\beta = 0.10$)

p_1 = proporción de pacientes con AR y osteoporosis = 50% ⁴

p_2 = proporción de pacientes con AR sin osteoporosis = 20% ⁴

Reemplazando, **el tamaño muestral es 68 pacientes** para cada grupo de estudio; sin embargo para disminuir cualquier error en la toma de la muestra se consideró, finalmente, **70 pacientes**.

La recolección de la información se hizo en los Consultorios Externos del servicio Reumatología del Hospital Regional Docente de Trujillo y del Hospital Belén de Trujillo, donde se evaluó a las pacientes consignándose: edad, duración de la enfermedad, tratamiento recibido, actividad de la enfermedad medida por el DAS28 (Anexo 01); niveles de: VSG, PCR, factor reumatoideo y DMO; los cuales fueron consignados en una ficha diseñada para tal fin (Anexo 02). Asimismo todas las participantes recibieron información oral y escrita de las condiciones en que se realizó el estudio (Anexo 03), luego firmaron su consentimiento informado (Anexo 04). Se aplicaron las normas que el Hospital Regional Docente y Hospital Belén de Trujillo tienen para la atención de pacientes en consultorio externo y hospitalización.

Con los datos clínicos recolectados se formaron dos grupos de estudio:

Grupo A: Pacientes mujeres mayores de 18 años y premenopáusicas con artritis reumatoide y que presentaron osteoporosis

Grupo B: Pacientes mujeres mayores de 18 años y premenopáusicas con artritis reumatoide y que no presentaron osteoporosis.

Luego en cada grupo de estudio se determinó la actividad de la artritis reumatoide medida mediante el DAS 28.

Se consideraron las siguientes variables:

Variable	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	Numérica	De razón
DMO	Categórica	Dicotómica
DAS28	Numérica	Categórica

Definición de términos

Criterios de Artritis Reumatoidea¹: Los criterios de Artritis Reumatoidea, aceptados por el American College of Rheumatology, son los siguientes:

- a. Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima;
- b. Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blandos o líquido sinovial; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas (MTF);
- c. Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP);
- d. Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de

- interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsofalángicas (MTF) aunque la simetría no sea absoluta);
- e. Nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico;
 - f. Demostración de "factor reumatoide" sérico positivo por cualquier método, y
 - g. Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio).

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios (a-d) deben estar presentes al menos durante 6 semanas. No se excluyen los enfermos con dos diagnósticos clínicos.

Densidad mineral ósea (DMO)²⁵ Es la forma matemática en la cual se expresa la masa ósea, la cual se refiere a la cantidad de hueso bien mineralizado que tiene cualquier persona en determinado momento de su vida.

Osteoporosis: Es una enfermedad que se caracteriza por baja densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura de los huesos que reducen la fuerza de éstos y aumentan el riesgo de fracturas¹². La Organización Mundial de la Salud ha publicado los criterios para el diagnóstico de osteoporosis a partir de los valores de densitometría ósea: se define cuando los valores de DMO son inferiores a 2,5 DE respecto a la media en controles jóvenes y sanos (T-score inferior a 2,5)²⁶

Actividad de la Artritis reumatoidea¹⁶: La actividad de la Artritis reumatoidea será medida por la score de Actividad de la Enfermedad (DAS 28), que incluye a parámetros tales como número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones tumefactas, las articulaciones contadas son: articulación del hombro (2), codo (2), muñeca (2), metacarpofalángicas (10), interfalángicas proximales (10) y rodilla(2), Velocidad de Sedimentación Globular y Escala Visual Análoga (EVA), y será catalogado como: Inactividad, moderado y muy activo, mediante la siguiente fórmula :

$$\text{DAS28}^{27}: 0.56\sqrt{NAD} + 0.28\sqrt{NAT} + 0.7(\ln VSG) + 0.014x(EVA)$$

≤ 3.2	Inactivo
$> 3.2 \leq 5.1$	Moderado
> 5.1	Activo

Menopausia²⁸: se define como el cese permanente de la menstruación, resultando de la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se reconoce que ocurre luego de 12 meses consecutivos de amenorrea.

Premenopausia²⁸: referida como 1 a 2 años inmediatamente antes de la menopausia

El análisis estadístico se realizó de la siguiente manera²⁹:

- Primero se determinó si existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de osteoporosis y la presencia de actividad de la artritis reumatoide utilizando la prueba de Chi-Cuadrado.
- Luego, se procedió a la determinación del Odds ratio (OR), y determinación de los intervalos de confianza al 95 %.
- Para todos los casos se consideró que existen asociación estadísticamente significativa si $p \leq 0.05$.

IV. RESULTADOS

En el presente trabajo fueron incluidas 140 pacientes (70 pacientes para cada grupo de estudio). Ambos grupos fueron similares respecto a la edad y tiempo de enfermedad. (**Tabla 1**).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la actividad de la enfermedad y la presencia de Osteoporosis representada por un OR= 10.8 (IC 95% 4.40- 27.13) (**Tabla 2 / Gráfico 1**).

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

TABLA 1. CARACTERISTICAS GENERALES DE POBLACION

Característica	Pacientes con OP*	Pacientes sin OP*	p†
Edad	31.87 ± 4.98	30.95 ± 6.97	.186
Tiempo de enfermedad	3.24 ± 0.86	3.0428 ± 1.2	.322

* Los datos se expresan en promedio (DE).

† Para todos lo casos se aplicó la prueba t de student no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p \geq 0.05$).

TABLA 2. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE LA AR Y OSTEOPOROSIS

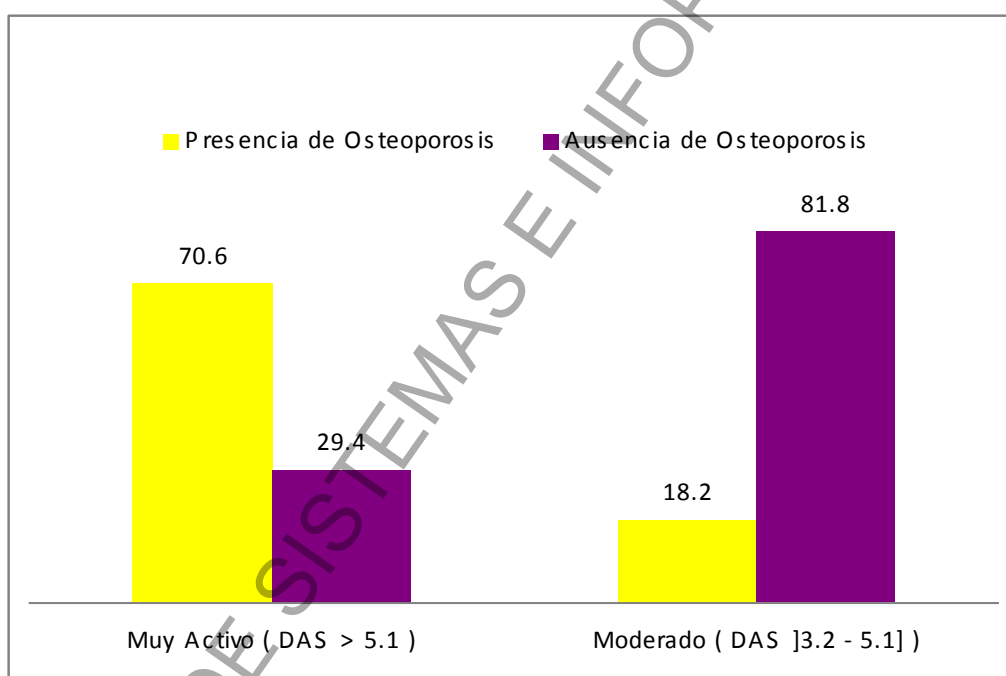
Actividad de la enfermedad	Presencia de OP	Ausencia de OP
Muy Activo (DAS > 5.1)	60 (70.6 %)	25 (29.4 %)
Moderado (DAS > 3.2 y ≤ 5.1)	10 (18.2 %)	45 (81.8 %)

$X^2 = 36.68$ g.L. = 1 p<0.001

OR = 10.8 (IC 95% = 4.4 - 27.13)

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

GRÁFICO 01. PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS DE ACUERDO A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD



V. DISCUSIÓN

En los últimos años ha sido preocupación de los investigadores demostrar si existe asociación entre el grado de actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis en pacientes con AR y estando aún en edad fértil.

Nuestro grupo de estudio estuvo constituido por pacientes con edades comprendidas entre 18 años y 45 años aún premenopáusicas (edad promedio 31.87 ± 4.51 para los casos y 30.95 ± 6.97 para los controles). Hubo diferencia con los hallazgos de Freitas T³⁰ et al quien tuvo pacientes con edades comprendidas entre 35.5 ± 6.7 años y Lodder M¹⁶ et al con 59.8 ± 11.9 años, en Europa; teniendo nuestro grupo edades menores. Por otro lado, se consideró mujeres premenopáusicas, pues la menopausia de por si crea un factor importante de confusión en la interpretación del efecto real de la enfermedad en el metabolismo óseo. Además se ha demostrado que en mujeres jóvenes no menopáusicas con artritis reumatoide se produce pérdida ósea incluso independiente de factores tales como el uso de glucocorticoides³¹.

El tiempo de enfermedad en nuestro trabajo es menor al reportado en diversos estudios en los que se evalúa la asociación de osteoporosis y artritis reumatoide. Así los pacientes evaluados por Lodder M¹⁶ et al, tuvieron un tiempo de enfermedad de 7 años; si bien es cierto tenían edades mayores al ingresar al estudio. Nuestros dos grupos de estudio fueron homogéneos en cuanto a tiempo de enfermedad (alrededor de los 3 años) no considerándose esta variable en el análisis como influyente sobre la presencia de osteoporosis, pues existen datos divergentes, y su efecto real sería que con mayor tiempo de enfermedad mayor tiempo de discapacidad¹⁰.

Nuestros resultados evidencian que existe asociación alta entre la actividad de la AR y la presencia de osteoporosis (OR=10.8; IC 95%= 4.4 - 27.13). En nuestra experiencia para la determinación de la actividad de la enfermedad utilizamos el DAS28; solo Dolan A¹⁷ et al demostró que la resorción ósea está incrementada en la AR activa y que la actividad de la enfermedad medida por DAS se correlacionan con marcadores de resorción ósea. Cabe resaltar que en el DAS28 consideran marcadores inflamatorios como la Velocidad de Sedimentación Globular y Proteína C Reactiva. Por otro lado, Gough A⁷ et al, utilizando como marcador inflamatorio la proteína C reactiva, encontró que pacientes con enfermedad activa y PCR alto tenían mayor pérdida de masa ósea. Asimismo, Sivas F³² et al reporta que en pacientes con AR los niveles de proteína C reactiva; utilizada para medir la actividad de la enfermedad; el score HAQ para evaluar el estado funcional y la DMO en antebrazo estuvieron correlacionados, sugiriendo que el score HAQ y la DMO pueden utilizarse conjuntamente con valores de VSG, PCR y otros parámetros clínicos en la valoración global de la enfermedad.

Lodder M¹⁶ et al confirma además la asociación entre severidad de la enfermedad manifestada por un Score de Larsen alto y la DMO baja en la cabeza femoral; teniendo en consideración además que variables como la presencia de factor reumatoideo y duración de la enfermedad no fueron predictivos de DMO baja. Esto es, además, concordante con estudios donde la severidad de la artritis reumatoide, en el que se evalúa el grado de daño radiológico; mediante el Score de Larsen, está asociada a disminución de la densidad mineral ósea, postulándose asimismo que la reducción de la masa ósea y la destrucción articular tienen un mecanismo fisiopatológico similar³³.

Es así que de igual manera a lo reportado alrededor del mundo, nuestro estudio nos ha permitido comprobar que existe relación entre la actividad de la enfermedad y la disminución de la masa ósea, de manera que estableciendo las medidas de prevención y tratamiento se logre revertir esta situación.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

VI. CONCLUSIÓN

La actividad de la artritis reumatoide medida por el DAS28 presenta asociación estadística altamente significativa con la presencia de osteoporosis, representando un factor de riesgo.

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Firestein G. Etiología y patogenia de la artritis reumatoide. En: Kelley Tratado de Reumatología. Madrid: Elsevier España, 7ª Edición. 2006; II: 1006 – 1052.
2. Belzunegui J, Figueroa M. Artritis Reumatoide: Manifestaciones Clínicas. Medicine (Barcelona) 2005; 9: 1815 – 21.
3. Grassi W, De Angellis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol 1998; 27: S18 – S24.
4. Matin J, Munro R, Campbell M, Reid D. Effects of disease and corticosteroids on appendical bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. Br J Rheumatol 1997; 36: 43 – 9.
5. Kelly C, Bartholomew P, Lapworth A, Basu A, Hamilton J, Heycock C. Peripheral bone density in patients with rheumatoid arthritis and factors wich influence it. Eur J Intern Med 2002; 13: 423 – 7.
6. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Cross-sectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2002; 21: 150 – 158.
7. Gough A, Lilley J, Eyre S, Holder R, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344: 23 – 7.
8. Deodhar A, Brabyn J, Jones P, Davis M, Woolf A. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 1204 – 10.
9. Laan R, Buijs W, Verbeek A. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. Ann Rheum Dis 1993; 52: 21 – 6.

10. Als O, Gotfredsen A, Ris B, Crisatiansen C. Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? *An Rheum Dis* 1985; 44: 406 – 11.
11. Strand D, Simons L. Low dose glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S186 – 90.
12. Lane N, Le Boff M. Enfermedades Metabólicas Óseas. En: Kelley Tratado de Reumatología. Madrid: Elsevier España, 7ª Edición. 2006; II: 1487 – 1507.
13. Cogger H, Heikkinen J, Laitinen K, Kotaniemi a. Dual-energy X-ray absorptiometry in normal women: a cross sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporos Int* 1992; 2: 135 – 40.
14. Lodder M, Haugeberg G, Lems W, Uhlig T, Orstavik R, Kostense P, et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: The Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) Collaborative Study. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 209 – 215.
15. Forsblad H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellström D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 617 – 623.
16. Lodder M, de Jong Z, Kostense P, Molenaar E, Staal K, Voskuyl A, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1576 – 80.
17. Dolan A, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology* 2002; 41: 1047 – 51.
18. Mishell D. Tratado de Ginecología. España, Harcourt Brace. 3ra edición, 1999:1159-1197.

19. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman Y, Breedveld F, Allaart C, Vries-Bouwstra J, et al. Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1508-1512.
20. Millar P, McClung M, Macovei L, Stakkestad J, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315 – 1322.
21. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int* 2007; 18: 1319 – 28.
22. Mazziotti G, Giustina A., Canalis E. and Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Clinical and Therapeutic Aspects. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51/8:1404 – 1412.
23. Mazziotti G, Angeli A., Bilezikian JP, Canalis E. and Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2006; 17: 144 – 9.
24. Exebio C. Estadística aplicada a la investigación científica en ciencias de la salud. Trujillo; 2001:52 – 58.
25. Vidal L, Pareja A. Definición de la osteoporosis y aspectos clínicos. Bases y Principios de la Densitometría Clínica. CEDOR. 2005, Lima-Perú.
26. Kanis J, Melton L, Christiansen C. The diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137 – 1141.
27. Makinem H, Hannonen P, Mottonen T, Korpela M, Sokka T, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1987 – 91.
28. Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118: 3S – 7S.

29. Riegelman R, Hirsch R. Como estudiar un estudio y probar una prueba. OPS, Publicación Científica N° 531, 1992.
30. Freitas T, Stein A, castro J, Bréenlo J. Rheumatoid arthritis: Evidence for bone loss in premenopausal women. J Rheumatol 2005; 32: 1020 – 5.
31. Hämäläinen H, Kaarela K, Kröger H, Kauppi M, Hakala M et al. Changes in bone mineral density in premenopausal women with rheumatoid arthritis during a two-year follow-up. Joint Bone Spine 2007; 74: 482 – 7.
32. Sivas F, Barca N, Önder M. The relation between joint erosion and generalizad osteoporosis and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2006; 896 – 899.
33. Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafström I. Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. J Rheumatol 2003; 30: 2590 – 6.

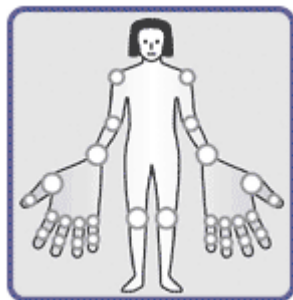
OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

ANEXOS

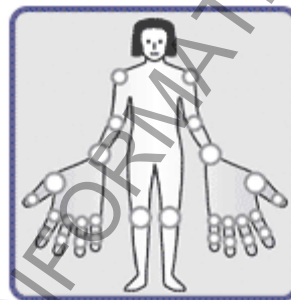
OFICINA DE SISTEMAS E INFORMÁTICA

ANEXO 01 SCORE DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

28 Articulaciones contadas



Articulaciones Dolorosas



Articulaciones Inflamadas

- 1.- Número de articulaciones dolorosas
- 2.- Número de articulaciones tumefactas
- 3.- Velocidad de sedimentación (después de 1 hora en mm.)
- 4.- Escala visual análoga (EVA)

Fórmula DAS 28: $0.56\sqrt{1} + 0.28\sqrt{2} + 0.7(\ln VSG) + 0.014x(EVA) =$ _____

Evaluación DAS

≤ 3.2	Inactivo
$> 3.2 \leq 5.1$	Moderado
> 5.1	Muy activo

Evaluación DAS del paciente: _____

ANEXO 02

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. **Historia Clínica N°:** _____ **Fecha:** _____

2. **Características generales de los Pacientes**

Edad: _____

Fecha última Mestruación: _____

3. **Datos Clínicos:**

Duración de la enfermedad: _____

4. **Datos de Laboratorio**

VSG: _____ Proteína C Reactiva: _____

5. **Resultados de DMO:**

Antebrazo: _____

Cadera: _____

Columna: _____

6. **Puntaje DAS:** _____

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

ANEXO 03

Información al paciente acerca del Trabajo de Investigación: “ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN MUJERES MAYORES DE 18 AÑOS Y PREMENOPÁUSICAS.”

Yo Alejandro Eduardo Ruiz Caballero, Residente de Reumatología del segundo año del Hospital Regional Docente de Trujillo, le informo que Ud. esta participando en este estudio donde solo se realizará una evaluación clínica y una evaluación de Densitometría Ósea, lo cual no afectará su salud física, ni tendrá efectos colaterales. Este estudio permitirá conocer si la Artritis reumatoide le esta causando disminución de la densidad mineral ósea (osteoporosis) y recibir un mejor tratamiento de su enfermedad.

Dejo constancia de esto a Ud. antes de aceptar su participación en el presente estudio.

Alejandro Eduardo Ruiz Caballero
Residente 2º Año Reumatología
CMP. 41832

ANEXO 04

Autorización para participar en el estudio: “ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN MUJERES MAYORES DE 18 AÑOS Y PREMENOPÁUSICAS.”

Yo,....., con DNI, con pleno conocimiento acerca del tipo de investigación y habiendo leído la hoja de información que se me ha entregado acerca de los objetivos, métodos y beneficios del presente estudio, así como posteriormente ser informado de los resultados y de la posibilidad de abstenerse de participar en el procedimiento; he recibido suficiente información sobre el estudio y he hablado con el **Médico Alejandro Ruiz Caballero**. Además comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en mis cuidados médicos, presto libremente mi conformidad para participar en el presente trabajo.

Trujillo,..... de de 2007.

Firma del paciente o apoderado

ANEXO 04 EVALUACION DE LA TESIS

El Jurado deberá:

- a. Consignar las observaciones y objeciones pertinentes relacionados a los siguientes items
- b. Anotar el calificativo final
- c. Firmar los tres miembros del jurado

TESIS:.....
.....
.....

1. DE LAS GENERALIDADES :

El Título:.....
.....
Tipo de Investigación:.....
.....

2. DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN :

Antecedentes:.....
Justificación:.....
Problema:.....
.....
Objetivos:.....
Hipótesis:.....
Diseño de Contrastación:.....
Tamaño Muestral:.....
Análisis Estadístico:.....

3. RESULTADOS:.....

4. DISCUSIÓN:

.....

5. CONCLUSIONES:

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....

.....

7. RESUMEN:.....

.....

8. RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN:

.....

9. ORIGINALIDAD:

10. SUSTENTACION

10.1 Formalidad:

.....

10.2 Exposición:

.....

10.3 Conocimiento

del

Tema:

.....

CALIFICACIÓN:

(Promedio de las 03 notas del Jurado)

--

JURADO:

Nombre

**Código
Docente**

Firma

Presidente:

Dr.

.....

.....

Grado Académico:

Secretario:

Dr.

.....

.....

Grado Académico:

Miembro:

Dr.

.....

.....

Grado Académico:

ANEXO 05 RESPUESTAS DE TESIS A OBSERVACIONES DEL JURADO

El Tesis deberá responder en forma concreta a las observaciones del jurado a manuscrito en el espacio correspondiente:

- a. Fundamentando su discrepancia
- b. Si está de acuerdo con la observación también registrarla.
- c. Firmar

TESIS:.....
.....
.....

1. DE LAS GENERALIDADES:

El Título:.....
.....

Tipo de Investigación:.....
.....

2. DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN:

Antecedentes:.....

Justificación:.....

Problema:.....
.....

Objetivos:.....

Hipótesis:.....

Diseño de Contrastación:.....

Tamaño Muestral:.....

Análisis Estadístico:.....

- 3. RESULTADOS:.....
- 4. DISCUSIÓN:
-
- 5. CONCLUSIONES:
- 6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:.....
-
- 7. RESUMEN:.....
-
- 8. RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN:
.....
- 9. ORIGINALIDAD:
- 10. SUSTENTACION
 - 10.4 Formalidad:
 - 10.5 Exposición:
 - 10.6 Conocimiento del Tema:

Nombre:

Firma:

OFICINA DE SISTEMAS E INFORMATICA

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN**

CONSTANCIA DE ASESORÍA

El que suscribe Dr. **MOISÉS BARRANTES CABRERA**, Profesor principal del Departamento Académico de Medicina, de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Certifica:

Haber asesorado y revisado el informe final de la Tesis titulada:

“ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN MUJERES MAYORES DE 18 AÑOS Y PREMENOPÁUSICAS”, para optar el título de **ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA** del Médico Residente del Tercer año **Alejandro Eduardo Ruiz Caballero**, perteneciente al Programa de Segunda Especialización de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Trujillo, 12 de Marzo del 2008

Dr. Moises Barrantes Cabrera

Asesor

Cód. UNT 1353

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN**

CONSTANCIA DE ASESORÍA

El que suscribe Dr. **JORGE ESPINOZA CASTILLO**, Profesor del Departamento Académico de Medicina, de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Certifica:

Haber asesorado y revisado el informe final de la Tesis titulada:

“ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA COMO FACTOR ASOCIADO A OSTEOPOROSIS EN MUJERES MAYORES DE 18 AÑOS Y PREMENOPÁUSICAS”, para optar el título de **ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA** del Médico Residente del Tercer año **Alejandro Eduardo Ruiz Caballero**, perteneciente al Programa de Segunda Especialización de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional De Trujillo.

Trujillo, 12 de Marzo del 2008

Dr. Jorge Espinoza Castillo

Co asesor

Cód UNT 5205