

FRACTURA VERTEBRAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA: FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS

Víctor Flores¹, María Mimbela¹, Katuska Zuñiga¹, Roberto Huamanchumo¹, Elizabeth Aliaga², Pablo Rengifo³, José Proaño¹, Alfredo Berrocal¹, José Luis Aguilar¹.

¹ Servicio de Inmuno-Reumatología, Dpto. Medicina, Hospital Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. Perú.

² Instituto de Gerontología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. Perú.

³ Dpto. Radiología, Hospital Cayetano Heredia, Lima. Perú

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de fracturas vertebrales (FV) y factores de riesgo asociados en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR), atendidos en el Hospital Cayetano Heredia.

Método: Estudio descriptivo, transversal, realizado a través de encuestas aplicadas a todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron a la consulta ambulatoria de Reumatología del Hospital Cayetano Heredia, entre diciembre 2016 y enero del 2017. En las fichas de recolección de datos, se registraron los datos personales, comorbilidades, historia de fármacos recibidos, funcionalidad, historia de dolor, resultados de estudios radiológicos y así mismo se realizó la toma de densitometría ósea a cada uno de los pacientes. El análisis de las radiografías dorso lumbares fue realizada por un radiólogo calificado independiente, basándose en la clasificación de Genant. Se excluyeron pacientes menores de 18 años y a los que no desearon participar en el estudio. Los datos fueron analizados con el programa STATA 14 y se determinaron frecuencias y porcentajes así como medias y medianas según el tipo de variable. Para establecer medidas de asociación se utilizó el T de Student para las variables cuantitativas, y el Chi cuadrado para variables categóricas.

Resultados: Se evaluaron 101 pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo a los Criterios ACR del 2010. La edad promedio fue 55,6 (\pm 12.3) años. El 89.1% fueron mujeres. El tiempo de enfermedad (AR) promedio fue 10,4 (\pm 9.8) años. El 47% tuvo diagnóstico de Osteoporosis (OP) por densitometría ósea (DXA). El 38.6% tuvieron al menos una fractura vertebral en la radiografía dorsal y/o lumbar, el 60.5 % a nivel dorsal y el 28.9% a nivel lumbar, de los cuales el 64.1% fueron de grado I, 23.1% grado II y 12.8% grado III. De los pacientes con fractura vertebral, 82% no presentaban historia de dolor dorso lumbar previo. También se observó que la proporción de fractura vertebral tiene una tendencia a incrementar a mayor dosis de prednisona, pero no logró diferencia estadísticamente significativa. Los principales factores de riesgo asociados a fractura vertebral encontrados en el estudio, fueron; la edad (61 ± 10.1 vs 52.2 ± 12.4 $p < 0.005$), sexo femenino (38.9% vs 36.4% $p = 0.026$), diagnóstico previo de osteoporosis (14.9% vs 7.9%, $p = 0.003$). Además en el estudio se encontró que el 48% de pacientes que consumían inhibidores de la bomba de protones (IBP), presentaron fractura vertebral ($p < 0.032$). Se encontró como factor de protección asociado la Actividad física (13.9% vs 39.6%, $p = 0.005$).

Conclusión: La frecuencia de fractura vertebral en los pacientes con AR fue alta (38.6%) y los factores de riesgo asociados fueron edad, sexo femenino, diagnóstico previo de OP. El consumo de IBP también se relacionó al incremento de riesgo. La actividad física disminuye el riesgo de desarrollo de fracturas vertebrales.

SUMMARY

Objective: To determine the frequency of vertebral fractures (VF) and associated risk factors in patients with rheumatoid arthritis (RA), attended at the Hospital Cayetano Heredia.

Method: Descriptive, transversal study, conducted through surveys applied to all patients diagnosed with rheumatoid arthritis who attended the ambulatory consultation of Rheumatology Hospital Cayetano Heredia, between December 2016 and January 2017. In the data collection sheets, personal data, comorbidities, history of drugs received, functionality, history of pain, radiological studies results were recorded, and Bone Densitometry was taken to each of the Patients. Analysis of lumbar back X-rays was performed by an independent qualified radiologist based on the Genant classification. Patients under the age of 18 and those who did not wish to participate in the study were excluded. The data were analyzed with the program STATA 14 and were determined frequencies and percentages as well as median and mean according to the type of variable. To establish association measures T-test was used for quantitative variables, and Chi squared for categorical variables

Results: 101 Patients with RA diagnosis were evaluated according to the ACR criteria of 2010. The average age was 55.6 (± 12.3) years. 89.1% were women. The average disease time (AR) was 10.4 (± 9.8) years. 47% had diagnosis of osteoporosis (OP) by Bone Densitometry (DXA). 38.6% had at least one vertebral fracture in the dorsal and/or lumbar X-ray, 60.5% at the dorsal level and 28.9% at the lumbar level, of which 64.1% were grade I, 23.1% grade II and 12.8% grade III. In case of patients with vertebral fracture, 82% had no history of previous lumbar back pain. It was also observed that the proportion of vertebral fracture has a tendency to increase to a higher dose of prednisone, but it did not achieve statistically significant difference. The main risk factors associated with vertebral fracture found in the study were; Age (61 ± 10.1 vs 52.2 ± 12.4 $p < 0.005$), female sex (38.9% vs 36.4% $P = 0.026$), pre-diagnosis of osteoporosis (14.9% vs 7.9%, $p = 0.003$). In addition, the study found that 48% of patients who consumed proton pump inhibitors (IBP) showed vertebral fracture ($P < 0.032$). Physical activity was found as an associated protection factor (13.9% vs. 39.6%, $p = 0.005$).

Conclusion: The frequency of vertebral fracture in woman patients with AR was high (38.6%) and the associated risk factors were age, female sex, OP pre-diagnosis. IBP consumption also related to increased risk. Physical activity decreases the risk of developing vertebral fractures.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide, Fractura Vertebral, Osteoporosis

Key words: Rheumatoid arthritis, Vertebral fracture, osteoporosis

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica sistémica que afecta aproximadamente al 1-2% de la población ⁽¹⁾. Los pacientes con AR tienen más riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas^(1,2).

Estudios clínicos han mostrado que la incidencia de fractura osteoporótica entre los pacientes con AR, es 1.9 veces más alto respecto a los que no tienen AR ⁽¹⁾. Este mayor riesgo de fractura se explica por las características inflamatorias de la AR, debido a la expresión elevada de citoquinas pro inflamatorias, así como secundaria a la inmovilidad resultante del dolor muscular inducido por la AR; la debilidad e hinchazón pueden aumentar el riesgo de caída. Además de las características comunes de pacientes con AR, que incrementan el riesgo de fractura, incluyendo edad avanzada, sexo femenino, consumo de medicamentos, dentro de estos mayormente corticoides e inhibidores de la bomba de protones, disminución de la actividad física, la deficiencia de vitamina D, o padecer enfermedades concomitantes como diabetes o hipertiroidismo, entre otras, que aumentan su riesgo de fractura.^(3,4,5)

El antecedente de una fractura vertebral, sintomática o no, implica un riesgo de al menos cuatro veces superior de fracturas subsecuentes. Sin embargo, solo una cuarta parte de las fracturas vertebrales osteoporóticas son sintomáticas.^(6,7)

La aproximación por imagen estándar para estudiar la fractura vertebral es la radiografía dorso-lumbar de la columna. Se suele requerir una pérdida de altura superior al 20% del cuerpo vertebral para establecer el diagnóstico. En el presente estudio utilizaremos la clasificación de Genant para definir el grado de las fracturas vertebrales.⁽⁷⁾

Como una de las más comunes comorbilidades en AR, la presencia de fractura por fragilidad osteoporótica puede afectar las estrategias de tratamiento ⁽⁶⁾ y como resultado una disminución en la calidad de vida, discapacidad, hospitalización, y acortamiento de la esperanza de vida. El carácter silente de esta enfermedad en la mayoría de los casos, hace necesaria la temprana detección de los factores de riesgo.

La AR es una patología con gran impacto en la funcionalidad del paciente, lo cual puede tener repercusiones no sólo en el ámbito personal sino familiar y macrosocial; se asocia además a otras comorbilidades y a fractura vertebral. A nivel Nacional no hay estudios que cuantifiquen esta asociación, por ello, este estudio busca determinar la frecuencia de fracturas vertebrales en pacientes con AR que acuden a la consulta externa de reumatología del Hospital Cayetano Heredia y determinar además los factores asociados, con el fin de identificar en forma precoz y oportuna a los pacientes que se encuentren en riesgo, para ofrecerles las terapias de prevención de fracturas y tratamiento temprano de osteoporosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, elaborado en la consulta externa de Reumatología del Hospital Cayetano Heredia, entre diciembre 2016 y enero del 2017. Realizado a través de encuestas aplicadas a pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios de clasificación ACR 2010. Además de la realización de Radiografías de columna dorso lumbar (frontal y lateral) y densitometría ósea a cada uno. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, que contaran con la ficha de recolección de datos completa y haber aceptado voluntariamente participar en el estudio y firmado el consentimiento informado, aprobado por el comité de ética institucional con código 06-017. Los datos fueron analizados con el programa STATA 14 y se determinaron frecuencias y porcentajes, así como medias y medianas según el tipo de variable. Para establecer medidas de asociación se utilizó el T de Student para las variables cuantitativas, y el Chi cuadrado para variables categóricas.

PROCEDIMIENTO

En las fichas de recolección de datos, se registraron los datos demográficos (edad, sexo, grado de instrucción), comorbilidades, historia de fármacos, incluyendo anticonvulsivantes, tiempo de consumo de IBP y dosis de prednisona, historia de dolor dorso lumbar. tiempo de diagnóstico de la AR, diagnóstico previo de OP, pérdida objetiva de la talla, (por medio de talla previa referida por paciente y comparación con la actual), funcionalidad, capacidad de realizar actividad física mediante el uso de HAQ.

Las radiografías fueron tomadas en posición lateral izquierda en un equipo digital. Todos los estudios radiográficos fueron analizados por un médico radiólogo independiente. La evaluación de Fractura vertebral fue según la clasificación de Genant. La Densitometría ósea se realizó de columna y cadera, en una sola institución independiente con un equipo HOLOGIC, modelo Discovery. Evaluada por un médico reumatólogo densitometrista.

RESULTADOS

Se atendieron 112 pacientes con diagnóstico de AR, en la consulta externa durante el período diciembre 2016 y enero 2017. De los cuales 11 no contaron con la ficha de recolección de datos completa por lo cual fueron excluidos del estudio. Teniendo una población total de 101 pacientes

Variables Demográficas		%
Sexo		
- Femenino	90	89.1
- Masculino	11	10.9
Edad (media \pm SD)	55.7 (\pm 12.3)	
Edad de menopausia (media \pm SD)	46.8 (\pm 5.7)	
Grado de instrucción		
- Secundaria	63	62.3
- Superior	10	9.9

Tabla 1. Características Demográficas de los pacientes con Artritis Reumatoide (n=101)

El 89.1% (90) fueron mujeres y el 10.9% (11) varones. La edad promedio fue 55,67 (\pm 12.3) años. La edad media de menopausia fue 46.7 (\pm 5.7). El grado de instrucción del 55.4% fue secundaria completa o inferior. El 16.8% presentaban grado técnico o superior universitario

El tiempo de enfermedad de AR promedio fue 10.4 (\pm 9.8). El 85.1% de los pacientes usaban prednisona. La dosis de prednisona promedio consumida fue 6.27 (\pm 2.6). La proporción de pacientes que usaban prednisona entre 5 y 15mg y presentaron FV fue de 38.8%.. La proporción de pacientes que usaban prednisona >15mg y presentaron FV fue de 42.1%. Se puede observar que la proporción de FV incrementa a mayor dosis de prednisona, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Sólo 22.7% de los pacientes tenían diagnóstico previo de OP, sin embargo durante el estudio se diagnosticó de OP al 47% de los pacientes.

Tabla 2. Características Clínicas de los pacientes con Artritis Reumatoide (n=101)

Variables clínicas	N	%
Tiempo de Enfermedad de AR	10.4 (\pm 9.8)	
Diagnostico Previo de OP	23	22.7
Diagnostico reciente de Osteoporosis	43	42.5
Diagnostico reciente de Osteopenia	46	45.5
Medicación		
-Uso de Corticoides	86	85.1
-Uso de IBP > 1 año	54	53.5
-Uso de hormona tiroidea	2	1.6
-Anticonvulsivantes	0	
-Corticoterapia		
Dosis mínima	5	
Dosis máxima	15	
Dosis Media	6.25	
Comorbilidades		
Diabetes	7	
Hipertiroidismo	4	
Hipotiroidismo	6	

La frecuencia de FV en los pacientes con AR, fue de 38.6%. La localización más frecuente, fue la dorsal en un 61.5%%, lumbar en 28.2%% y 10% de presentación dorsal y lumbar. El 77% fueron de grado I, 10% grado II y 13% grado III. De los pacientes con FV, 82% no presentaban historia de dolor dorso lumbar previo.

Figura 1. Frecuencia de Fractura Vertebral, según Localización

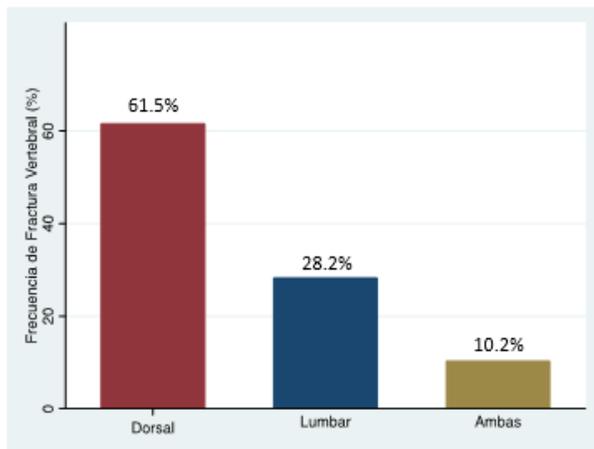


Figura 2. Frecuencia de Fractura Vertebral, según el Grado

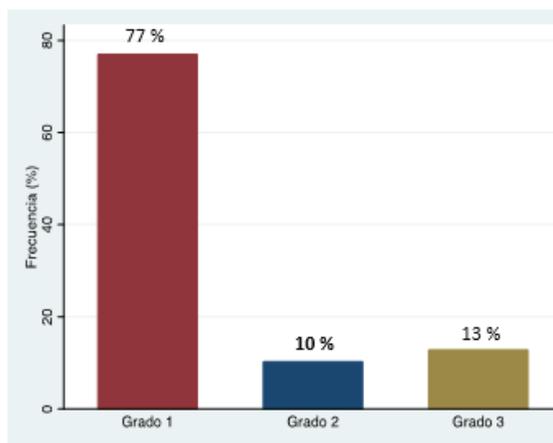


Figura 3. Frecuencia de Dolor Dorsolumbar, según presencia de Fractura Vertebral

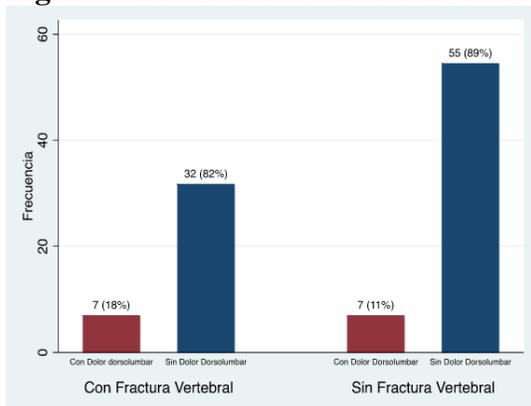


Figura 4. Frecuencia de Fractura Vertebral según presencia de Osteopenia u Osteoporosis

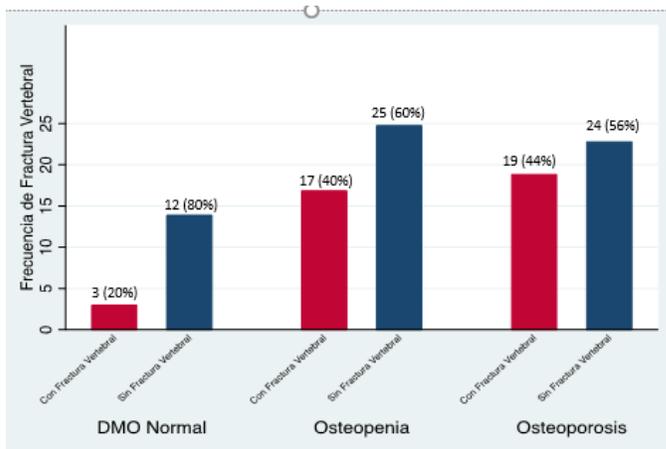
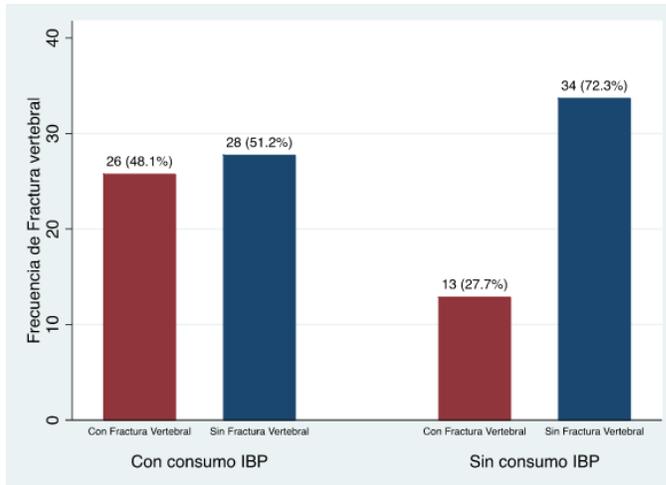


Tabla 3. Factores Asociados con Fractura Vertebral en Pacientes con Artritis Reumatoide

Características clínicas	Con Fractura vertebral		Sin Fractura Vertebral		P
	N=39	%	N=62	%	
Edad	61.1 (±1.6)		52.3 (±1.6)		< 0.005
Edad de menopausia	45.8 (±7.4)		47.6 (±3.8)		0.2
Sexo femenino	55	61.1	35	38.8	0.02
Tiempo enfermedad AR	11.2 (±9.4)		8.7 (±7.8)		0.07
Diagnóstico previo de OP	15	14.9	8	7.9	0.003
Perdida Objetiva Talla (cm)	5.17 (±3.7)		2.24 (±1.9)		<0.005
Consumo de IBP > 1 año	26	48.14	13	27.6	0.032
Uso de prednisona	34	87.2	52	83.8	0.2
Realizar actividad Física	14	13.9	40	39.6	0.005
Actividades cotidianas					
- Sin limitación	12	11.9	30	29.7	0.03
- Alguna limitación	24	23.8	32	31.7	
- Gran limitación	3	2.9	0	0	

La edad media fue mayor en los pacientes que presentaron colapso que los que no tuvieron colapso vertebral ($p < 0.0053$). De las pacientes del sexo femenino, el 38.8% presentaron FV con una $p = 0,02$ (respecto a los varones). El tiempo de enfermedad media de AR en quienes presentaron fractura fue 12.1 (± 10.5). La presentación de FV fue mayor en los pacientes que tenían diagnóstico previo de OP siendo esta 14.9% (15) frente a 7.9% (8) que no la presentaron con una $p < 0.003$. La pérdida objetiva de la talla en los pacientes que presentaron FV fue 5.1 (± 3.7) cm, frente a los 2.24 (± 1.9) que no tenían FV con un valor $p < 0.005$.

Tabla 3. Frecuencia de Fractura Vertebral según inhibidores de la Bomba de Protones



El uso de los IBP por más de un año en los pacientes con FV fue de 48.1% frente a los 27.7% de los que no presentaron, obteniéndose una significancia estadística con una p 0.032.

El 87.2% de los pacientes que tuvieron FV, usaban corticoides, mientras que el 83.8% de los que no se fracturaron también usaban corticoides ($p=0.2$).

La realización de actividad física como estilo de vida saludable, fue mayor en los pacientes sin fractura vertebral con un porcentaje de 39.6% (40) frente al 13.9% (14) que no realizaron actividad física y presentaron colapso vertebral obteniéndose una $p=0.005$, estableciéndose la actividad física como factor protector.

La diabetes y enfermedad tiroidea no tuvo asociación estadística con la presencia de FV).

DISCUSIÓN

Los pacientes con AR están predispuestos a la fractura osteoporótica. La fractura vertebral constituye la complicación clínica más frecuente de la osteoporosis y, sin embargo, a menudo pasa inadvertida. ⁽⁸⁾

La frecuencia de fractura vertebral fue mayor en mujeres 38.9% vs 36.4% en varones ($p=0.026$), encontrándose una mayor frecuencia de FV que la reportada en un tamizaje radiológico en mujeres latinoamericanas de 50 años o mayores sin AR, que encontró una prevalencia global de fracturas del 11.1%. ⁽⁹⁾ Datos similares se encontraron en estudios previos en pacientes con AR; en un análisis de subgrupos sugirieron un mayor riesgo de fracturas por fragilidad en pacientes femeninas (31.03 vs. 23.75) ⁽¹⁰⁾, semejándose también a datos en un estudio asiático sobre incidencia y factores de riesgo de fracturas en pacientes de sexo femenino con artritis reumatoide quienes encontraron que las pacientes con AR tenían un riesgo 2,2 veces mayor de fracturas en comparación con la población general ^(11,12), lo cual puede deberse a que los varones tienen mayor masa ósea máxima y mayor tamaño óseo que las mujeres, lo que a su vez puede conferir una ventaja protectora contra las fracturas en los años más jóvenes.

La edad promedio de los pacientes con fractura vertebral fue 61 años (± 1.6) significativamente mayor que en los pacientes que no presentaron fracturas, lo cual se puede explicar porque a mayor edad disminuye tanto la cantidad como la calidad de masa ósea.⁽¹³⁾ En este estudio tuvimos 11 varones con AR, 3 de los cuales, tuvieron fractura vertebral, este bajo número de pacientes, limita la interpretación de nuestros datos en varones.

Los pacientes con AR presentan una disminución importante de la densidad mineral ósea^(14, 15,16), en nuestra población se encontró que el 47% presentaba osteoporosis, y el 14.9% de los pacientes que presentaron fractura vertebral tenían un diagnóstico previo de OP, frente al 7.9% que no lo presentaron.

Una consecuencia de la fractura vertebral es la pérdida de altura. Los pacientes con fracturas vertebrales a menudo aprecian que su talla disminuye, a veces hasta 15-20 cm. Una disminución de altura, de hasta 4 cm, se ha relacionado a un fenómeno habitual con la edad, debido a la involución de los discos intervertebrales y a cambios posturales. Los pacientes con fractura vertebral presentaron una mayor disminución de talla, 5.1 (± 3.7) cm. frente a 2. Cm de los pacientes que no la presentaron. Lo cual se puede explicar por el desarrollo de colapsos vertebrales.⁽⁷⁾

Un estudio británico reportó que en un tiempo de enfermedad mayor de 10 años triplicaba el riesgo de fracturas vertebrales, en nuestro estudio hallamos que el tiempo de enfermedad promedio de AR de los pacientes que presentaron FV fue de 12.1 años (± 10.5), lo cual se correlaciona con dichos hallazgos.^(17,18)

De acuerdo con un estudio recientemente publicado, el uso GC > 6 meses, a una dosis diaria > 5 mg aumentó significativamente el riesgo de fractura en la AR en pacientes sin antecedentes de osteoporosis. En otra publicación se encontró que inclusive una dosis de >2.5 mg diaria estaba relacionada a fractura vertebral. En nuestro estudio, la dosis de usada de prednisona media fue 6.27 mg (± 2.6), lo cual concuerda con lo mencionado anteriormente.^(19,20,21)

En nuestro estudio se encontró que el 48% de pacientes que consumían IBP, presentaron, fractura vertebral ($p < 0.032$), esto se puede explicar debido a que el uso crónico de IBP inhibe la absorción intestinal del calcio dietario. Hallazgos similares indican varios estudios epidemiológicos que asocian la aparición de fracturas óseas y el uso de IBP una publicación presento un riesgo de 56% para fracturas vertebrales, fundamentalmente en tratamientos prolongados y a dosis elevadas.^(22,23,24)

El 82% de los pacientes con fractura vertebral, no presentaban historia de dolor dorso lumbar previo. Según publicaciones anteriores, una cuarta parte de las fracturas vertebrales osteoporóticas son sintomáticas. En un estudio reciente⁽⁷⁾, se comprobó que sólo el 23% de las fracturas detectables radiológicamente se asociaban a episodios de dolor agudo y que la expresividad clínica variaba con la gravedad de la deformidad vertebral. En nuestro estudio el mayor porcentaje de fracturas vertebrales fue de grado leve.

En el estudio latinoamericano(LAVOS), la actividad física tuvo un riesgo 27% menor de tener una fractura vertebral; ⁽⁹⁾. otros estudios coinciden en que los atletas tienen 25% más elevada la DMO que las personas simplemente activas, y que, estas últimas tienen 30% más elevadas DMO que las personas sedentarias. El incremento de la actividad física ejerce un efecto protector contra las fracturas de modo independiente de la DMO. ^(25,26). En nuestro estudio, el 39.6% de los pacientes que realizaron actividad física, no presentaron fractura, lo cual puede ser un factor protector ($p=0.005$).

Estamos ante un problema epidemiológico importante y creciente, que requiere una actuación tanto para la detección de la deformidad vertebral, así como del rol asistencial, identificando factores de riesgo asociados a estas. No debemos olvidar que su detección es importante para prevención de nuevas fracturas, ya que la existencia de una FV es uno de los factores de riesgo más significativos para sufrir otras FV y puede además disminuir la supervivencia de dichos pacientes.

CONCLUSIONES

La frecuencia de fractura vertebral encontrada en mujeres fue 38.6% , lo cual es mayor a lo reportado en la literatura.

Los datos demostraron que la edad, sexo femenino, diagnóstico previo de osteoporosis, pérdida objetiva de la talla y consumo de inhibidores de bomba de protones son factores de riesgo para presentar fracturas vertebrales en nuestra población estudiada

BIBLIOGRAFÍA

1. A-Li Xue. Et al. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine*. 2017. 96:36, Pag. 1-9.
2. S. Jin & E. Hsieh. Et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2018. 29(6):1263-1275
3. Matthew B. Mullen. Et al. Evaluating and mitigating fracture risk in established rheumatoid. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015. 1-14.
4. Yang Feng. Et al. Fractures and rheumatoid arthritis: frequency and clinical assessment of associated risk factors in Chinese patients. *Biomedical Research*. 2014 28 (1): 152-156.
5. Kim S. Et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2010. 12:R154.75–282.
6. Kim D, Cho SK. Et al . Incidence and risk factors of fractures in patients with rheumatoid arthritis: an Asian prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2016. 36:1205–14.
7. Heinlen L. Et al. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017. 28:2801–2812
8. Lee SG. Et al. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017. 15:289–96

9. P. Clark. Et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporosis international*. 2009. 20(2):275-82
10. KazKaz H, Johnson D, Kerry S. Et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004. 43:1267–71.
11. Amin S. Et al. Are young women and men with rheumatoid arthritis at risk for fragility fractures? A populationbased study. *J Rheumatol*. 2004. 40:1669–76.
12. Wright NC, Lisse JR. Et al. Arthritis increases the risk for fractures—results from the Women’s Health Initiative. *J Rheumatol*. 2011. 38:1680–8.
13. Beijing Da, XueXueBao. Et al. Factores de riesgo de cambios en la densidad mineral ósea en pacientes con artritis reumatoide y evaluación del riesgo de fractura. 2015. 47 (5): 781-6.
14. Annia Daisy Hernández Martín, Et al. Utilidad de la medición de la densidad mineral ósea en pacientes reumáticos. *Revista Cubana de Reumatología*. Volumen XVI, 2014. 2: 104-114.
15. Gamze KILIC. Et al. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2016. 19: 405–411.
16. Aziza MounachAbdellah. Et al. Osteoporosis and Vertebral Fractures, Does Rheumatoid Cachexia Predispose Patients with Rheumatoid Arthritis?. *The Journal of Rheumatology*. 2015. 42(9):1556-62.
17. Chen B, Cheng G. Et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016. 95:e5262 3.
18. Briot K. Et al. Inflammatory diseases and bone fragility. *Osteoporosis Int*. 2017. 28: 3301–3314
19. Yoon-Kyoung Sung Dam Kim. Et al. Patients with Rheumatoid Arthritis Glucocorticoids Are Associated with An Increased Risk for Vertebral Fracture. *The Journal of Rheumatology*. 2018. Vol.45, issue 7.
20. Laan RF. Et al.. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol*. 2018. 285(6):785-95.
21. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporosis. Int*. 2012. 23:581–7.
22. Talley NJ. Et al. Risks of proton pump inhibitors: what every doctor soul know. *Med J Aus*. 2009. 190: 109-10.
23. Vestergaard, Et al. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. 2006. 79: 76-83.
24. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int*. 2009. 84: 13-9.
25. *International Journal of Medicine and Science of Physical Activity and Sport*. 2010. vol. 10, núm. 40.
26. Andersonn, Et al. The important role of physical activity in skeletal development: how exercise may counter low calcium intake. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000. 71, 1384-1386.