

Investigación original

Factores asociados con fracturas vertebrales asintomáticas en pacientes con artritis reumatoide en un servicio de reumatología de Bogotá (Colombia)

Alexis Javier Atuesta Rodríguez^{a,*}, Federico Rondón Herrera^a, Enrique Calvo Páramo^b, Orfa Yaneth Motta Quimbaya^a y Yazmín Adriana Caicedo Gélvez^c

^a Unidad de Reumatología, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Imágenes Diagnósticas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c División de Investigaciones, Maestría en Epidemiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2020

Aceptado el 18 de mayo de 2021

On-line el 7 de septiembre de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Fracturas vertebrales
Osteoporosis
Factores de riesgo

R E S U M E N

Introducción: En los pacientes con artritis reumatoide (AR) las fracturas vertebrales osteoporóticas (FVO) son de etiología multifactorial. El principal mecanismo es espontáneo y por ende la mayoría son asintomáticas. La presencia de FVO impacta en la calidad de vida de los pacientes y, en consecuencia, en la morbilidad y la mortalidad, por lo tanto, se debería evaluar de forma sistemática en esta población, más aún cuando se han reportado factores asociados.

Objetivos: Los objetivos principales fueron identificar las características clínicas de osteoporosis y de mal pronóstico en AR, que podrían estar asociadas con el desarrollo de fracturas vertebrales osteoporóticas identificadas en la radiografía lateral de tórax en pacientes asintomáticos con AR, y los objetivos secundarios fueron presentar la frecuencia, la localización y la severidad de las fracturas, como también la correlación inter e intraobservador al analizar las radiografías.

Metodología: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de AR, con radiografía lateral de tórax e indicación disímil a síntomas en columna. La media de edad fue de 58 años (RIC 21-88). Tres investigadores evaluaron 151 imágenes, de manera secuencial y estandarizada, utilizando los métodos *Algorithm-Base Qualitative approach* (ABQ) y de Genant. Se identificaron variables asociadas con la presencia de osteoporosis y de pobre pronóstico en AR. Posteriormente, se hizo un análisis multivariado orientado a encontrar asociación con la presencia de FVO en esta población.

Resultados: Se encontraron 39 fracturas en 32/151 pacientes, en cinco de ellos se encontraron múltiples fracturas. La prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas fue de 21,2%. La distribución de fracturas fue principalmente a nivel de T5, T8 y T9, con predominio de aquellas grado 1 de Genant (46%). En el análisis multivariado, la edad, la duración de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javijar2006@gmail.com (A.J. Atuesta Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.05.017>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

AR (principalmente mayor a 10 años), el factor reumatoideo, los anticuerpos antipéptidos citrulinados, el *Disease Activity Score-28* (DAS28), el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), el tabaquismo y estar en tratamiento para osteoporosis presentaron una asociación estadísticamente significativa. La correlación interobservador para los métodos ABQ y Genant presentó un índice kappa de 0,9 y 0,92, respectivamente.

Conclusión: En pacientes con AR existe una asociación significativa con el desarrollo de FVO, con independencia de la presencia de osteoporosis. Además, esta investigación sugiere que la presencia de algunas características clínicas y paraclínicas podría estar asociada con la prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas. La edad, la duración de la artritis, los marcadores de mal pronóstico de la AR en cuanto a serología como funcionalidad, así como estar en tratamiento para osteoporosis tuvieron significancia estadística de asociación. Esto debería guiar una detección oportuna de las fracturas, más allá de los síntomas, con el respectivo tratamiento dirigido a esta población y así evitar complicaciones funcionales y una disminución en la calidad de vida.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Factors associated with asymptomatic vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis in a rheumatology service in Bogotá (Colombia)

A B S T R A C T

Keywords:

Arthritis rheumatoid
Spinal fractures
Osteoporosis
Risk factors

Introduction: In patients with rheumatoid arthritis (RA), osteoporotic vertebral fractures (VOF) are of multifactorial aetiology. The main mechanism is spontaneous and therefore most are asymptomatic. The presence of VF has an impact on the quality of life of patients, and consequently on morbidity and mortality, therefore it should be systematically evaluated in this population, especially when associated factors have been reported.

Objectives: The main objective of this study was to identify clinical characteristics for osteoporosis and poor prognosis in rheumatoid arthritis that could be associated with the development of osteoporotic vertebral fractures identified in the lateral chest X-ray of asymptomatic patients with RA. The secondary objectives were to present the frequency, location, and severity of the fractures, as well as the inter and intra-observer correlation, when analysing the radiographs.

Methodology: Patients with a diagnosis of RA were included, with a lateral chest X-ray and indication dissimilar to spinal symptoms. The mean age was 58 years (IQR 21-88). Three researchers evaluated 151 images in a sequenced and standardized manner using the Algorithm-Base Qualitative approach (ABQ) and Genant methods. Variables associated with the presence of osteoporosis and poor prognosis in RA were identified. Subsequently, a multivariate analysis was carried out to find an association with the presence of VF in this population.

Results: We found 39 fractures in 32/151 patients. Identifying multiple fractures in 5 of them. The prevalence of osteoporotic vertebral fractures was 21.2%. The distribution of fractures was mainly at the level of T5, T8 and T9, with a predominance of Genant grade 1 in 46%. In the multivariate analysis, age, duration of RA (mainly greater than 10 years), rheumatoid factor, anti-citrullinated peptide antibodies, DAS28, HAQ, presence of antinuclear antibodies (ANA), smoking and being under treatment for osteoporosis showed a statistically significant association. The interobserver correlation for the ABQ and Genant methods presented a kappa index of .9 and .92, respectively.

Conclusion: In patients with RA there is a significant association with the development of VF, independent of the presence of osteoporosis. Furthermore, this research suggests that the presence of some clinical and paraclinical characteristics could be associated with the prevalence of osteoporotic vertebral fractures. Age, duration of arthritis, poor prognostic markers for RA in terms of serology and functionality, as well as being in treatment for osteoporosis had statistical significance of association. This should guide the timely detection of fractures, independent of symptoms, with the respective targeted treatment in this population and thus avoid functional complications and a decrease in quality of life.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y progresiva. Su espectro clínico va más allá del compromiso articular, siendo las manifestaciones sistémicas extraarticulares un porcentaje no despreciable de la enfermedad, con el consecuente impacto en morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{1,2}.

Se ha documentado un aumento en el riesgo de osteoporosis (OP), y por ende de fracturas por fragilidad como son las fracturas vertebrales osteoporóticas (FVO), desde dos hasta seis veces, y para fractura de cadera dos veces, en pacientes con AR, al margen de factores de riesgo propios para OP^{3,4}. Sumado a esto, tener una FVO previa puede llegar a aumentar hasta cuatro o cinco veces el riesgo de una nueva fractura, con independencia de la densidad mineral ósea⁵.

Es de anotar que las FVO son de etiología multifactorial, desde aquellas con relación a la osteoporosis, pasando por factores de mal pronóstico de la AR, hasta complicaciones asociadas a la terapia, como lo son los corticoesteroides^{6,7}. El principal mecanismo de fractura vertebral es espontáneo y por ende son asintomáticas hasta en el 70% de los casos. Estudios en población general han encontrado una prevalencia de 11,18% de FVO⁸. Cuando se evalúan pacientes con AR, esta prevalencia puede llegar a ser del 20 al 30%, clínicamente o como hallazgo en pacientes asintomáticos^{9,10}.

El método más conocido para evaluación de FVO es el de Genant¹¹. No obstante, es necesario un cambio significativo en la morfología vertebral, limitando los resultados en casos sutiles, sumado a que no se cuenta con herramientas para diferenciar variantes anatómicas de verdaderas fracturas, lo que lleva al sobrediagnóstico o al subdiagnóstico. Esta dificultad ha mejorado con el uso del método *Algorithm-Base Qualitative Approach* (ABQ), que se basa fundamentalmente en la evaluación de la placa terminal, junto con la ausencia de elementos de confusión tales como factores técnicos, anatómicos, criterios de fractura traumática, enfermedad metabólica o tumoral, lo cual facilita la detección de lesiones leves y evita el error diagnóstico^{8,12}.

La presencia de FVO impacta en la calidad de vida de los pacientes, lo que se expresa en la funcionalidad y la mortalidad, entre otros aspectos, la mortalidad a cinco años es 20% mayor en caso de cursar con una FVO^{13,14}. Es de suma importancia, por consiguiente, poder identificar y tratar estas fracturas, dado que se puede prevenir una nueva hasta en un 60% de los casos¹⁴⁻¹⁶. Adicionalmente, los costos derivados de su manejo, tanto directos como indirectos, son enormes, por lo cual se debería evaluar la presencia de fracturas vertebrales osteoporóticas en esta población, de manera sistemática, sobre todo cuando se identifican variables de riesgo o de mal pronóstico para el desarrollo de estas¹⁷, debido a que algunos de estos factores, como la actividad de la AR, hábitos como el tabaquismo y otras comorbilidades se pueden modificar y, de esta manera, es posible disminuir del riesgo^{18,19}.

El principal objetivo de este estudio fue identificar características clínicas para osteoporosis y de mal pronóstico en AR que podrían estar asociadas con el desarrollo de fracturas vertebrales osteoporóticas, detectadas en la radiografía lateral de tórax de pacientes asintomáticos con AR. Los objetivos

secundarios fueron presentar la frecuencia, la localización y la severidad de las fracturas, así como la correlación inter e intraobservador al hacer el análisis de las radiografías.

Materiales y métodos

Diseño, población y muestra

Se realizó un estudio transversal de prevalencia analítica en pacientes con AR en un servicio de reumatología entre junio del 2015 y julio del 2019. El tamaño muestral fue por conveniencia: se reclutaron todos los pacientes que cumplieron los criterios del estudio en el periodo de tiempo descrito. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, sin distinción de sexo, con diagnóstico de AR por criterios ACR 1987 o ACR/EULAR 2010, a quienes se les hizo una radiografía lateral de tórax por motivo distinto a dolor de espalda, posteriormente al inicio de los síntomas de AR. Se excluyeron pacientes con antecedente de fractura vertebral osteoporótica conocida antes de la evaluación de la imagen, enfermedad metabólica ósea, neoplasia activa, litiasis renal, así como aquellos con antecedente de trauma o cirugía de columna antes del inicio del estudio.

Protocolo del estudio

Los datos para las diferentes variables objeto de evaluación, tanto clínicas como paraclínicas, se tomaron de los registros clínicos de los pacientes, y todos los datos se obtuvieron en el 100% de los pacientes. Se incluyeron variables demográficas como edad, sexo, índice de masa corporal, condición de fumador y alcoholismo, como también características clínicas y paraclínicas con relación a la AR, tales como factor reumatoideo, anticuerpos antipéptidos citrulinados, duración de la AR, compromiso extraarticular, valores de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular. La actividad de la AR se cuantificó por valores del *Disease Activity Score-28* (DAS28), del *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) y de la evaluación funcional mediante el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). Como variables asociadas a la osteoporosis en la población general, se consideraron la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, la hepatopatía, el uso de glucocorticoides en el último año y, definitivamente, los resultados de los puntajes Z y T en densitometría ósea, de acuerdo con las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para osteopenia y osteoporosis. La copia de las imágenes se hizo durante la consulta con los pacientes, las radiografías ya han sido tomadas a cada paciente como parte de la atención de rutina.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución en la que se realizó el trabajo y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Evaluación de las fracturas

La búsqueda de FVO la llevaron a cabo tres investigadores: un radiólogo experto en imágenes y dos residentes, previamente

Tabla 1 – Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con AR incluidos en el análisis. Se presentan los hallazgos en la población total y se hace una comparación con análisis estadístico entre los subgrupos con presencia o ausencia de FVO

Característica	Total: n = 151	FVO: n = 32	no FVO: n = 119	Valor P
Edad, media (DE) años	58 (12,8)	64 (11,2)	57 (12,9)	0,009
< 50 años n (%)	39 (25,8)	4 (12,5)	35 (29,4)	0,06
51-70 años n (%)	85 (52,3)	16 (50)	69 (57,9)	0,23
> 70 años n (%)	27 (17,9)	17 (53,1)	10 (8,4)	0,02
Femenino, n (%)	123 (81)	26 (81)	97 (81,5)	0,98
IMC, media (DE) kg/m ²	25,2 (4,1)	19,3 (12,2)	25,0 (3,72)	0,18
< 25 kg/m ² n (%)	78 (52)	17 (53,1)	61 (51,2)	0,85
25-30 kg/m ² n (%)	57 (37,7)	9 (28,1)	48 (40,3)	0,38
> 30 kg/m ² n (%)	16 (10,7)	6 (18,7)	10 (8,40)	0,19
Tabaquismo, n (%)	53 (35,1)	16 (50)	37 (31,1)	0,04
Alcoholismo, n (%)	25 (16,5)	8 (25)	17 (14,3)	0,14
Diabetes mellitus, n (%)	31 (20,5)	12 (37,5)	19 (15,9)	0,007
Enfermedad renal, n (%)	37 (24,5)	12 (37,5)	25 (21)	0,06
Hepatopatía, n (%)	23 (15,2)	7 (21,8)	16 (13,4)	0,23
Duración de la AR, años (DE)	13,6(11)	19,25 (12,2)	12,1(10,2)	0,002
Menor 10 años n (%)	62 (41)	5 (15,6)	57 (47,9)	0,01
Mayor 10 años n (%)	89 (59)	27(84,4)	62 (52,1)	0,002
Erosiones radiografía n (%)	84 (55,6)	27 (84,4)	57 (47,9)	0,002
Factor reumatoideo UI (DE)	164 (242)	334 (420)	118 (136)	0,002
Menor 30 UI/mL n (%)	29 (19,2)	1 (3,1)	28 (23,5)	0,03
30 a 100 UI/mL n (%)	55 (36,4)	7 (21,8)	48 (40,3)	0,1
Mayor 30 UI/mL n (%)	67 (44,4)	24 (75)	43 (36,1)	0,001
Anticuerpos antiCCP, UI (DE)	197 (242)	366 (306)	151 (200)	< 0,001
Anticuerpos antinucleares, n (%)	79 (52,32)	24 (75)	55 (46,2)	0,003
CDAI, media (DE)	19,4 (11,2)	22,6 (11,4)	18,6 (11,1)	0,0496
DAS28, media (DE)	4,28 (1,15)	4,91 (0,98)	4,12 (1,14)	0,001
VSG, media (DE) mm/h	28,39 (17,7)	29,5 (16,2)	28,1 (18,1)	0,96
PCR, media (DE) mg/L	15,35 (17,9)	19,6 (19,2)	14,1 (17,4)	0,05
HAQ, media (DE)	0,7 (0,63)	1,18 (0,63)	0,57 (0,57)	< 0,001
Dosis-año esteroide, g (DE)	1,64 (0,96)	2,04 (1,1)	1,53 (0,9)	0,01
Terapia osteoporosis n (%)	48 (31,7)	18 (56,2)	30 (25,2)	0,008
Niveles de vitamina D, ng/mL (DE)	22,15 (7,48)	21,4 (7,2)	22,3 (7,5)	0,53
Puntaje T en DMO, media (DE)	1,78 (1,3)	2,6 (1,2)	1,6 (1,2)	0,01
Puntaje Z en DMO, media (DE)	1,2 (1,28)	1,6 (1,15)	1,0 (1,3)	0,06

Valor psignificativo < 0,05. T-test para variables continuas y X^2 para categóricas.

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; CCP: péptidos cíclicos citrulinados; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; HAQ: Health Assessment Questionnaire; DAS28: Disease Activity Score-28.

En negrita se resalta las variables con significancia estadística entre los grupos.

a lo cual se hizo un taller con 10 radiografías para unificar criterios de evaluación. Cada evaluador hizo las lecturas de forma individual, sin conocer los resultados de los otros investigadores, ni tampoco de las demás variables del estudio. Se utilizó una pantalla kodak de 3 megapíxeles y por consenso de los investigadores se seleccionaron las proyecciones laterales con adecuada técnica para visualización, como mínimo de los cuerpos vertebrales de T5 a L1. Se hizo la búsqueda de las FVO mediante el método de Genant como ABQ. En caso de encontrarse fractura, esta se clasificó por grado, según el porcentaje de disminución de la altura del cuerpo vertebral en grado 1, 2 y 3, si hay un 20-25%, > 25, < 40% o > 40%, respectivamente. En caso de resultados diferentes en la lectura, se hizo un consenso entre los tres investigadores.

Procesamiento de datos y análisis estadístico

Los datos se tabularon en una plantilla de Microsoft Excel 2016. Las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas

se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión, la elección de estos estadísticos se orientó según la evaluación de la normalidad, de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk. Para el contraste de asociación o independencia entre la variable dependiente (FVO) y las demás variables cualitativas, se aplicó la prueba de X^2 , y en el caso de las variables cuantitativas la prueba t de Student. En cada caso se calculó el estimador (OR) odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El análisis multivariado se llevó a cabo por medio del método de regresión logística, mediante el cual se controlaron posibles variables de confusión y se obtuvieron OR ajustados con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los valores de $p < 0,05$, así como los IC 95% que no incluyeron la unidad, se consideraron asociaciones significativas. La correlación interobservadores para FVO se presenta mediante el coeficiente kappa. Los análisis estadísticos fueron procesados en el programa Stata[®] 15 (tabla 1).

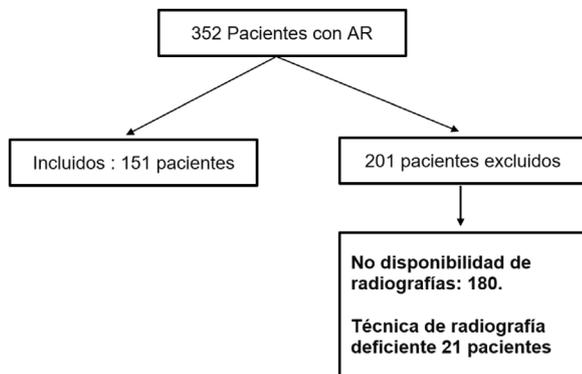


Figura 1 – Selección de pacientes.

Tabla 2 – Análisis de regresión múltiple para factores asociados con FVO en pacientes con AR

Variable	OR (IC 95%)	Valor P
Edad	1,14 (1,02-1,17)	0,04
Duración de AR	1,10 (1,04-1,15)	0,04
Factor reumatoideo	1,10 (1,07-1,14)	0,01
Anticuerpos anti CCP	1,02 (1,0036-1,029)	0,042
Anticuerpos antinucleares	1,42 (1,07 - 6,32)	0,031
DAS28	3,83 (1,36-10,76)	0,011
HAQ puntaje	2,58 (1,12 - 5,95)	0,026
Tabaquismo	1,22 (1,08 - 4,62)	0,049
Terapia osteoporosis	3,74 (1,3 - 10,69)	0,014

AR: artritis reumatoide; CCP: péptidos cíclicos citrulinados; DAS28: Disease Activity Score-28; HAQ: Health Assessment Questionnaire; OR: odds ratio.

Resultados

Características de los pacientes

En el periodo comprendido entre junio del 2015 y julio del 2019, a la consulta de reumatología asistieron 352 pacientes con diagnóstico de AR y radiografía de tórax PA y lateral. Luego de aplicar los criterios de selección, en el estudio se incluyeron 151 pacientes, en la figura 1 se presenta esta selección. El principal motivo de exclusión fue el no contar con un estudio radiográfico de adecuada calidad para la interpretación. La mayoría de los pacientes (121), correspondiente al 81%, eran mujeres. La mediana de edad del grupo total fue de 58 años y solo el 18% correspondió a pacientes mayores de 70 años. El promedio de duración de la AR fue 15 años, en tanto que el 88% de pacientes fue seropositivo. El 96% de los pacientes venía con terapia de antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos, con biológicos el 8% y con glucocorticoides el 82%. En la tabla 2 se presenta la distribución de variables de interés, tanto demográficas clínicas como paraclínicas en la población total, así como en el grupo con y sin fracturas.

Frecuencia, localización y severidad de las fracturas

Se identificaron 39 fracturas por los métodos de ABQ y Genant, en 32/151 (21,2%) pacientes con AR (fig. 1). Las mujeres representaron el 81% de los pacientes con FVO, mientras que la

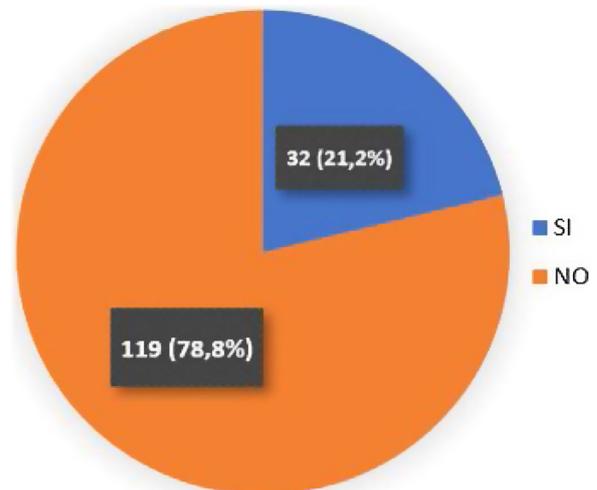


Figura 2 – Proporción de pacientes con FVO (fractura vertebral osteoporótica).

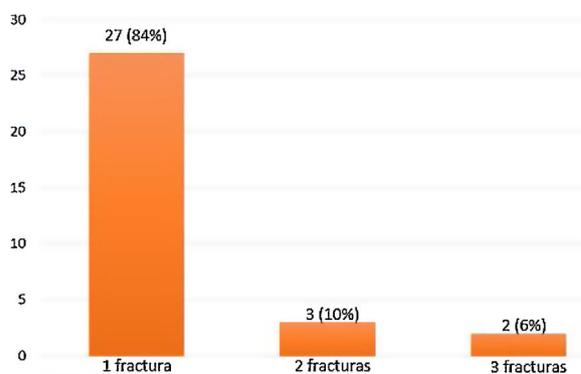


Figura 3 – Distribución de pacientes con FVO según el número de fracturas encontradas. Se identificó al menos una fractura en 21,2% de las imágenes analizadas.

media de edad en el grupo con fracturas fue de 64 años, siendo la población mayor a 70 años la más representativa en relación con el número de fracturas presentes, con respecto al total de pacientes de esta población (12/27; 44%). Hubo una mayor duración de la AR (19 años) en el grupo con FVO y en su mayoría (84%) presentaron solamente una fractura. Para dos y tres fracturas la distribución fue del 10% y el 6%, respectivamente (fig. 2). En un 46, 25 y 29% se identificó un grado de fractura 1, 2 y 3, respectivamente. Para tener en cuenta, los pacientes con mayor grado de severidad en las fracturas fueron aquellos con más de una de estas y de localización primordialmente a nivel de T8 y T5.

En la figura 3 se presenta la distribución de pacientes según el número de fracturas encontradas, mientras que en la figura 4 se presenta el número de fracturas según localización y severidad. Se debe resaltar que la presencia de osteoporosis fue mayor en el grupo con FVO (59 vs. 22%) con puntaje T promedio -2,6 en el grupo fracturas, vs. -1,6 en el grupo no fracturas. El 34% de los pacientes con FVO presentaba niveles en rango de osteopenia, comparado con el 40% de los pacientes sin fracturas.

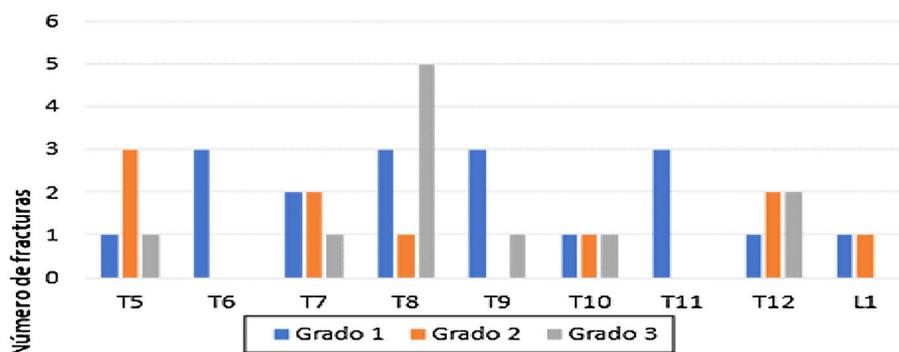


Figura 4 – Número de fracturas según su localización y severidad. En la imagen lateral de tórax se evaluaron las vértebras de T5 a L1. De la misma forma, se representa gráficamente el grado de las fracturas, según la escala Genant, de menor a mayor severidad, de 1 a 3, respectivamente, para cada vértebra evaluada.

Correlación inter e intraobservador en la evaluación de las fracturas

La correlación interobservador para los métodos ABQ y Genant presentó un índice kappa de 0,9 y 0,92, respectivamente. Al hacer la correlación intraobservador para el método ABQ, el resultado fue 0,89, y en el caso de Genant, 0,94.

Análisis univariado y multivariado: factores asociados con FVO

En la [tabla 2](#) se presenta el análisis multivariado ajustado a las demás variables estudiadas: se encontró asociación significativa con el desarrollo de FVO para edad, OR 1,14, $p = 0,04$, representado fundamentalmente por el subgrupo de pacientes mayores a 70 años, duración de la artritis, OR 1,1, $p = 0,04$, específicamente con evolución mayor a 10 años, valores de factor reumatoideo, OR 1,13, $p = 0,01$, con mayor asociación con títulos elevados, anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados, OR 1,02, $p = 0,042$, anticuerpos antinucleares, OR 1,42, $p = 0,03$; DAS28, OR 3,83, $p = 0,011$, con mayor asociación en pacientes con alta actividad, HAQ, OR 2,58, $p = 0,026$ y tabaquismo, OR 1,22, $p = 0,049$.

Para anotar, en el grupo con tratamiento para osteoporosis hubo una relación significativa, OR 3,74, $p = 0,014$, con la presencia de FVO, asimismo, en el análisis univariado el puntaje T se asoció con la presencia de fracturas, pero esta asociación se pierde en el multivariado. Al realizar el test de Hosmer-Lemeshow como prueba de bondad en la regresión logística, se encontró que el modelo se ajusta a la realidad (probabilidad $> X^2 = 0,59$).

Otras variables como sexo, índice de masa corporal, presencia de erosiones, hepatopatía, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, tratamiento con esteroides, alcoholismo, velocidad de sedimentación globular, niveles de vitamina D y dosis acumulada de esteroide año, no se encontraron asociadas en el análisis multivariado, mientras que en el análisis univariado, en el puntaje *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) y PCR se encontró asociación con el desenlace de interés, aunque se pierde al hacer el ajuste con las demás variables.

Discusión

Las FVO constituyen una causa importante de morbimortalidad. La AR presenta por sí misma un alto impacto en calidad de vida de los pacientes y lleva a un grado de discapacidad considerable. Sumado a lo anterior, múltiples factores asociados con osteoporosis, y otros identificados como mal pronóstico en relación con AR, tienen la capacidad de asociarse con FVO^{2,4}. En este estudio se encontró una frecuencia de fracturas vertebrales osteoporóticas del 21%, en concordancia con estudios descritos en otras latitudes, en los cuales fue alrededor de 16%^{6,7,9}. Se encontró una mayor frecuencia a lo encontrado en una serie de pacientes sin presencia de AR en nuestro medio, donde esta fue del 11%^{8,20}.

Adicionalmente, la presencia de osteoporosis estuvo alrededor del 32% de los pacientes, lo que coincide con los hallazgos de otros estudios, en los cuales esta condición estuvo presente entre el 13 y el 36%²¹. De acuerdo con esto último, en nuestro estudio se confirma que el hecho de presentar condiciones de alto impacto en relación con osteoporosis, sumado a la presencia de AR, es una variable de asociación independiente para fracturas¹³. En el estudio Tomorrow se encontró un OR de 1,72 para la presencia de AR y el desarrollo de FVO, con base en una mayor pérdida ósea con relación al estado inflamatorio crónico de la enfermedad^{7,22}, lo que puede explicar por qué en nuestra población se encontró una mayor proporción de pacientes con el desenlace de fractura, comparado con la población general^{8,14}.

Es de resaltar, de manera similar a lo reportado por otros estudios, que en nuestros pacientes la distribución de las fracturas estuvo en correlación con los segmentos de la columna que soportan mayor peso, principalmente T5, T8 y T12⁷. Lo anterior se suma a que hasta una quinta parte de los pacientes presentó más de una fractura, lo que configura un cuadro de mayor severidad de la enfermedad, sin embargo, el 50% fue grado 1, sin que esto implique no tener la consideración correspondiente en cuanto al tratamiento oportuno como prevención secundaria de FVO²³.

Al analizar la edad de presentación, los pacientes con FVO fueron de edad más avanzada, especialmente los mayores de 70 años, sumado a una mayor asociación si se presenta en pacientes de sexo femenino, al añadirse otra condición como

lo es el estado posmenopáusico, lo cual se refleja en valores de densidad mineral ósea más bajos^{24,25}. Esto coincide con lo que se ha discutido previamente, en cuanto a que la edad y el género femenino en pacientes con AR pueden presentar una asociación significativa con el número de fracturas, por ende, la evaluación sistemática de la columna debe ser más acuciosa en esta población, con miras a realizar una prevención secundaria más eficiente de las fracturas^{7,23,26}.

En el análisis multivariado, además de la edad, se encontró asociación con el desarrollo de FVO, la duración de la AR, el tabaquismo, el puntaje HAQ, el puntaje DAS28, los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados, el factor reumatoideo y la presencia de anticuerpos antinucleares. Con referencia a la duración de la AR, vale la pena discutir que la enfermedad es dinámica en el tiempo, si bien pueden presentarse casos severos tempranamente, si se consigue instaurar una terapia oportuna, ello puede detener el progreso y, por ende, en este contexto, el desarrollo de complicaciones como las fracturas vertebrales²². En nuestro estudio se confirma este hallazgo: a mayor tiempo de evolución, mayor es la asociación con el desarrollo de fracturas, específicamente en pacientes con más de 10 años de inicio de síntomas articulares, al margen de otras variables conocidas para FVO.

En cuanto a marcadores serológicos de mal pronóstico en AR, como son el factor reumatoideo, los anticuerpos péptidos cíclicos citrulinados (antiCCP) y los anticuerpos antinucleares, se identificó una asociación significativa con el desarrollo de FVO, en el mismo sentido de lo encontrado en otros estudios^{10,12}. En principio, en los pacientes con AR seronegativa, el tener esta condición se asoció como una variable de protección para el desarrollo de la fractura; sin embargo, estos hallazgos se deben confirmar en otros estudios.

Si bien el DAS28 y el CDAI, junto con la PCR y la velocidad de sedimentación globular, hacen parte de las estrategias para evaluar la actividad de la enfermedad, son variables dinámicas en el tiempo y pueden depender de múltiples factores, incluyendo estados infecciosos, estrés metabólico, entre otros, que pueden llevar a un subdiagnóstico o sobrediagnóstico de la actividad de la enfermedad. Lo ideal sería realizar un seguimiento en el tiempo para definir el comportamiento de la actividad y así definir una posible asociación con FVO. Esta es una de las limitaciones del estudio, puesto que no se tomaron mediciones seriadas de estas variables^{20,21}.

En pacientes con AR, gran parte de las medidas pronósticas y sobre todo de desenlaces en los estudios clínicos, corresponde al grado de pérdida de la funcionalidad del individuo^{21,22}. El HAQ es una herramienta multidisciplinaria que aborda gran parte de estas variables. En nuestro estudio se encontró que tener un puntaje de HAQ mayor se asoció significativamente con la presencia de fracturas vertebrales osteoporóticas, de mayor interés a valores mayores a 0,5. El desarrollo de una fractura puede aumentar significativamente los niveles de HAQ, siendo en este aspecto mayor la asociación con la presencia de posteriores fracturas.

Al evaluar variables con relación a la osteoporosis, en el análisis univariado se encontró que la dosis de esteroide en el último año, el tabaquismo, el tratamiento para la osteoporosis, ser diabético y niveles más bajos de T score presentaron una probable asociación con la presencia de fracturas, sin embargo, al análisis multivariado, solo el taba-

quismo y recibir tratamiento para osteoporosis se asociaron significativamente. Si bien el índice de masa corporal y la dosis acumulada de esteroides en el último año no mostraron significancia estadística de asociación, en nuestro estudio ello no se debe despreciar a la hora de evaluar la probabilidad de presentar una fractura asintomática⁴. Para futuros estudios, se deberían incluir las variables expuestas previamente e intentar detectar otros marcadores pronósticos que permitan saber qué paciente posiblemente va a desarrollar fractura.

Los dos métodos de evaluación de fracturas en revisiones previas han mostrado ser eficientes en conjunto para identificar aquellas fracturas asintomáticas^{1,3,8,20}. La recomendación es aplicar inicialmente ABQ, seguido por Genant. Esto con base en que este último método es menos preciso y sobrestima las fracturas, dado que no tiene en cuenta las variaciones anatómicas, como sí lo hace el ABQ.

Finalmente, en este estudio identificamos limitaciones como el bajo tamaño de muestra, por lo cual los resultados pierden precisión, con una alta probabilidad de cometer un error tipo II debido a que el número de eventos encontrados fue menor al necesario, comparado con el número de predictores incluidos en el análisis multivariado. Otra limitación consiste en el riesgo de sesgo de selección, que está relacionado con la utilización del 43% de la muestra susceptible de ser utilizada, dado que los pacientes a quienes no se les hizo el estudio radiológico y por lo tanto no fueron incluidos, pudieron aportar características adicionales. Este error sistemático no pudo ser subsanado, debido a que se trata de información observacional retrospectiva. De acuerdo con el tipo de estudio, se reportan estimadores que permiten establecer una asociación, no un efecto de causalidad para la presencia de fractura vertebral, pero sí generar hipótesis que sean el punto de partida de futuros estudios prospectivos en los que se pueda confirmar o refutar nuestros hallazgos, o bien objetivar otras variables como los biomarcadores, tanto de metabolismo óseo como de osteocalcina, los niveles de pentosidina en orina, entre otras, y otros paraclínicos de actividad de la AR como son la ecografía articular y la medición de biomarcadores a nivel articular.

Es importante destacar que, a lo largo de nuestro trabajo, se logró caracterizar mejor la población con AR, así como la presencia de fracturas vertebrales osteoporóticas asintomáticas, con el fin de llamar la atención entre el personal de salud involucrado en la atención de estos pacientes, y de esta forma realizar una búsqueda activa de aquellos con mayor potencial de presentar una FVO e iniciar un tratamiento oportuno con miras a disminuir las refracturas, condición que va a impactar significativamente en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes.

Conclusiones

Los pacientes con AR presentan una mayor prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas que la población general, con independencia si se tiene osteoporosis como condición de base. La localización de mayor asociación con FVO corresponde a aquellas vertebrales que soportan más peso, con la salvedad de que en un gran número de los pacientes, estas fracturas son asintomáticas, lo cual retrasa su identificación.

Este estudio sugiere que la presencia de algunas características clínicas y paraclínicas podría estar asociada con la prevalencia de fracturas vertebrales. La posibilidad de desarrollar una FVO aumenta si se acompaña de factores de mal pronóstico para AR, como la edad avanzada, la duración de la AR, el tabaquismo, la alta actividad de la enfermedad y la positividad de los anticuerpos, además de los ya conocidos para osteoporosis. De esta manera, la evaluación sistemática de los estudios radiográficos mediante los métodos ABQ y Genant permite identificar un mayor número de fracturas y así brindar un tratamiento más oportuno, lo que impacta en la calidad de vida, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

Si bien se identificó una alta probabilidad de cometer un error tipo II, sumado a un sesgo de selección, los resultados de esta investigación pueden ser la base de futuras exploraciones, en las cuales el seguimiento de los pacientes en el tiempo quizá permita identificar de manera más precisa aquellos con el mayor riesgo de desarrollar fracturas vertebrales osteoporóticas.

Financiación

Este trabajo contó con el apoyo económico de la Asociación Colombiana de Reumatología (Asoreuma), la recepción del proyecto tuvo lugar el 15 de diciembre del 2017.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aletaha D, Neogi T, Silman A, 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;62:2569–81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
- Dirven L, van den Broek M, van Groenendael JH, de Beus WM, Kerstens PJ, Huizinga TW, et al. Prevalence of vertebral fractures in a disease activity steered cohort of patients with early active rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:125, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-125>.
- González L, Vásquez GM, Molina JF. Epidemiología de la osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol.* 2009;16:61–75.
- Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Fernández Prada M, Silva-Fernández L, Abad Hernandez MA, et al., GHDP Study Group. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:300, <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-015-0733-9>.
- Fan YL, Peh WC. Radiology of osteoporosis: old and new findings. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20:235–45, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592371>.
- Ghazi M, Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Roux C. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2012;23:581–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-011-1584-3>.
- Hauser B, Riches P, Wilson J, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1759–66, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu162>.
- Vives A, Calvo-Paramo E, Gil D, Rodríguez N. Fracturas osteoporóticas vertebrales en la proyección lateral de tórax. *Rev Colomb Reumatol.* 2014;21:193–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2014.07.003>.
- El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L, Bezza A, Ghozlani I. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1303–10.
- Ishida O, Furuya T, Inoue E, Ochi K, Ikari K, Taniguchi A, et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: results from a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol.* 2015;25:373–8, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2015.1004276>.
- Genant H, Wu C, van Kuijk C, Nevitt M. Vertebral fractures assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8:1137–48, [10.1002/jbmr.5650080915](http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080915).
- Jiang G, Eastell R, Barrington NA, Ferrar L. Comparison of methods for the visual identification of prevalent fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2004;15:887–96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1626-1>.
- Vis M, Haavardsholm EA, Bøyesen P, Haugeberg G, Uhlig T, Hoff M, et al. High incidence of vertebral and non-vertebral fractures in the OSTRAL cohort study: a 5-year follow-up study in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2011;22:2413–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-010-1517-6>.
- Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: Results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ.* 2009;181:265–71, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081720>.
- Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: A prospective study Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159:1215–20, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.11.1215>.
- Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Rodriguez-Garcia M, Cannata-Andia JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2003;14:520–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-003-1405-4>.
- Hallberg I, Bachrach-Lindstrom M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health related quality of life after vertebral or hip fracture: A seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;10:135, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-10-135>.
- 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;15:721–39, <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>.
- Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253–99, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>.
- Kim N, Rowe BH, Raymond G, Jen H, Colman I, Jackson SA, et al. Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;297–300, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.182.2.1820297>.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis—results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43:52230, [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<5222::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<5222::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y).

22. Okano T, Koike T, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, et al. Risk factors for vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis – the Tomorrow Study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:398–404, <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2016.1213943>.
23. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2016. *Endocr Pract*. 2016;26Suppl1:1–42, <http://dx.doi.org/10.4158/EP161435.GL>.
24. Mui LW, Haramati LB, Halterman DD, Haramati N, Zelefsky NM, Hanerman D. Evaluation of vertebral fractures on lateral chest radiographs of inner city postmenopausal women. *Calcification Tissue Int*. 2003;73:550–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-003-0064-y>.
25. Mueller D, Isbary M, Boehm H, Bauer J, Rummeny E, Link T. Recognition of Osteoporosis-related vertebral fractures on chest radiographs in postmenopausal women [abstr]. En: In: *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting Program*. Oak Book; 2004. p. 305.
26. Mandujar S, Kim N, Colman I, Chahal AM, Raymond G, Jen H, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department Prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Int Med*. 2005;165:905–9, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.8.905>.