



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016

AUTORES:

**Freire García, David Andrés
Murillo Díaz, Nathalie Lucero**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Vásquez Cedeño, Diego

Guayaquil, Ecuador

25 de abril del 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Freire García David Andrés**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____
Vásquez Cedeño, Diego

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certifico que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Murilo Díaz Nathalie Lucero**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR (A)

f. _____
Vásquez Cedeño, Diego

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Freire García David Andrés

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016** previo a la obtención del título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017

EL AUTOR (A)

f. _____
Freire García, David Andrés



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Murillo Díaz Nathalie Murillo**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016** previo a la obtención del título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017

EL AUTOR (A)

f. _____
Murillo Díaz, Nathalie Lucero



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Freire García David Andrés**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017

EL AUTOR:

f. _____
Freire García, David Andrés



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Murillo Díaz Nathalie Lucero**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 25 del mes de abril del año 2017

LA AUTORA:

f. _____
Murillo Díaz, Nathalie Lucero



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
DIEGO VASQUEZ CEDEÑO
DOCENTE
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

f. _____
GUIDO GUILLERMO TUTIVEN JARAMILLO
DOCENTE
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

ÍNDICE

Tabla de contenido

1.1	RESUMEN (ABSTRACT)	IX
1.2	INTRODUCCIÓN	2
1.3	MARCO TEORICO	4
1.3.1	CAPITULO 1	4
1.3.2	CAPITULO 2	8
1.3.3	CAPITULO 3	11
1.4	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	14
1.5	MATERIALES Y MÉTODOS	15
1.6	RESULTADOS	17
1.7	DISCUSIÓN	19
1.8	CONCLUSIONES	21
1.9	REFERENCIAS	23
1.10	ANEXOS	25

1.1 RESUMEN (ABSTRACT)

INTRODUCCION: En la artritis reumatoide, la inflamación sistémica continua y la alteración de la función inmunológica participan en el desarrollo y aceleración de la evolución de comorbilidades como la osteoporosis caracterizada por baja densidad ósea y deterioro de microarquitectura del tejido óseo. **MATERIALES Y METODOS:** Se realizó un estudio tipo longitudinal, observacional, descriptivo y analítico todos los pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de reumatología y clínica autoinmunes del HETMC con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva y artritis reumatoide seronegativa en el período comprendido entre junio del 2014 y junio del 2016. **RESULTADOS:** 57 pacientes cumplían con los criterios de ingreso planteado; 86% fueron mujeres y el 14%, hombres. La mayoría de los pacientes en el estudio (77.19%), recibieron terapia tardía (posterior a los 6 meses del inicio de la AR). El metotrexate, tanto en monoterapia como politerapia, fue administrado al 78.94% de todos los pacientes. Al comparar la severidad de la osteoporosis de acuerdo al inicio de la terapia en los pacientes con AR se usó la prueba de hipótesis χ^2 con un índice de confiabilidad del 95% y 1 grado de libertad. El p-valor o significación asintótica calculada fue de 0.039, siendo menor que el 0.05 establecido como índice de confiabilidad para el estudio. **CONCLUSIONES:** Es posible concluir con la prueba del χ^2 , que la terapia tardía en el manejo de los pacientes con AR produce una desmineralización ósea más severa que la de los pacientes que reciben un tratamiento temprano.

PALABRAS CLAVES: Osteoporosis, Artritis reumatoide, Densidad mineral ósea

INTRODUCTION: In rheumatoid arthritis, continuous systemic inflammation and impaired immune function are involved in the development and acceleration of the development of comorbidities such as osteoporosis characterized by low bone density and deterioration of microarchitecture of bone tissue. **MATERIALS AND METHODS:** A longitudinal, observational, descriptive and analytical study was carried out on all patients seen at the outpatient rheumatology and autoimmune outpatient clinic of HETMC with a diagnosis of seropositive rheumatoid arthritis and seronegative rheumatoid arthritis in the period between June 2014 and June 2016. **RESULTS:** 57 patients met the criteria for admission; 86% were women and 14% were men. The majority of patients in the study (77.19%) received late therapy (6 months after the onset of RA). Methotrexate, both in monotherapy and polytherapy, was administered to 78.94% of all patients. When comparing the severity of osteoporosis according to the initiation of therapy in patients with RA, the Chi2 hypothesis test was used with a reliability index of 95% and 1 degree of freedom. The calculated p-value was 0.039, being lower than the 0.05 established as reliability index for the study. **CONCLUSIONS:** It is possible to conclude with the chi2 test that late therapy in the management of patients with RA produces a more severe bone demineralization than patients receiving an early treatment.

KEYWORDS: Osteoporosis, Rheumatoid arthritis, Bone Mineral Density

1.2 INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica inflamatoria caracterizada por inflamación y destrucción de las articulaciones. Hay evidencia que la inflamación sistémica continua y la alteración de la función inmunológica participan en el desarrollo y aceleración de la evolución de las comorbilidades, que incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, neoplasias malignas, enfermedad neuropsiquiátrica y osteoporosis. (1, 2, 3)

La osteoporosis es una complicación extrarticular frecuente de la AR, que se define por baja densidad ósea y deterioro de microarquitectura del tejido óseo, predisponiendo a los pacientes a fracturas por fragilidad. La aparición de la OP en estos pacientes se cree relacionada a varios mecanismos como la resorción ósea por inflamación sistémica y local, la disminución de la formación ósea, la actividad física limitada por las articulaciones inflamadas, y el uso prolongado de corticoides. Se incluyen otros factores de riesgo como edad avanzada, bajo índice de masa corporal y género femenino. (1, 4, 5, 6, 7)

De acuerdo a la Fundación Internacional de Osteoporosis, se estima que más de 200 millones de personas en todo el mundo sufren de esta enfermedad. Aproximadamente el 30% de todas las mujeres postmenopáusicas tienen osteoporosis en los Estados Unidos y en Europa. Al menos el 40% de estas mujeres y 15-30% de hombres sostendrá una o más fracturas por fragilidad en su tiempo de vida restante. (1, 4, 5, 7, 8)

La artritis reumatoide es conocida por tener una elevada morbilidad y está asociada con una carga económica sustancial para los pacientes, sus familiares y la sociedad. Representa costos considerables a nivel sanitario por atención médica y farmacoterapéutica y a nivel socioeconómico por discapacidad laboral relacionados con la complejidad de una enfermedad como la AR que se asocia con una mayor prevalencia de varias comorbilidades. (2, 9, 10, 11)

Se han realizado varios estudios clínicos que confirman un aumento significativo del riesgo de fracturas en pacientes con AR en comparación con personas sanas de la misma edad. Por ejemplo, en una evaluación realizada en un grupo de 191 mujeres

post-menopáusicas con AR y un grupo control de 713 post-menopáusicas sanas (ambos grupos conformados por personas entre los 45 y 65 años de edad), se evaluó por radiografías el número de fracturas por compresión. Encontrando que en el grupo de pacientes AR, estas eran dos veces más frecuentes que en el grupo de control. Se ha demostrado que las fracturas por fragilidad asociada con la osteoporosis conducen a un aumento del dolor y la discapacidad, una disminución de la calidad de vida y una mayor mortalidad. (1, 2, 12)

Considerando que la AR afecta al 1% de la población global, y la OP es dos veces más prevalente en ellos, se vuelve de suma importancia retrasar la aparición de OP en los pacientes con AR. Brindar un tratamiento adecuado a los pacientes con AR podría significativamente alargar los años de vida de los pacientes libre de comorbilidades discapacitantes, disminuyendo los gastos de salud pública que se darían por atender pacientes discapacitados además de alargar sus años productivos para la sociedad. (1, 4, 13, 14, 16)

1.3 MARCO TEORICO

1.3.1 CAPITULO 1

LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL DESARROLLO DE OSTEOPOROSIS

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria del tejido conectivo mediada por el sistema inmune caracterizada por inflamación y destrucción de las articulaciones. La AR puede resultar en deformaciones locales de las articulaciones como erosiones óseas y estrechamiento del espacio articular, y a veces pérdida generalizada del hueso. Se estima que la prevalencia de AR es de aproximadamente 0,5 al 1% en la población mundial. La etiología de la AR involucra factores genéticos, exposiciones ambientales y efectos estocásticos. (1, 2, 4, 7, 17)

En el transcurso de esta enfermedad, adicionalmente, se afectan a otros sistemas y aparatos del organismo ya sea directa o indirectamente. Es muy común que se desarrollen comorbilidades como amiloidosis secundaria, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. (1, 2, 17)

La osteoporosis (OP) es una complicación muy frecuente de la AR, especialmente porque las manifestaciones extra-articulares de la AR son más severas y tempranas mientras más se retrasa el inicio del tratamiento. La osteoporosis ocurre frecuentemente en el curso de la AR requiriendo atención particular durante el tratamiento del paciente. La frecuencia de presentación de la osteoporosis en la AR es de 50%, siendo el doble que en la población general. La positividad del factor reumatoide se asocia con un mal pronóstico de la AR y la baja densidad ósea se encuentra más frecuentemente en los pacientes con AR que son seropositivos que en los que son seronegativos. (1, 2, 5, 6)

Se caracteriza por la disminución de la densidad mineral ósea. No solo se reduce la densidad ósea, también aparecen cambios estructurales por lo que el hueso se vuelve más frágil. Lo que se asocia con aumento significativo del riesgo de fractura que frecuentemente involucran la columna vertebral, caderas y muñecas. (2, 3, 4)

La osteoporosis no es diagnosticada hasta manifestarse al momento de la primera fractura. Se estima que aproximadamente el 50 % de las mujeres y el 20% de los hombres sufrirán una fractura debida a osteoporosis principalmente de cuello del fémur. Estas fracturas por osteoporosis tienen asociación con elevación de la

mortalidad. Aproximadamente el 20 – 30% de los pacientes fallece como resultado de inmovilización prolongada y complicaciones post-quirúrgicas en los 6 meses posteriores al incidente. La fractura del cuello femoral es la causa del 50% de las muertes en estas personas. Fracturas de la columna vertebral ocupan el segundo lugar con el 28% de muertes. (2, 4)

La frecuencia de presencia de osteoporosis en pacientes con AR oscila entre 12,3 y 38,9% en la columna lumbar y de 6,3 a 36,3% en la cadera. Hay un aumento de al menos dos veces en el riesgo de fractura vertebral en los pacientes con AR y un riesgo mayor, de hasta seis veces, ha sido reportado en pacientes con enfermedad de larga duración. (12)

La evolución de la osteoporosis, a más de estar estrechamente conectado con la actividad de la afección subyacente, se relaciona con otros factores de riesgo como por ejemplo edad, IMC <18, menopausia precoz (<45 años), fracturas por traumatismo de bajo impacto, insuficiencia renal, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, deficiencia de vitamina D, alto recambio óseo, bajo consumo o absorción deficiente de calcio y baja concentración sérica de calcio. También, la inflamación activa y uso de glucocorticoides, duración de la enfermedad, malabsorción y deficiencia de hormonas sexuales son reconocidos como factores de riesgo. Según un reporte de la organización Women Health Initiative (WHI), el estilo de vida general, la edad, la actividad física desempeñan un papel importante en el riesgo de fractura, pero el factor de riesgo primario para la fractura es la baja DMO. (1, 2)

En pacientes con RA, se ha demostrado que el estado crónico inflamatorio incrementa la resorción ósea producto de la actividad de los osteoclastos y enlentece la formación ósea (osteoblastos). Se ha demostrado que existe un papel importante de las citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que regulan las interacciones mutuas entre las células del sistema inmune y las células del tejido óseo: osteoclastos, osteoblastos y osteocitos. Por consiguiente, este desequilibrio de la homeostasis ósea puede conducir cambios en la remodelación ósea y a una baja densidad mineral ósea y avanzar a osteoporosis. (4, 7)

Los osteoclastos se originan del linaje monocito-macrófago bajo la modulación de citosinas como factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y activador del receptor del ligando del factor nuclear kB (RANKL). El M-CSF modula la proliferación, diferenciación y fusión de precursores de osteoclastos y la resorción ósea en etapas posteriores de diferenciación. RANKL es un mediador clave en la diferenciación, fusión y activación de los osteoclastos. La conexión de RANKL con el RANK estimula la osteoclastogénesis. Fisiológicamente, RANKL es sintetizado por osteoblastos y células estromales. En condiciones inflamatorias, bajo presencia de citocinas (TNF- α , IL-1), también puede ser sintetizado por células T, fibroblastos, sinoviocitos, monocitos / macrófagos y células B activadas. (7)

Por otro lado, la vía Wnt / B-catenina participa en la regulación de los osteoblastos. Afecta a la proliferación, maduración, función y apoptosis de estas células. La presencia de inhibidores naturales de la proteína Wnt / B-catenina como Dickkopf-1 (Dkk-1) y esclerostina resulta en la inhibición de la formación ósea. (7)

La destrucción ósea está controlada por la compleja interacción entre tres moléculas esenciales para la biología ósea: RANKL, RANK y osteoprotegerina (OPG). La conexión de RANKL con su receptor RANK induce el proceso de formación de osteoclastos e inhibe la apoptosis de osteoclastos. Los ratones con un gen RANKL alterado muestran osteopetrosis severa y carecen completamente de osteoclastos. Los efectos catabólicos de RANKL son inhibidos por OPG, impidiendo así la activación de su receptor RANK. Durante la remodelación fisiológica del hueso, la relación de RANKL - OPG es equilibrada. El RANKL sérico más alto y una menor relación OPG / RANKL se encontraron en pacientes con AR comparados con sujetos control. (7)

La osteoporosis periarticular, densidad ósea reducida dentro de las articulaciones, es la primera y más común lesión radiológica. Se asocia con erosión ósea y estrechamiento del espacio articular, y deformidad con subluxación y dislocación. Actualmente, se dice que los mecanismos que causan osteoporosis periarticular y secundaria son al menos en parte los mismos. (2, 7)

El desarrollo de la osteoporosis en pacientes con AR conduce a mayor disminución de la calidad de vida y aumento en los costos de tratamiento y rehabilitación. En

estos pacientes, la frecuencia de fracturas del cuello femoral y fracturas por compresión vertebral se duplica en comparación con personas sanas de la misma edad. El riesgo de fracturas está asociado con el tiempo de presentación de AR, asimismo con otros factores como bajo índice de masa corporal, movimiento restringido, terapia con corticoides y sarcopenia. (2)

1.3.2 CAPITULO 2

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE OP EN AR

Se ha documentado bien que los pacientes con AR tienen una DMO más baja en muchos sitios esqueléticos en comparación con varias poblaciones de control. Entre los métodos diagnósticos actuales, una prueba de densitometría ósea (DXA) de columna lumbar o cuello femoral es el *gold standard* en el diagnóstico de OP. El resultado se expresa como una desviación estándar de la densidad mineral ósea máxima (DMO), llamada *T-score*. La desviación estándar del valor medio de la DMO para una edad dada se llama *Z-score*. Según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), el *T-score* se utiliza en el caso de hombres de 50 años o más y mujeres postmenopáusicas. Entonces, la puntuación *Z* se utiliza en el caso de los hombres menores de 50 años de edad y las mujeres que aún no llegan a la menopausia. La prueba DXA mide sólo la DMO, que suele ser una limitación muy seria. Los resultados de la prueba no incluyen la estructura ósea, que es igualmente importante durante la evaluación de la resistencia ósea a una fractura. (1, 2)

La artritis reumatoide con más frecuencia afecta a los jóvenes entre los 30 – 50 años de edad. Para el diagnóstico de osteoporosis en este grupo de edad, de acuerdo con las recomendaciones de la ISCD, el examen a realizar debe ser la densitometría de la columna lumbar. En la evaluación de la DMO, no deben esperarse lesiones graves en el cuello femoral debido a la edad relativamente temprana de los pacientes con AR. La pérdida de DMO en el área del cuello femoral comienza alrededor de los 65 años. No es recomendado evaluar a los pacientes con AR según la densitometría ósea del extremo distal radio ya que el proceso inflamatorio de la misma enfermedad causa pérdida local de DMO pudiendo llevar a un diagnóstico errado de osteoporosis. (2)

Debido al hecho de que las fracturas de los cuerpos vertebrales son, a menudo, indoloras por lo general no se diagnostican de forma temprana, también se recomienda el examen de la columna lumbar. Sólo alrededor del 30% de estos tipos de fracturas presentan dolor. La detección de una fractura por compresión del cuerpo vertebral es extremadamente importante desde el punto de vista del tratamiento

posterior. En las personas que han sufrido una de estas fracturas, el riesgo de fracturas posteriores aumenta de 5 a 7 veces. (2)

Uno de los métodos alternativos para evaluar la DMO es la tomografía computada cuantitativa (QCT). Es más precisa que la DXA. Ofrece como ventaja la posibilidad de medir la densidad mineral ósea volumétrica, evadiendo ciertos errores durante la medición que se conectan con la DMO superficial de DXA. En la QCT, la valoración de la DMO puede tomar de base el hueso trabecular, cuyo recambio óseo es más rápido que el del hueso cortical. Aparte de eso, las lesiones más degenerativas se presentan en el hueso cortical. La ausencia de esta diferenciación en la DXA ocasiona el enmascaramiento de la osteoporosis debido al aumento de DMO por degeneración ósea y la necesidad de mantener un mayor intervalo de tiempo entre las valuaciones para demostrar los cambios en los resultados valorados de densidad mineral ósea. (2)

En el 2013, el *American College of Radiology* (ACR) actualizó sus guías para la evaluación por QCT. También, consta la definición de osteopenia y osteoporosis basada en los resultados de la DMO volumétrica. Una DMO mayor a 120 mg/cm³ corresponde a la normalidad. Se asume que DMO entre 80 y 120 mg/cm³ indica osteopenia, y una DMO menor a 80 mg/cm³ indica osteoporosis. (2)

Considerando que los pacientes con AR, a causa de sus múltiples complicaciones en el curso de su enfermedad, se realizan más a menudo tomografías que las personas saludables de la misma edad. Por lo que la QCT, podría ser un buen método alternativo para la evaluación de la densidad ósea. (2)

Los factores de riesgo de carácter clínico son predictores importantes de la probabilidad de fractura independiente de la DMO. Por lo tanto, la OMS desarrolló la herramienta FRAX para evaluar la probabilidad de fractura en 10 años. Basándose en factores de riesgo clínicos, con o sin DMO del cuello del fémur, y el resultado es la probabilidad de fracturas por osteoporosis en los pacientes en los próximos 10 años si no se tratan. (6)

La edad y DMO son los principales factores de riesgo asociados con la osteoporosis y las fracturas. Otros determinantes señalados en la herramienta FRAX incluyen el

tabaquismo, el consumo de alcohol, la historia de osteoporosis secundaria, el uso de glucocorticoides y la presencia de comorbilidades como la artritis reumatoide. (1)

1.3.3 CAPITULO 3

EFECTO DE LAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS PARA ARTRITIS REUMATOIDE EN LA EVOLUCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS

La OMS no definió el umbral para la intervención farmacológica basándose en las probabilidades FRAX, pero recomendó que el umbral de tratamiento se definiera por pacientes individuales o circunstancias nacionales. Cuando no existe un modelo epidemiológico preciso, la OMS recomienda el uso del modelo más relevante de grupos raciales o geográficos similares. (6)

Es importante inhibir la progresión de la pérdida ósea para tener una terapia eficaz en pacientes con AR, disminuyendo la actividad inflamatoria. Se debe prestar especial atención a los pacientes que no responden al tratamiento, quienes deberían recibir terapia intensiva. (7)

CORTICOIDES

Los glucocorticoides se emplean con frecuencia en el tratamiento de la artritis reumatoide. Muestran eficacia al retardar la progresión del daño erosivo articular en la AR temprana llevando a un control más rápido y mejor de la actividad de la enfermedad. En la AR temprana, el uso a corto plazo de los glucocorticoides puede tener un efecto positivo sobre la DMO por su fuerte actividad antiinflamatoria. Por ejemplo, se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego de dos años, en el que se demostró que la adición de 10 mg de prednisona al día a una terapia de control estricta basada en metotrexato, no dio lugar a un efecto negativo sobre la DMO en pacientes con AR temprana que estaban recibiendo bisfosfonatos. Hay un aumento en la DMO durante el primer año de tratamiento, independientemente del uso de corticoides. (3, 14)

Sin embargo, el uso de estos fármacos es restringido por los posibles efectos secundarios. Los pacientes con AR son mujeres principalmente, de las cuales gran parte son postmenopáusicas, por lo que son individuos que ya de por sí tienen alto riesgo de desarrollar osteoporosis. En estas circunstancias, los efectos negativos de

los corticoides podrían ser el desencadenante de la declinación definitiva de la DMO. (14)

Aunque se ha establecido que la medicación preventiva para la osteoporosis (es decir, calcio, vitamina D, bifosfonatos) es eficaz para inhibir la pérdida ósea y se recomienda su uso, también se sabe que la adherencia a la terapia con bifosfonatos es baja y esto se asocia con un aumento del riesgo de fractura. Se recomienda el uso de bisfosfonatos con el uso crónico de prednisona en dosis superiores a 7,5 mg diarios en mujeres posmenopáusicas y en hombres con edad superior a 70 años. En mujeres premenopáusicas y hombres con edad inferior a 70 años, se aconseja que se realicen medidas adicionales de DMO para evaluar la necesidad de bifosfonatos. (14)

DMARDS

El metotrexato (MTX) es un fármaco de primera línea en la AR que pertenece al grupo de fármacos antirreumatoides modificadores de la enfermedad (DMARDs). Enlentece el daño articular en pacientes con AR mediante la inhibición de la actividad de la dihidrofolato reductasa, bloqueando así la síntesis de nucleótidos de purina y timidilatos, que son esenciales para la síntesis y reparación de ácidos nucleicos y para la replicación celular. Uno de los modos significativos de la acción del MTX es su efecto sobre la inhibición de la inflamación a través del aumento de la concentración extracelular de adenosina. Aún se está estudiando si el principal modo de acción del fármaco es inmunosupresor, inmunomodulador, citostático o antiinflamatorio. (7)

Estudios en animales demuestran que altas dosis de MTX pueden dañar las células progenitoras óseas e inhibir la proliferación de osteoblastos e intensificar la resorción ósea. También, se ha evidenciado que el uso de MTX en pacientes con neoplasias malignas se asoció con disminución de masa ósea y osteoporosis. Sin embargo, todavía quedan dudas sobre el efecto adverso del MTX sobre el metabolismo del tejido óseo en la AR ya que se utilizan dosis mucho más bajas en estos casos. En la literatura sólo se dispone de artículos aislados sobre los cambios en la regulación del metabolismo óseo en los pacientes con AR. (7)

Se ha observado, después del tratamiento con MTX, reducción en la resorción ósea que puede deberse a la reducción de la actividad de la enfermedad. El MTX disminuyó la celularidad sinovial en la AR. Los cambios en la celularidad fueron acompañados por la disminución de la expresión local de RANKL y la relación RANKL / OPG. No observaron cambios en la expresión de OPG. Encontraron niveles aumentados de un marcador de osteogénesis (fosfatasa alcalina ósea) en pacientes con AR después de 3 meses de terapia con MTX. (7, 14)

BIOLOGICOS

La inflamación sistémica, a través de la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) conduce a la pérdida ósea. Los inhibidores del TNF pueden prevenir la pérdida ósea generalizada ya que inhiben la resorción ósea. Sin embargo, estos resultados se encontraron en ensayos clínicos que en algún momento combinaron los inhibidores de TNF con metotrexato. Entonces, queda por determinar si este efecto protector puede atribuirse al uso de inhibidores de TNF por sí mismo o al uso de terapia de combinación. Además, no se cuenta con datos de fracturas disponibles. (3, 7)

Algunos estudios pequeños han sugerido remodelación ósea puede mejorar con el uso de inhibidores de TNF. Sin embargo, los estudios observacionales no lograron encontrar una reducción en las tasas de fractura o mejoría en la densidad ósea en los que usaron esta terapia frente a los no usuarios. Utilizando datos del registro CORRONA, encontraron que la tasa incidental de fracturas no estaba asociada con el tratamiento con inhibidores del TNF o DMARDs, aunque eran más altas en los tratados con glucocorticoides en comparación con los no tratados. (17)

1.4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

La implementación de una terapia temprana en el manejo de los pacientes con artritis reumatoide disminuye la severidad de la osteoporosis.

Hipótesis nula

No es cierto que la implementación de una terapia temprana en el manejo de los pacientes con artritis reumatoide disminuya la severidad de la osteoporosis.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la severidad de la osteoporosis como complicación de la artritis reumatoide en pacientes adultos con tratamiento temprano vs pacientes adultos con tratamiento tardío durante dos años.

Objetivos específicos

1. Determinar la severidad de la osteoporosis en pacientes adultos con artritis reumatoide tratados dentro de los primeros 6 meses de la enfermedad (tratamiento temprano)
2. Determinar la severidad de la osteoporosis en pacientes adultos con artritis reumatoide tratados después de los primeros 6 meses de la enfermedad (tratamiento tardío)
3. Determinar el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia temprana y el porcentaje de pacientes que reciben terapia tardía
4. Determinar la prevalencia de pacientes que tienen una fractura patológica al momento del diagnóstico de la artritis reumatoide

1.5 MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio tipo longitudinal, observacional, descriptivo y analítico

Población de estudio

La población de estudio está compuesta por todos los pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de reumatología y clínica autoinmunes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo con el diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva y artritis reumatoide seronegativa en el período comprendido entre junio del 2014 y junio del 2016.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide
- Pacientes femeninas en edad fértil
- Pacientes atendidos en el HETMC en el periodo entre junio del 2014 y junio del 2016
- Pacientes masculinos con diagnóstico de Artritis Reumatoide

Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de artritis reumatoide
- Pacientes que no fueron atendidos en HETMC en el periodo entre junio del 2014 y junio del 2016
- Pacientes femeninas post-menopáusicas (>60 años) con diagnóstico de Artritis Reumatoide
- Historias clínicas incompletas

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Cuadro de variables			
Cuantitativas		Cualitativas	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad	Discreta	Artropatía	Nominal
Densidad mineral ósea fémur	Continua	Tipo de Terapia	Nominal

Densidad mineral ósea columna sacra	Continua	Tipo de esquema	Nominal
		Medicamentos	Nominal
		Diagnóstico óseo	Ordinal

Recolección de datos

Los datos se recolectaron mediante la lectura de las historias clínicas electrónicas en el sistema AS400 del IESS de todos los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en el periodo comprendido entre junio del 2014 y junio del 2016.

Para el procesamiento de datos se ingresaron los valores obtenidos en el programa informático Microsoft Excel 2016, donde se realizó también el análisis estadístico.

Análisis estadístico de los datos

Se emplearon pruebas estadísticas descriptivas y analíticas para el procesamiento de los datos.

Estadística analítica

Cálculo de Chi² para determinar la existencia o no de una relación entre el tipo de terapia empleada en los pacientes con artritis reumatoide y la severidad de la desmineralización que ocurre como complicación

1.6 RESULTADOS

Se revisaron un total de 191 historias clínicas de pacientes que fueron atendidos en el servicio de consulta externa de reumatología o clínica de autoinmunes en el periodo de tiempo comprendido entre junio del 2014 y junio del 2016. Luego de revisarlos solo 57 pacientes cumplían con los criterios de ingreso planteados para el presente estudio; de los cuales el 86% fueron mujeres y el 14% restante hombres como puede observarse en el **Gráfico no. 1**. La edad media al momento del diagnóstico de osteoporosis como complicación de la Artritis reumatoide fue de 67.43 años para las mujeres y 51.04 para los hombres, con una desviación típica de 6.57 y 5.38 respectivamente, según se puede observar en la **Tabla no. 3**.

En los pacientes estudiados se observó una mayor prevalencia de pacientes con AR con factor reumatoide positivo en ambos sexos; 8 hombres con AR seropositiva y ninguno con AR seronegativa, 40 mujeres con AR seropositiva y 9 mujeres con AR seronegativa. **Gráfico no. 2**. Además, se observó una tendencia parecida en el tiempo que transcurrió desde el inicio de la sintomatología hasta el comienzo de la terapia. El tratamiento temprano de la AR se ha definido como el uso de fármacos biológicos en mono o politerapia dentro de los primeros 6 meses posteriores al inicio de la sintomatología de la enfermedad. Este intervalo de tiempo que se denomina período de ventana ofrece una gran ventaja para disminuir significativamente la actividad inflamatoria de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes en el estudio, como se puede observar en el **Gráfico no. 3**, recibieron terapia tardía al período de ventana. El 77.19% de los pacientes, 37 mujeres (64.91%) y 7 hombres (12.28%), recibieron terapia posterior a los 6 meses del inicio de la sintomatología.

En la **Tabla no. 1** se puede observar la prevalencia de los distintos esquemas terapéuticos utilizados para el manejo de la AR en los pacientes atendidos en el HETMC. El 22.79% de los pacientes recibieron terapia temprana, el 19.29% del total de pacientes recibió un esquema de politerapia y el 3.5% restante monoterapia con biológicos. En el 77.19% de los pacientes, que recibieron tratamiento tardío, se utilizaron una variedad de esquemas, en su mayoría en monoterapia (61.41% del

total de pacientes) y el principal fármaco utilizado como monoterapia fue el metotrexate (47.37%). También se debe tener en cuenta que el metotrexate, tanto en monoterapia como politerapia, fue administrado al 78.94% de todos los pacientes en el estudio.

Para la evaluación del objetivo planteado para este trabajo, el cual es comparar la severidad de la osteoporosis de acuerdo al inicio de la terapia en los pacientes con AR se usó la prueba de hipótesis Chi². Para determinar la existencia o no de una relación entre el tiempo de inicio de la terapia y el diagnóstico de densidad mineral ósea se construyó una tabla de 2x2 entre ambas variables cualitativas. El tiempo de inicio de terapia podía ser temprano o tardío y el diagnóstico de la densitometría ósea podía ser normal, osteopenia u osteoporosis con o sin fractura patológica. Para esto se utilizaron los resultados de la densitometría ósea realizada, en promedio, un año después de iniciado el tratamiento. Dentro del grupo de 57 pacientes incluidos en el estudio, ninguno tuvo una densitometría ósea normal ni un diagnóstico de osteoporosis con fractura patológica u osteoporosis severa, por lo que para construir la tabla para el análisis estadístico solo se consideraron dos categorías para la variable de diagnóstico óseo: osteopenia y osteoporosis. Cabe indicar, que 3 pacientes (5.26%) presentaron fractura patológica de huesos largos al momento del diagnóstico de la AR y a ellos no se les realizó una densitometría de control al año de iniciado el tratamiento. Se realizó el cálculo del Chi² con un índice de confiabilidad del 95% y 1 grado de libertad. El p-valor calculada fue de 0.039, que al ser menor que el 0.05 establecido como índice de confiabilidad para el estudio, rechaza la hipótesis nula y establece que existe una relación entre ambas variables estudiadas. Posteriormente, se puede observar que la significación de la relación es a causa de los pacientes que recibieron tratamiento tardío, particularmente aquellos que fueron diagnosticados con osteoporosis. Por lo tanto, es posible concluir con la prueba del chi², que la terapia tardía en el manejo de los pacientes con AR produce una desmineralización ósea más severa que la de los pacientes que reciben un tratamiento temprano.

1.7 DISCUSIÓN

El presente estudio evidenció que las complicaciones producidas por la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide suelen aparecer con menos severidad en aquellos pacientes en los que se emplea la denominada terapia temprana, intervención con fármacos biológicos en la “ventana de oportunidad” (los primeros 6 meses luego del inicio de la sintomatología articular). Se encontró que la osteoporosis, en particular, una complicación muy incapacitante de elevados costos para el sistema de salud, es más severa en los pacientes que no son tratados de manera agresiva durante el período de ventana, pero no que la terapia temprana realmente mejore significativamente la densidad ósea de los pacientes.

La investigación realizada tuvo resultados similares a lo que se ha reportado en la literatura. Encontramos similitud con Lee et Al. donde la terapia con corticoides usada al inicio del tratamiento como antiinflamatorio de control tuvo un efecto positivo sobre la DMO. Sin embargo, altas dosis acumulativas de glucocorticoides diarias se asocian con pérdida de DMO y osteoporosis que puede ser atribuido a la variabilidad de respuesta de los pacientes. Van der Goes et Al, también relacionaron el uso de glucocorticoides en la artritis reumatoide temprana con un ligero aumento de DMO lumbar.

Además, referente a otra medicación, en el estudio realizado por Swierkot, hubo un aumento en la proporción de OPG / RANKL después de 6 meses de tratamiento inicial con metotrexato. Este predominio de OPG sobre el RANKL provoca inhibición de la resorción ósea en los pacientes tratados. En pacientes con una buena respuesta a la terapia el nivel del inhibidor de la formación ósea, Dkk-1, disminuyó, y en pacientes sin respuesta, aumentó. Así, relacionando la concentración de Dkk-1 baja en el suero con la actividad de la enfermedad.

A diferencia de nuestro estudio, Humphreys et Al. analizaron el impacto de la exposición temprana a fármacos biológicos sin encontrar mejora en la frecuencia de presentación de fracturas. Con relación a los corticoides, Takahashi et Al. No

encontraron asociación significativa entre el uso de metilprednisolona y la osteoporosis en ninguno de sus grupos estudiados. Tampoco, encontraron diferencia significativa entre las terapias biológicas evaluadas.

Los resultados del presente trabajo, pese a sus limitaciones, demostraron que el diagnóstico precoz y la terapia oportuna y agresiva es una buena práctica para la prevención de complicaciones incapacitantes que pueden presentar en una patología crónica degenerativa como lo es la artritis reumatoide.

El trabajo de investigación se vio limitado por la falta de datos en las historias clínicas reportadas en el sistema informático del hospital. Para hacer un estudio más completo sería necesario disponer de registros de pacientes en los que se establezcan los periodos de tiempo de actividad de la enfermedad, el inicio de la sintomatología, el inicio de la terapia, el tiempo de aparición de las diferentes complicaciones y el seguimiento de dichas comorbilidades, puesto que de esta manera se dispondría de un análisis más profundo del efecto de la intervención terapéutica temprana a corto y largo plazo en la vida de los pacientes que sufren de artritis reumatoide.

El estudio revela, sin embargo, que el no intervenir rápidamente sobre la sospecha de artritis reumatoide genera un efecto negativo sobre la desmineralización ósea, elevando ostensiblemente el riesgo de fractura y de discapacidad en estos pacientes. Lo que no se fue posible demostrar es si la terapia temprana eventualmente sirve para estabilizar el efecto de la actividad inflamatoria de la enfermedad sobre la densidad mineral ósea o si incluso sea capaz de mejorar a largo plazo; puesto que solo se disponía de valores de densitometría al año de la terapia, y menos de 10 pacientes contaban con controles seriados de densitometrías que parecían mostrar la tendencia de mejoría con la terapia temprana con biológicos.

1.8 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al terminar el presente trabajo de investigación se comprobó que el momento en que se implementa la terapia para la artritis reumatoide, sea esta temprana o tardía, está relacionado con la severidad de la osteoporosis que padecen como comorbilidad los pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, no es posible aseverar que la severidad de la osteoporosis mejore con la terapia temprana, solo se puede asegurar que el usar una terapia tardía está relacionada con valores más severos de desmineralización ósea, aumentando el riesgo de fractura patológica y la posterior discapacidad en estos pacientes.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, con elevado índice de discapacidad, que afecta tanto a hombres y mujeres, y considerando que suele presentarse a edades tempranas de la vida productiva, genera un gran problema para el sistema de salud debido a su efecto incapacitante sobre las personas que lo padecen. En el trabajo se observó que un 5.26% de los pacientes con AR debutaron con una fractura patológica, lo que condiciona el resto del curso de la enfermedad. Si bien no se demostró que la terapia temprana puede mejorar el estado general de los pacientes a largo plazo, al menos en cuanto se refiere a la desmineralización ósea, si se observó que el no hacerlo si empeora la enfermedad ósea de los pacientes.

En los pacientes con enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, es inevitable la ocurrencia de eventos que moldean el manejo terapéutico subsecuente. Un registro más completo de la evaluación al realizar la historia clínica, sería recomendable si se quiere estudiar en un futuro a los pacientes tratados en la institución de salud. La prevención de la osteoporosis en la población afectada mejoraría si se dispusiera más recursos para el diagnóstico por imágenes.

Debido a esto, es acertado recomendar realizar un estudio a fondo de los pacientes que sintomatología poli articular, puesto que es necesario hacer un diagnóstico temprano de la artritis reumatoide para realizar una intervención terapéutica rápida que permita prevenir el daño óseo, disminuir el riesgo de fractura y prevenir discapacidad, disminuyendo el costo de la salud pública y previniendo la disminución de años productivos de las personas que padecen esta enfermedad.

1.9 REFERENCIAS

1. Wright NC, Lisse JR, Salite BT, Eaton CB, Chen Z. Arthritis increases the risk of fractures---Results from the women's health initiative. *J Rheumatol.* 2011; 38(8): 7680-8.
2. Węsierska M, Dura M, Blumfield E, Żuchowski P, Waszczak M, Jeka S. Osteoporosis diagnostics in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2016; 54, 1: 29–34
3. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016; 17: 184
4. Piao HH, Zhang KQ, Tang ZH. Association between rheumatoid arthritis and osteoporosis among chinese men, a community based study. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(9):16592-8.
5. Lee JH, Sung YK, Choi CB, Cho SK, Bang SY, Choe JY et Al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016; 17:98
6. Yoon J, Kwon SR, Lim MJ, Joo K, Moon CG, Jang J et Al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2010; 25:4.
7. Swierkot J, Gruszecka K, Matuszewska A. Assessment of the Effect of Methotrexate Therapy on Bone Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015; 63:397–404
8. Takahashi K, Setoguchi T, Tawaratsumida H, Arishima Y, Tominaga H, Ishidou Y et Al. Risk of low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2015; 16:269
9. Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research.* 2015; 12.
10. Favero M, Giusti A, Geusens P, Goldring S, Lerner W, Schett G et Al. OsteoRheumatology: a new discipline? *RMD Open.* 2015; 1:1-10.
11. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K et Al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. 2010; 12:1-10.
12. Lee JH, Suh YS, Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kwok SK et Al. The Risk of Osteoporotic Fractures According to the FRAX Model in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci* 2014; 29:1082-1089
13. Haugeberg G, Helgetveit KB, Forre O, Garen T, Sommerseth H et Al Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2014;15:289
14. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, Bakker MF, Van der Veen JH, Van der Werf JH et Al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy

- with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int.* 2013; 24:1429–1436
15. Feng Z, Zeng S, Wang Y, Zheng Z, Chen Z. Bisphosphonates for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Patients with Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013; 8(12):1-10
 16. Schett G and Department of Internal Medicine 3, University of Erlangen-Nuremberg Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8(11): 656–664.
 17. Humphreys J, Hyrich K, Symmons D. What is the impact of biologic therapies on common co-morbidities in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy.* 2016; 18:282

1.10 ANEXOS

Gráfico No. 1 Distribución de la muestra según el sexo

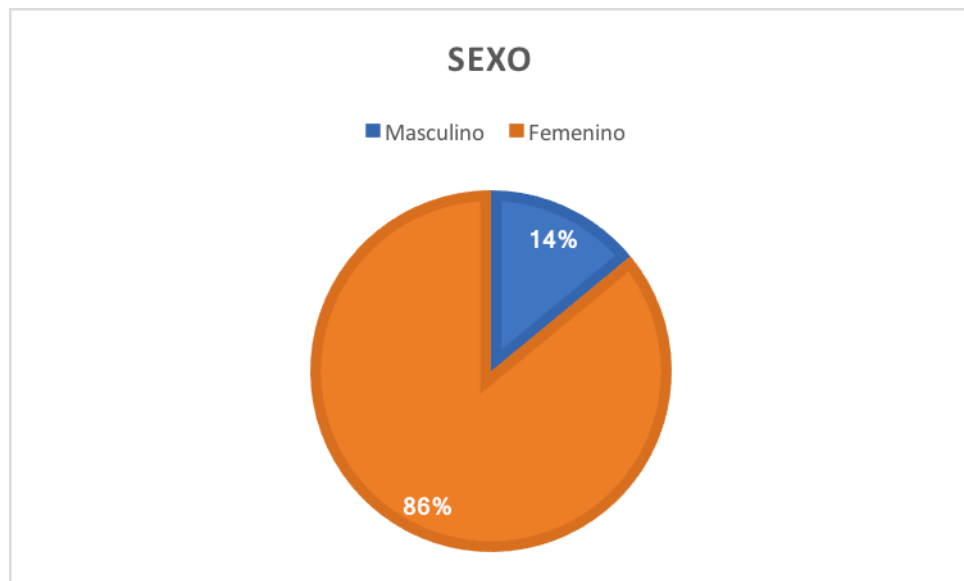


Gráfico No. 2 Tipo de artropatía según el sexo

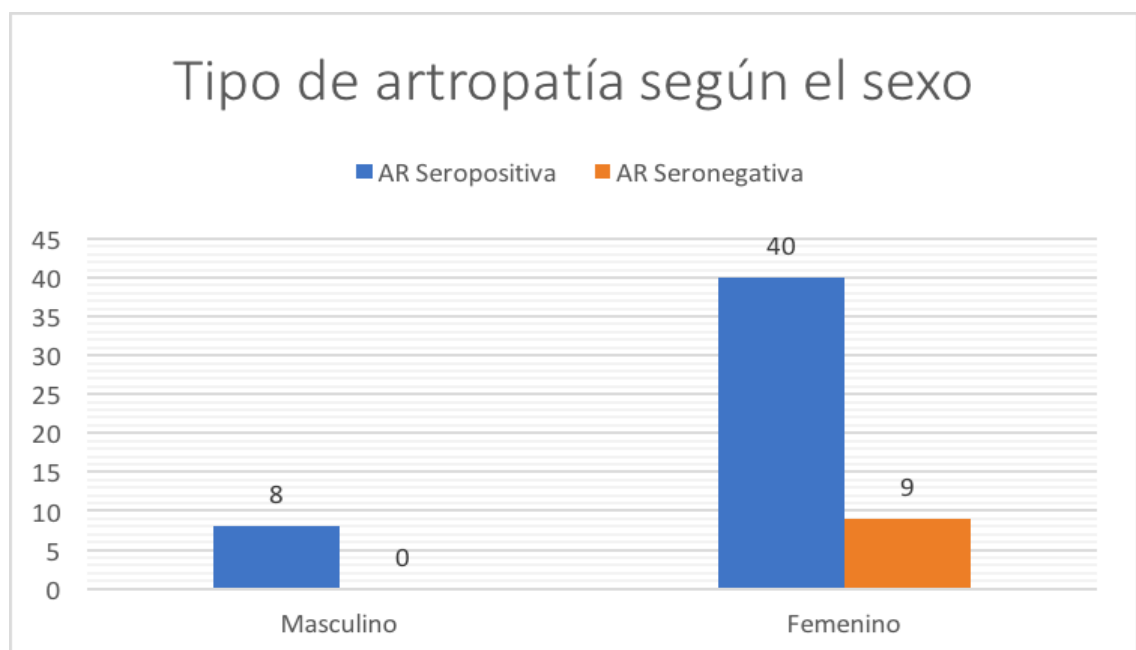


Gráfico No. 3 Tiempo de inicio de la terapia según el sexo

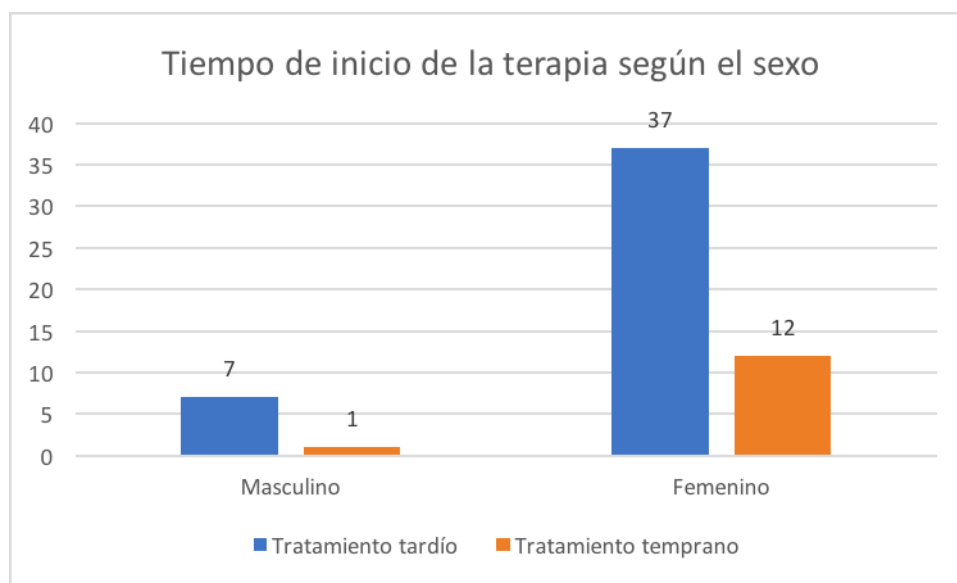


Tabla No. 1 Porcentaje de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR

Medicamentos	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Metotrexate	27	47.37
Hidroxicloroquina	4	7.02
Leflunomida	2	3.51
Sulfasalazina	2	3.51
Rituximab	1	1.75
Etanercept	1	1.75
Metotrexate + adalimumab	1	1.75
Metotrexate + rituximab	4	7.02
Metotrexate + infliximab	1	1.75
Metotrexate + sulfasalazina	4	7.02
Metotrexate + leflunomida	3	5.26
Metotrexate + hidroxicloroquina	2	3.51
Leflunomida + rituximab	2	3.51
Metotrexate + etanercept	3	5.26
Total	57	100

Gráfico No. 4 Porcentaje de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la AR

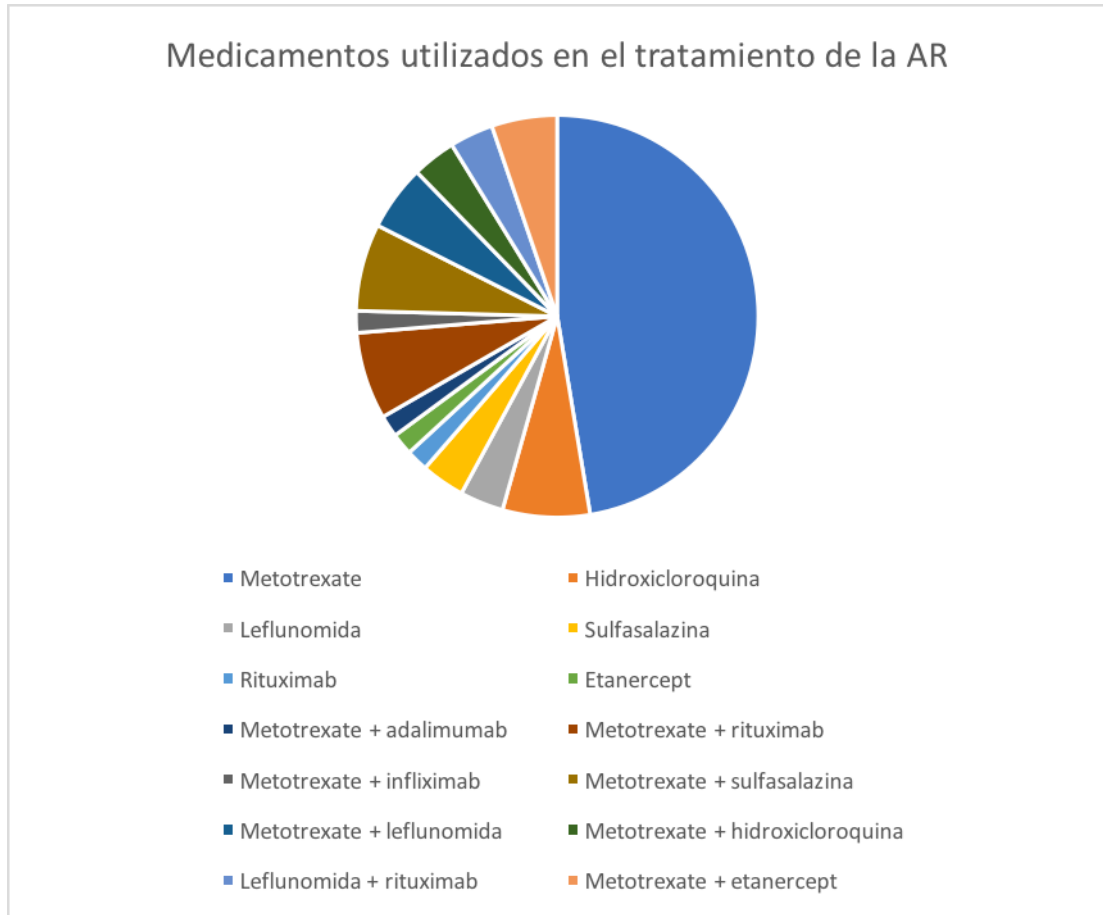


Tabla No. 2 Estadística de la edad de los pacientes

Sexo	Edad			
	Media	Mediana	Moda	Desv. típica
Masculino	67.43	66	63	5.38
Femenino	51.04	53	50	6.57

Tabla No. 3 Prueba de Chi2

Tabla de contingencia: Valores observados

	Diagnóstico Óseo		
Tipo de terapia	Osteopenia	Osteoporosis	
Tardía	15	26	41
Temprana	9	4	13
	24	30	54

Valores esperados

	Diagnóstico Óseo	
Tipo de terapia	Osteopenia	Osteoporosis
Tardía	18.22	22.78
Temprana	5.78	7.22

Sig. Asintótica	0.039
Grados de libertad	1
Datos válidos	54



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Freire García David Andrés**, con C.C: # **0919721001**, autor del trabajo de titulación: **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016** previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **25 de abril de 2017**

f. _____
Nombre: **Freire García, David Andrés**
C.C: **0919721001**



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Murillo Díaz, Nathalie Lucero**, con C.C: # **0916664527**, autora del trabajo de titulación: **Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016** previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **25 de abril de 2017**

f. _____
Nombre: **Murillo Díaz, Nathalie Lucero**
C.C: **0916664527**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Comparación de la severidad de la osteoporosis como complicación de la Artritis Reumatoide en pacientes sometidos a terapia temprana vs pacientes sometidos a terapia tardía que fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (HETMC) en el periodo de junio del 2014 a junio del 2016		
AUTOR(ES)	David Andrés Freire García Nathalie Lucero Murillo Díaz		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Diego Vásquez Cedeño Md.		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	25 de abril de 2017	No. DE PÁGINAS:	35
ÁREAS TEMÁTICAS:	Enfermedades crónicas degenerativas, Planificación y gestión de los servicios de la salud, Problemas socioculturales		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Osteoporosis, Artritis Reumatoide, Densidad mineral ósea		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
<p>INTRODUCCION: En la artritis reumatoide, la inflamación sistémica continua y la alteración de la función inmunológica participan en el desarrollo y aceleración de la evolución de comorbilidades como la osteoporosis caracterizada por baja densidad ósea y deterioro de microarquitectura del tejido óseo. MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio tipo longitudinal, observacional, descriptivo y analítico todos los pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de reumatología y clínica autoinmunes del HETMC con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva y artritis reumatoide seronegativa en el período comprendido entre junio del 2014 y junio del 2016. RESULTADOS: 57 pacientes cumplían con los criterios de ingreso planteado; 86% fueron mujeres y el 14%, hombres. La mayoría de los pacientes en el estudio (77.19%), recibieron terapia tardía (posterior a los 6 meses del inicio de la AR). El metotrexate, tanto en monoterapia como politerapia, fue administrado al 78.94% de todos los pacientes. Al comparar la severidad de la osteoporosis de acuerdo al inicio de la terapia en los pacientes con AR se usó la prueba de hipótesis Chi² con un índice de confiabilidad del 95% y 1 grado de libertad. El p-valor o significación asintótica calculada fue de 0.039, siendo menor que el 0.05 establecido como índice de confiabilidad para el estudio. CONCLUSIONES: Es posible concluir con la prueba del chi², que la terapia tardía en el manejo de los pacientes con AR produce una desmineralización ósea más severa que la de los pacientes que reciben un tratamiento temprano.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-4-2438614	E-mail: davidfreireg@gmail.com nathaliemurillo@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño Diego Md.		
	Teléfono: +593-982742221		
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	
---	--