



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TITULO**

**Factores de riesgo de baja masa ósea en  
mujeres premenopáusicas con Lupus  
Eritematoso Sistémico (LES)**

Trabajo de tesis para optar por el título de  
Magister en Enfermedades Sistémicas y  
Autoinmunes

Autor

**Dra. Dora Montiel-Jarolin**

Tutor de tesis

Profesora Doctora Marcia Melo

Noviembre 2019

## Índice

1. Resumen	2-3
2. Introducción	4-8
3. Objetivos	9
4. Marco teórico conceptual	10-33
5. Materiales y métodos	34-42
6. Resultados	43-52
7. Discusión	53-57
8. Conclusión	58-59
9. Bibliografía	60-66
10. Anexos	67-74

## Resumen

**Introducción:** Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), tienen un riesgo elevado de presentar baja masa ósea. La etiología es multifactorial; presentan factores de riesgo tradicionales, propios de la enfermedad, laboratoriales, serológicos, metabólicos y los relacionados al tratamiento.

**Objetivo:** Determinar la asociación de los factores de riesgo (tradicionales, relacionados con la enfermedad, laboratoriales, serológicos, metabólicos y el tratamiento) con la baja masa ósea en mujeres premenopáusicas con LES.

**Material y Método:** Estudio observacional de corte transverso prospectivo analítico de mujeres premenopáusicas con LES, que acudieron al Hospital Nacional de Itaugua en el periodo octubre 2017- octubre 2019. La densidad mineral ósea (DMO), se evaluó por densitometría DEXA; y se utilizó el Z score, valores iguales o inferiores a -2,0 DS, se consideró como baja masa ósea. Las variables analizadas fueron: factores de riesgo de baja masa ósea tradicionales, relacionados con el lupus, laboratoriales, serológicos, metabólicos y el tratamiento. Análisis estadístico: Para la descripción de las variables, se utilizaron media y desviación estándar para las variables continuas; y proporciones para las cualitativas. Se establecieron los factores de riesgo para baja masa ósea; por la prueba de Chi cuadrado considerándose significativa; un valor  $p < 0,05$ , para la comparación de medias, se utilizó la prueba t de student.

**Resultado:** Fueron estudiadas 61 mujeres premenopáusicas, con una edad media de  $25,6 \pm 7$  años, eran del interior de país (50,8%), central (49,18%). Tenían estudios secundarios (54,10%), terciarios (34,43%), primarios (11,48%). Eran sedentarias (40,98%). Presentaron una baja ingesta láctea el (21,31%), una era fumadora activa (1,64%). Tenían peso normal (66,2%), sobrepeso (15,25%), obesidad (18,33%), bajo

peso (1,64%). El tiempo de evolución de la enfermedad, la media fue de  $50,5 \pm 56,4$  meses. El puntaje SLEDAI, la media fue de  $6,5 \pm 6,5$ . Presentaron una duración de la enfermedad mayor de 5 años el (31,5%). Tenían nefritis lupica (52,54%), actividad severa (24,5%), hipocomplementemia (45%). ANA media  $995,5 \pm 1164$ , anti DNA media  $274,2 \pm 830,8$ , anti Ro positivo (54,7%), anti Sm positivo (24,5%). Vitamina D (18,5%), insuficiente (50,9%), deficiente (32,6%). Presentaron baja masa ósea 7 pacientes (11,4%). No se encontró una asociación entre los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad (inflamación sistémica, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento con una baja masa ósea, la diferencia no fue significativa ( $p > 0,5$ ).

*Conclusión:* Fueron estudiadas 61 pacientes premenopausicas. La edad media fue por debajo de 30 años. La mayoría era procedente del interior del país. Con estudios secundarios. Presentaron una baja masa ósea el (11,4%). Los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad, laboratoriales, metabólicos y el tratamiento, no presentaron una asociación con la baja masa ósea, la diferencia no fue significativa.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una patología autoinmune, caracterizada por una inflamación sistémica crónica, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes.<sup>1,2</sup>

Investigadores, como Bultink,<sup>1</sup> consideran que el lupus, es una patología que puede acompañarse por la disminución rápida de la masa ósea; y con un aumento de la frecuencia de fracturas.<sup>1</sup> También Bultink, considera que la etiología de la baja masa ósea obedecería a varios factores; que estarían relacionados con la propia enfermedad (la inflamación persistente produce un cambio en la secreción de citoquinas, alterando el equilibrio osteoblastos/osteoclastos)<sup>2</sup>; con la utilización de medicamentos, como los corticoides; que se emplean para tratar el lupus, así como aquellas causas tradicionales que predisponen a la baja masa ósea. Estos componentes, también se observan en personas afectadas por el lupus eritematoso sistémico.<sup>1-5</sup>

Según las investigaciones llevadas a cabo por Bultink et al<sup>2</sup>, las personas afectadas por el lupus presentan una mayor predisposición de presentar fractura, de 1 a 2 veces mayor con respecto a los controles; y la predisposición se eleva aún más, con la duración del lupus; sobre todo con un tiempo mayor de 10 años, la masa ósea puede afectarse. El uso de glucocorticoides en los primeros 6 meses de tratamiento, aumenta el riesgo de fractura. Los eventos cerebrovasculares, las convulsiones; y los antecedentes de fracturas osteoporóticas, se identificaron como factores predictores de nuevas fracturas clínicas; porque favorecen el riesgo de caídas.<sup>2, 5</sup>

Desde el punto de vista clínico; esta patología (LES), se presenta con fases de brotes y remisión, el cual da lugar a un deterioro clínico; y puede presentarse como una baja masa ósea. La frecuencia de la baja masa ósea (DMO), es variable

entre los diferentes estudios, oscilando entre el 25 al 74% para la densidad mineral ósea baja y entre el 1,4 al 68% para la osteoporosis; entre el 6 al 42% de estas pacientes pueden terminar en fractura.<sup>2,5</sup>

La utilización de corticoides, se cree, sería la etiología más usual de baja masa ósea iatrogénica, produce una acción apoptótica sobre los osteoblastos; y podrían estar implicados como causa de la disminución de la densidad mineral ósea en las personas afectadas por el lupus; sin embargo hay también otros factores asociados como causas de la baja masa ósea; como aquellos que ocurren en la población general, como ser el tabaquismo, la ingestión de bebidas alcohólicas (más de 3 raciones diarias); y la predisposición genética. Los factores asociados con la actividad del lupus; los cambios hormonales producidos en el LES y; el uso de otros fármacos, como los inmunosupresores, la Ciclofosfamida; un fármaco que se utiliza frecuentemente en los pacientes con lupus, pueden producir una insuficiencia ovárica e indirectamente producir una baja masa ósea.<sup>4-12</sup>

Con relación a las causas tradicionales; que dan lugar a una baja masa ósea (fumar, ingestión de alcohol, inactividad física, bajo peso, los antecedentes familiares o propios de fracturas por osteoporosis, y el climaterio precoz); estos factores, también presentan las personas afectadas por el lupus.<sup>1,5,12</sup>

La mortalidad atribuida al lupus eritematoso sistémico, ha disminuido en las últimas décadas, la sobrevida ha mejorado y en consecuencia el daño de órgano; como resultado de la inflamación crónica puede presentarse como una baja masa ósea, dando lugar a una mayor predisposición de fracturas, a nivel de la columna vertebral, fémur, costillas etc. Esta frecuencia de fracturas sintomáticas, aumenta de 1,2 a 4,7 veces más en personas afectadas por el lupus.<sup>2</sup>

En un estudio realizado en el Reino Unido, en 4343 pacientes con lupus y 21.780 controles, emparejados según género y edad, mostró que la utilización de corticoides; y la mayor evolución de la enfermedad, fueron factores predisponentes para fracturas sintomáticas en pacientes con LES.<sup>2</sup>

Las fracturas vertebrales se presentan entre el 18 al 50% de las pacientes con lupus; y una de cada tres, tiene una densidad mineral ósea normal; lo cual señala que la etiología de la pérdida de la masa ósea en él LES, podría deberse a múltiples causas.<sup>2, 5</sup>

Es decir, la etiología de la pérdida ósea en él LES responde a varios factores; y ellos serían, los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la propia enfermedad (la inflamación sistémica, factores serológicos), factores metabólicos, factores hormonales, los efectos adversos producidos por los medicamentos usados en estos pacientes; y los factores genéticos.<sup>1,2</sup>

Una investigación de tipo longitudinal, llevada a cabo en Holanda, con un periodo de seguimiento de 6 años mostró; que la deficiencia de Vitamina D, el bajo peso corporal<sup>2</sup>; y la utilización de antipalúdicos, se relacionaron con una baja masa ósea. Al mismo tiempo, se encontró una relación entre; la utilización de corticoides y una baja masa ósea. Estos resultados tienen una importancia clínica; para la conducta del manejo de los pacientes con lupus; pues la deficiencia de vitamina D es usual en estos pacientes, así como el uso de antipalúdicos como inmunomoduladores; además estos pacientes, también reciben en forma crónica corticoides.<sup>8, 12-17</sup>

Existen pocas investigaciones realizadas sobre el rol de los autoanticuerpos en relación al metabolismo óseo, en las pacientes con LES.<sup>2, 6, 7,12</sup>

Mok et al<sup>6</sup>, realizaron un estudio en 34 pacientes de origen chino postmenopáusicas con lupus. Estos investigadores encontraron que; las pacientes

con anticuerpo anti Sm, tenían una masa ósea mayor en la cadera; en tanto que, la positividad del anticuerpo anti Ro, se relacionó con una pérdida de la masa ósea a nivel de la cadera; estos hallazgos se podrían deber, según los investigadores, porque las pacientes con anti Ro positivo usan protectores solares y por la escasa exposición solar.<sup>6</sup>

Por otro lado; la positividad del anticuerpo anti citrulina, también se acompañó con una baja masa ósea. Estos anticuerpos favorecen la actividad de los osteoclastos; lo que conlleva a una disminución de la masa ósea. No se conoce el papel de los anticuerpos anticitrulina, en los enfermos con lupus. Con relación al anticuerpo anti Sm; al parecer su presencia podría ejercer una acción protectora sobre el hueso, de acuerdo a lo hallado por Mok et al.<sup>6</sup>

La utilización de corticoides predispone a la aparición de una baja masa ósea, su uso, es muy frecuente en mujeres con lupus, se relaciona con un incremento de la frecuencia de fracturas. Actualmente se desconoce; cuál es la dosis mínima segura para evitar la aparición de una baja masa ósea. Se informó que se puede producir una disminución de la masa ósea con una dosis de 7,5 mg día.<sup>9-12</sup>

La disminución de la masa ósea, se presenta rápidamente desde el inicio del tratamiento; su principal acción se debería a una disminución de la función de los osteoblastos; pero al parecer, tendrían también una acción aumentando la resorción ósea.<sup>9-21</sup>

Los médicos encargados de la atención de las personas con LES; deberían implementar las acciones preventivas; para disminuir los efectos adversos de los corticoides sobre el hueso. Tendrían que indicar suplementos con calcio, vitamina D, bifosfonatos en caso de que reciban corticoides en forma crónica; y mantener la dosis mínima necesaria de corticoides para conservar la enfermedad inactiva.<sup>11,12</sup>

En las pacientes con LES, contribuirían también; con la pérdida de la masa ósea, el uso de inmunosupresores, protectores solares, los antimaláricos, la deficiencia de la vitamina D y concentraciones bajas de androgenos.<sup>19-30</sup>

En el Paraguay, son pocas las investigaciones realizadas sobre la salud ósea en personas con LES; y no se conoce la frecuencia de la baja masa ósea, en especial en mujeres jóvenes premenopausicas. El conocimiento de los factores de riesgo en esta población; ayudaría a tomar las medidas correctivas sobre los factores de riesgo modificables y disminuir así la morbilidad de las pacientes con lupus.

## **Objetivo General**

Determinar la asociación de los factores de riesgo de baja masa ósea tradicionales, los relacionados con la enfermedad (presentación clínica, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento, con la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

## **Objetivos Específicos**

- 1- Describir las características sociodemográficas de las mujeres premenopáusicas con Lupus eritematoso sistémico (LES) que; acudieron al Hospital Nacional de Itaugua.
- 2- Identificar los factores de riesgo tradicionales relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea.
- 3- Describir los factores de riesgo de baja masa ósea relacionados con la enfermedad (clínicos, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento.
- 4- Determinar la densidad mineral ósea por DEXA.
- 5- Analizar la asociación de los factores de riesgo tradicionales, los relacionados a la enfermedad, metabólicos y el tratamiento, con la baja masa ósea, en mujeres premenopáusicas con LES.

## **Marco teórico conceptual:**

### **Osteoporosis- concepto**

La osteoporosis es una patología muy frecuente que predispone a la aparición de fracturas en mujeres postmenopáusicas; afecta negativamente la salud de las personas. También tiene un costo importante relacionado al tratamiento. En la osteoporosis hay una resistencia ósea disminuida; la cual predispone a la fractura; que depende tanto, de la densidad, como de la calidad ósea.<sup>31, 32</sup>

El principal criterio diagnóstico de la osteoporosis de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la densitometría. Un valor inferior a -2,5 desviaciones estándar; la que se representa como  $<2,5 DS T$ ; siendo T la desviación estándar respecto a la media, define la osteoporosis. La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha definido como osteopenia los valores entre -1,0 T; y -2,5 DS T; y valores que están por encima de -1,0 DS T como normal.<sup>31</sup> La osteopenia, se podría considerar como un estado de pre-osteoporosis; y algunos investigadores prefieren definirla como masa ósea baja. Esta definición es aplicable solo a mujeres blancas post menopáusicas, igualmente válida para los varones.<sup>31</sup>

Con respecto a las mujeres premenopausicas; los varones de menos de 50 años; y los niños, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD), recomienda el uso del score Z para el diagnóstico.<sup>33</sup> En estos casos los valores por debajo de -2 se consideran; por debajo de lo esperado y sugieren realizar los estudios para descartar una causa secundaria.<sup>33</sup>

La técnica aconsejada para evaluar la densidad ósea, es la absorciometria por rayos x de doble nivel de energía, conocida como DEXA.<sup>31-33</sup>

Factores de riesgo para la indicación de una densitometría<sup>31, 32</sup>

Uso de corticoides por más de 3 meses a una dosis de 7,5 mg de prednisona.

Tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados

Bloqueo hormonal en pacientes con cáncer de mama o de próstata

Hipogonadismo

Hiperparatiroidismo

Mala absorción intestinal

Cirrosis biliar primaria

Artritis reumatoide

Litiasis renal cálcica

Antecedente paterno de fractura osteoporótica

Antecedente personal de menopausia precoz

Edad mayor de 65 años en las mujeres y 70 en los hombres

Fractura previa para seguimiento del proceso

Existen muchas evidencias de que la mayoría de las fracturas por fragilidad; ocurren en sujetos con osteopenia. Hay una relación entre la baja masa ósea y la aparición de fracturas. Existen varias causas que predisponen a la aparición de fracturas, que serían independientes de la baja masa ósea<sup>31</sup>.

Los profesionales de la salud deben conocer quiénes pueden tener una mayor predisposición de presentar fracturas<sup>31-37</sup>

Para identificar el riesgo, se cuentan con varias herramientas. La más difundida es el Fracture Risk Assessment (FRAX); una aplicación diseñada por la OMS, con datos de cohortes de diversos países. Esta herramienta determina el riesgo de sufrir fracturas a 10 años para los hombres; y en las del sexo femenino, se tienen en cuenta diferentes factores de predisposición para fracturas.<sup>31</sup>

El cálculo puede hacerse con y sin valores de la densitometría, lo que representa una ventaja para quienes no tienen fácil acceso a la densitometría. No obstante; tienen algunas limitaciones debidas a que no incorpora todos los factores de riesgo de fracturas conocidos; como las caídas frecuentes y solo permite trabajar con la DMO de cuello femoral.<sup>31</sup>

Además, algunos factores de riesgo; como el antecedente de fractura o la toma de corticoides se consideran como una variable dicotómica.<sup>31</sup> Los autores están trabajando para mejorarla; y recientemente, se ha propuesto un algoritmo para modificar el cálculo según la dosis de corticoides.<sup>31</sup>

En el algoritmo, se cambió el resultado de FRAX; según la edad; y la dosis de glucocorticoides (baja/media o alta), de lo que resulta un valor superior del riesgo de fracturas (hasta +20% para fractura de cadera y 15% para fractura mayor). En las personas con una predisposición alta para fracturas o que ya tuvieron una fractura, la decisión de tratar no cambia. Esto ha sido incorporado en ciertas guías; que han cambiado las indicaciones para hacerse una densitometría, aquí se recomienda indicar en la población con escasos riesgo según las variables clínicas. Los puntos de corte que se usan en otros países como Inglaterra o EE. UU no son extrapolables a otras poblaciones. Por el cual se sugiere usar el FRAX; como una herramienta de valoración del paciente<sup>31, 32</sup>

### **Diagnóstico de osteoporosis en el joven**

Los especialistas de la Organización Mundial de la Salud, establecieron la palabra osteoporosis; para referirse a una clase densitométrica, que solo puede utilizarse en mujeres blancas posmenopáusicas; que tienen una masa ósea igual o inferior a  $-2,5$  desviaciones estándar con relación a la población joven de igual sexo, es decir un puntaje de T inferior de  $-2,50$  DS. También hay que resaltar; que estos

valores no pueden usarse en la mujeres jóvenes; porque no hay un consenso, para hablar de osteoporosis en mujeres premenopausicas, en estas mujeres, para hablar de baja masa ósea, se tiene también que tener en cuenta, los componentes que predisponen a una baja masa ósea; y no solo limitarse; a los hallazgos de la densitometría.<sup>31,33</sup>

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica; considera que estos valores no deben aplicarse en la mujer joven; y recomiendan usar, en esta población la escala Z. Un valor de Z menor de  $-2$  a nivel de la columna lumbar o fémur significan una densidad mineral ósea inferior del valor normal para la edad y el sexo del individuo.<sup>31,33</sup>

Por otra parte, para hacer el diagnóstico de osteoporosis premenopáusica; se recomienda considerar los otros componentes que favorecen la pérdida de la masa ósea; la historia de fracturas por osteoporosis y las enfermedades o medicamentos que favorecen la pérdida de la masa ósea y no se deben tener en cuenta solo los resultados de la densitometría.

Esta observación se ha hecho porque una disminución de la masa ósea en un joven, podría indicar simplemente una deficiente adquisición del pico de masa ósea; y no estaría relacionado con un mayor riesgo de fractura. Por otro lado, la predisposición de fracturas, es mayor en mujeres posmenopáusicas en relación con las premenopausicas; porque ellas, tienen el estímulo estrogenico, una mayor masa muscular, corticales más gruesas, menos remodelado óseo; y menor riesgo de caídas.<sup>33</sup>

La densitometría en las mujeres premenopausicas; debería solicitarse en las siguientes situaciones: historia de fractura por fragilidad y cuando se tiene causas secundarias de osteoporosis<sup>33</sup>.

La etiología de la baja masa ósea en mujeres premenopausicas puede estar relacionada, con la imposibilidad de alcanzar la masa ósea máxima esperada, o por pérdida ósea.<sup>33</sup>

El objetivo es distinguir entre estos dos grupos; porque el enfoque del tratamiento es diferente.<sup>33</sup> La evaluación consiste en una historia clínica detallada, un examen físico completo y estudios de laboratorio. El objetivo es identificar causas secundarias. La identificación de la causa contribuye a guiar el manejo.<sup>33</sup>

El laboratorio debe incluir la química sanguínea completa, calcio, fosforo, creatinina, fosfatasa alcalina, hepatograma, 25 hidroxivitamina D, perfil tiroideo, orina de 24 horas para el dosaje de calcio y creatinina. Si estas pruebas no explican la causa de la osteoporosis, se deberían hacer estudios adicionales; que incluyan anticuerpos para descartar enfermedad celiaca y la PTH (hormona paratiroidea) para descartar un hiperparatiroidismo, cortisol urinario, si se sospecha un síndrome de Cushing. Algunas mujeres pueden tener una masa baja ósea de pico bajo determinada genéticamente; otras causas deberían también investigarse, como ser: medicamentos, malnutrición, deficiencia de estrógenos; que se produjeron durante la adolescencia y que no están presentes en el momento de la evaluación. Los marcadores de recambio óseo, pueden suministrar información útil, si ellos están elevados, es probable que se encuentre un incremento de la reabsorción ósea; sin embargo, su normalidad pueden hacer difícil la interpretación. La adolescencia; y la edad adulta temprana, se caracterizan por un modelado óseo activo; y por aumentos fisiológicos de recambio óseo; además cuando se produce una fractura estos marcadores pueden estar elevados.<sup>33</sup>

Cuando no se encuentra ninguna causa, se dice que la osteoporosis es idiopática.<sup>33</sup>

La conducta terapéutica, se realiza con suplementos con calcio, vitamina D, ejercicio físico. No se conoce sobre la seguridad y efectividad de los medicamentos (bifosfonatos. denosumab). El tratamiento con medicamentos, se reserva para las personas con fractura, pérdida de masa ósea activa; y/o causas secundarias de osteoporosis y baja masa ósea.<sup>33</sup>

En las pacientes; que presentan una etiología secundaria, el tratamiento se dirige a tratar la patología causante; se le aconseja a las mujeres los cambios del estilo de vida, como ser una dieta correcta con calcio y vitamina D (1000 mg. de calcio de la dieta y 600 unidades internacionales de vitamina D al día), actividad física diaria, suspender el cigarrillo, mantener el peso correcto, ingestión de alcohol en forma moderada.<sup>33</sup>

No hay evidencias, de que ejercicios de alta intensidad, como correr tengan mayor ventaja, comparada con ejercicios de menor intensidad, como caminar. El ejercicio excesivo en las mujeres premenopausicas; puede ocasionar pérdida de peso; lo que puede empeorar la perdida de la masa ósea.<sup>33</sup>

Existen pocos estudios, relacionados con el uso del tratamiento antiresortivo en mujeres premenopaúsicas con osteoporosis. Las investigaciones; que revelan las ventajas de los bifosfonatos para evitar la osteoporosis producida por corticoides fueron autorizados por la FDA (Food and Drug Administration), para su utilización en mujeres premenopausicas tratadas con corticoides.<sup>33</sup>

La decisión de iniciar el tratamiento con bifosfonatos en cualquier mujer premenopaúsica, debe estudiarse caso por caso. El objetivo debe ser la menor duración posible del uso de estos fármacos, por el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula; y las fracturas femorales atípicas, también los bifosfonatos cruzan la

placenta; y se pueden acumular en los huesos fetales (en estudio en ratas), de manera que no deben usarse en pacientes embarazadas.<sup>33</sup>

Se reserva el uso de bifosfonatos, para mujeres premenopausicas que toman corticoides mayor o igual a 7,5 mg por día; que presentan una fractura por osteoporosis o que tienen una baja masa ósea. De acuerdo a las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR), para mujeres premenopáusicas en edad de procreación, recomiendan el tratamiento con bifosfonato oral; cuando hay antecedentes de fractura por osteoporosis o si tiene un score Z – 2; y dosis de 7,5 mg/día de prednisona, o si van a recibir corticoides por un tiempo igual o superior a 6 meses, siempre que la paciente no tenga planes de embarazo durante el tiempo de tratamiento de la osteoporosis; y se utilice un método anticonceptivo eficaz.<sup>33</sup>

En caso de tratarse de una osteoporosis de causa secundaria, el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad subyacente.<sup>33</sup>

En mujeres premenopáusicas, sin evidencia de pérdida ósea acelerada; los expertos sugieren, un manejo conservador sin tratamiento farmacológico. Estas pacientes, necesitan un control de la densidad mineral ósea, en uno o dos años para asegurar una masa ósea estable.<sup>33</sup>

### ***Causas secundarias de osteoporosis***

La osteoporosis secundaria, obedece a varias causas relacionadas con enfermedades, medicamentos y conductas que disminuyen la masa ósea e incrementan el riesgo de fractura osteoporotica. Independientemente de la edad; y del déficit de estrógenos; se produce en una de cada cinco mujeres a quienes se les diagnostica osteoporosis; y casi el 50% de los varones, presentan fracturas osteoporoticas.<sup>33</sup>

Muchas enfermedades endocrinas, del aparato digestivo, del tejido conectivo, infecciones y tumores; así como el uso de medicamentos tienden a asociarse con una baja masa ósea y a una mayor predisposición de fracturas.<sup>9-12</sup>

A pesar de que son muchos los medicamentos asociados con la disminución de masa ósea, los más comunes son los inmunosupresores, los corticoides, los anticonvulsivantes, la heparina y los inhibidores de la bomba de protones.<sup>2,9</sup>

Estudios que deben realizarse para la pesquisa de osteoporosis secundaria:

### **Epidemiología**

De acuerdo a la definición del The National Institute of Health (EE. UU.); que se ha publicado en el 2001, la osteoporosis es una patología que afecta a toda la estructura del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea; y un cambio de la micro arquitectura ósea, que da lugar a un hueso débil, con una mayor predisposición, para presentar fracturas.<sup>31</sup>

La etiología más frecuente de la disminución de la masa ósea, es el cambio hormonal; que se presenta como resultado del climaterio y del envejecimiento.<sup>1, 2</sup>

La prevalencia del daño orgánico sobre el sistema musculo esquelético en particular, la presencia de una baja masa ósea en pacientes con LES, varía según los diversos autores, alrededor de 1,4 al 68% para la osteoporosis; y 25 al 74% para la osteopenia, estos resultados difieren, según los diferentes investigadores y se explicaría, por el tipo de diseño utilizado, el tamaño de la muestra, la edad de los pacientes, la raza, el género y el tratamiento utilizado.<sup>1,2</sup>

En un estudio realizado por Rees et al<sup>13</sup>, en 7332 pacientes con LES y 28,079 controles agrupados por edad y sexo en el Reino Unido. Este investigador encontró un aumento de 2,53 veces más de osteoporosis en pacientes con LES.<sup>13</sup>

En el estudio realizado por Bultink et al, la osteopenia se encontró en un 39 % y la osteoporosis en un 4 % de los pacientes con LES.<sup>38</sup>

Se han reportado fracturas en un 6 a 42 % de los pacientes con LES, las localizaciones más frecuentes son: vertebras, costillas, tobillo, brazos, etc. esta predisposición elevada de fracturas, se relacionó con la duración de la enfermedad y con el uso de corticoides.<sup>2, 38-43</sup>

### **Causas de la disminución de la masa ósea en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**

La disminución de la baja masa ósea, es un hecho habitual, en personas afectadas con lupus, el hueso trabecular (costillas, vertebras), es más frecuente que sean afectados, los huesos largos, son poco afectados; generalmente son asintomáticas a excepción que se produzca una fractura, la disminución de la masa ósea puede deberse a varios factores (edad, menopausia) o a factores asociados con la patología, con el tratamiento; y con el daño de órgano (ej. falla renal crónica).<sup>1,44-48</sup>

La causa de la baja masa ósea, en personas con lupus; puede ser secundaria a la inflamación sistémica, a la presencia o ausencia del anticuerpo anti Ro, Anti Sm, anticuerpo anticitrulina, los relacionados con la deficiencia de la vitamina D, factores hormonales, a los efectos secundarios de los fármacos (corticoides, inmunosupresores etc.), o a factores genéticos.<sup>2, 43</sup>

En el estudio realizado por Bultink et al, con el objetivo de determinar el riesgo de fractura en pacientes con LES, versus controles pareados, se estudiaron pacientes con lupus, cada paciente fue emparejado con 6 controles, la duración del seguimiento fue de 6.4 años. Los pacientes con LES tuvieron un riesgo de fractura 21 veces mayor que los controles; este riesgo se incrementó cuando se tuvo en cuenta, la duración de la enfermedad. El uso de corticoides en los seis meses previos, aumentó el riesgo

de fracturas. Los eventos cerebrovasculares, las convulsiones; y las fracturas osteoporóticas previas, se identificaron como predictores de fracturas clínicas. Estos investigadores concluyeron que hay un mayor riesgo de fractura en pacientes con LES.<sup>38</sup>

Ha despertado interés, en los últimos años, la osteoporosis; y la baja masa ósea en pacientes con LES. Los estudios reportados en la literatura son aun escasos, sobre todo; en lo que se refiere a las mujeres premenopáusicas. Los pacientes con LES, tienen un mayor riesgo de presentar una densidad mineral ósea (DMO) disminuida, cuando se la compara con la población general.<sup>41</sup>

La etiología de la disminución de la masa ósea, se considera es de causa multifactorial. Las personas con lupus, tienen los factores predisponentes tradicionales y los riesgos atribuidos a la patología en sí. Las causas tradicionales son: el tabaquismo, la edad, el sedentarismo, la ingestión de alcohol, tener bajo peso, antecedentes familiares o propios de fracturas por osteoporosis; y presentar climaterio precoz. Los riesgos relacionados con la enfermedad son: la actividad de la enfermedad, que disminuye la función de los osteoblastos, variando el equilibrio osteoblastos/osteoclastos, la utilización de fármacos (corticoides, ciclofosfamida, etc.), la vitamina D (insuficiente/deficiente), el tiempo de evolución del lupus; y la severidad de la enfermedad.<sup>1, 44-53</sup>

### **Factores de riesgo clínicos para una baja masa ósea en personas con lupus.**

Los factores de riesgo tradicionales; que producen la aparición de una baja masa ósea; como la edad avanzada, la menopausia, el bajo peso corporal, están presentes en pacientes con lupus.<sup>43</sup>

En la investigación realizada, por Almehed et al<sup>15</sup>, los factores predisponentes para osteoporosis fueron: la edad avanzada, el bajo peso, la nefropatía crónica con

insuficiencia renal, la inflamación sistémica; el uso de corticoides no fue demostrado como responsable de osteoporosis en este estudio.<sup>15</sup>

Con relación a la influencia del género sobre la masa ósea, en enfermos con lupus, aún no está bien aclarado, debido a que gran parte de las investigaciones se llevaron a cabo solo en mujeres. Han sido publicados estudios realizados en varones; los cuales revelaron, que los varones presentaron una masa ósea disminuida cuando se los comparo con varones sin lupus.<sup>1, 2</sup>

En el estudio llevado a cabo por Xia et al <sup>16</sup>, los factores asociados con la baja masa ósea, y osteoporosis en personas con lupus fueron: la edad avanzada, la duración de la enfermedad mayor a 8,5 años, concentraciones elevadas en el suero del factor de necrosis tumoral; y la interleuquina 1, que producen un incremento de la resorción ósea e inhiben la formación ósea. Al mismo tiempo, estos investigadores, revelaron, que la utilización de corticoides, está asociado con una baja masa ósea, fracturas y osteoporosis. Los corticoides producen la perdida de la masa ósea. Se debería porque afectan la función de los osteoblastos y al mismo tiempo inhiben la absorción del calcio a nivel intestinal. Estos investigadores demostraron que la menopausia se relacionó con una baja masa ósea y osteoporosis. Las mujeres afectadas con el lupus podrían sufrir una menopausia temprana, como consecuencia de la actividad de la enfermedad; y al efecto de los medicamentos que se usan para tratar esta patología. El climaterio es una causa reconocida de osteoporosis asociada a la falta de estrógenos y también la presentan las mujeres con lupus.<sup>16</sup>

También se han reportado, otras causas predisponentes de baja masa ósea, como el uso de antipalúdicos; estas drogas podrían alterar el metabolismo de la vitamina D y de esa manera causar una baja masa ósea.<sup>25</sup>

Con relación a la raza, se ha reportado en la literatura una disminución de la masa ósea en pacientes afroamericanas con lupus comparado con mujeres blancas, después de realizar el ajuste con el uso de corticoides; las pacientes de raza negra tendrían una mayor predisposición de presentar una baja masa ósea.<sup>2</sup>

El fumar; y la ingestión de alcohol, se relacionan con una mayor predisposición para presentar una baja masa ósea. El consumo exagerado de alcohol se relacionó con una baja masa ósea en los varones chinos con LES;<sup>2</sup> por el contrario el fumar, no se asoció con la baja masa ósea.<sup>2</sup> Otros factores de riesgo son la falta de actividad física; y la insuficiencia gonadal, que puede ser inducida por la ciclofosfamida.<sup>2</sup>

### **Papel de la inflamación sistémica**

La enfermedad no controlada; da lugar a una inflamación crónica, la cual puede inducir una pérdida de la masa ósea en personas con LES; pues las citoquinas proinflamatorias producen un incremento de la resorción ósea; y disminuyen la actividad osteoblástica. Los estudios en pacientes con LES, con enfermedad activa demostraron niveles aumentados en el suero del factor de necrosis tumoral alfa (TNF);<sup>17</sup> y concentraciones elevadas de la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDL).<sup>2, 18</sup> Los lípidos oxidados, son capaces de activar las células T, lo que a su vez pueden inducir una mayor producción de TNF; y el receptor activador de factor nuclear (RANKL). Tanto el TNF como el RANKL incrementan la maduración; y la función de los osteoclastos, ese sería el mecanismo de la pérdida de la masa ósea<sup>17,</sup>

18

Por otra parte, las lipoproteínas de baja densidad, LDL oxidadas, disminuyen la maduración de los osteoblastos; y de esta manera podrían generar una disminución de la formación ósea.<sup>18</sup>

En la investigación realizada por Zhu et al<sup>21</sup>, con un seguimiento de 5 años en 125 mujeres chinas de entre 19 a 72 años de edad, con una duración media de la enfermedad de 10 años; este investigador encontró una mayor disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con enfermedad activa y severa; y se asoció con el uso de corticoides, particularmente con una disminución de la densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar.<sup>21</sup> Estos investigadores demuestran, que aparte de los factores de riesgo tradicionales para osteoporosis, como la menopausia, la actividad severa de la enfermedad, contribuyen a la pérdida de la densidad mineral ósea, los brotes de la enfermedad; se asociaron con la pérdida de la densidad mineral ósea a nivel de la cadera y la columna lumbar, esta pérdida fue mayor en pacientes que recibían corticoides, particularmente a nivel de la cadera; y el efecto fue independiente de la dosis acumulada de corticoides.<sup>21</sup>

La afectación de órganos, sobre todo a nivel renal, se asoció con una disminución de la densidad mineral ósea cuando se comparó con el daño a otros órganos; sobre todo a nivel de la cadera.<sup>21</sup>

El daño producido en el sistema musculo esquelético, no se asoció con una disminución de la masa ósea. Los resultados de este estudio, muestran, que la inflamación crónica sistémica, es un importante factor de riesgo de pérdida de la densidad mineral ósea. Estos investigadores afirman, que este efecto puede prevenirse, con el control de la actividad de la enfermedad.<sup>21</sup>

La nefritis lupica se observa hasta en un 60% de los pacientes con LES durante el curso de la enfermedad; esta afectación puede conducir a una insuficiencia renal crónica. En la falla renal severa, el hiperparatiroidismo secundario puede presentarse; y puede dar lugar a un aumento de la resorción ósea, junto con concentraciones

disminuidas de la 1,25-dihydroxyvitamina D, pueden inducir una disminución de la masa ósea. Sin embargo, una asociación entre la función renal deteriorada; y una baja masa ósea, se ha demostrado en un solo estudio; que se podría explicar por la exclusión de pacientes con falla renal crónica en la mayoría de los estudios.<sup>2, 22</sup>

### **Factores Serológicos**

Los datos sobre el papel de autoinmunidad sobre la masa ósea en pacientes con LES son muy limitados. En una investigación de tipo transversal en 34 pacientes con LES, se encontró una relación entre la presencia del anticuerpo anti-Sm; y una masa ósea más alta a nivel de la cadera; mientras que la presencia del anticuerpo anti-Ro, fue asociada negativamente con una densidad mineral ósea baja en la cadera. En el mismo estudio, no se encontró ninguna relación, entre la presencia o ausencia de anticuerpos anti-DNA con la densidad mineral ósea. El papel de otros autoanticuerpos con respecto a la resorción ósea, en pacientes con lupus no se conoce.<sup>2, 6, 7, 12</sup>

### **Factores Metabólicos**

#### **La vitamina D**

Es una hormona esencial para el metabolismo del hueso, posee receptores en los osteoblastos; y osteocitos, e incrementa la expresión de RANKL; lo cual induce la diferenciación y maduración de los osteoclastos, aumenta la resorción ósea en los casos de hipocalcemia, así como favorece, la diferenciación del osteoblasto gracias a la expresión de factores de crecimiento y como resultado induce una mayor formación ósea.<sup>23-25</sup>

Estudios realizados en diferentes países, mostraron un aumento de la frecuencia de la deficiencia de la vitamina D en personas con lupus; que pueden ser responsables de una baja masa ósea.<sup>2, 14</sup>

La deficiencia de la vitamina D es muy frecuente en la población general; y ha sido reportada también, su deficiencia en pacientes con LES; ello puede contribuir al desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. Su acción principal es estimular los enterocitos para facilitar la absorción de calcio, también disminuye la absorción de fosfato a nivel intestinal; y suprime la liberación de la hormona paratiroidea por la glándula paratiroides, regula la función de los osteoblastos y osteoclastos.<sup>50-53</sup> La síntesis a nivel de la piel, es la principal fuente de vitamina D. La deficiencia de la vitamina D, conduce a una menor absorción de calcio y fosforo, al principio de la deficiencia, la hipofosfatemia, es más importante que la hipocalcemia; si la deficiencia es permanente, se produce hipocalcemia; ello da lugar a un hiperparatiroidismo secundario, que produce una descalcificación de los huesos.<sup>50,51</sup> El uso de corticoides en forma crónica, conduce a una disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal dependiente de la vitamina D; este es uno de los mecanismos por el cual los corticoides producen osteoporosis.<sup>50,51</sup> El suplemento con calcio y vitamina D, en estos pacientes pueden reducir estos efectos adversos de los corticoides <sup>50,51</sup>

La vitamina D, se puede considerar que tiene también, un efecto inmunomodulador; su deficiencia puede ser un factor de riesgo para desarrollar LES, favorece la actividad de la enfermedad; así como induce la producción de autoanticuerpos, la actividad del lupus puede aumentar por la deficiencia de la vitamina D y esta condición es muy prevalente en pacientes con LES.<sup>2,12</sup>

Las causas de la deficiencia de vitamina D, en los pacientes con lupus, serían las siguientes: la falta de exposición al sol, el uso de filtros solares, el uso de medicamentos como los corticoides, antipalúdicos, inhibidores de la calcineurina que alteran el metabolismo de la vitamina D. No exponerse al sol o tener la piel oscura

producen menor síntesis de la vitamina D, la deficiencia es más importante en personas de piel oscura.<sup>2, 12</sup>

La vitamina D insuficiente/deficiente, puede asociarse con un empeoramiento de la enfermedad, puede ser causa de debilidad y fatiga, predisponen a una mayor susceptibilidad a infecciones; y pueden dar lugar a enfermedades autoinmunes; en las personas con lupus, puede producir un incremento de la producción de autoanticuerpos y dar lugar a un lupus más severo. Puede desencadenar la actividad de la enfermedad.<sup>2, 51</sup>

Un estudio realizado por Borba et al<sup>24</sup>, mostro una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D con la baja masa ósea a nivel de la columna vertebral y fémur.<sup>2, 50, 51</sup>

El uso de corticoides, de hidroxiclороquina, también se asocian con la deficiencia/insuficiencia de la vitamina D. La intolerancia a la luz ultravioleta es muy frecuente en personas afectadas por el lupus y por ello, los pacientes evitan la exposición al sol, lo cual disminuye la síntesis de vitamina D, a nivel de la piel. Las personas con piel oscura, tienen una mayor probabilidad de presentar deficiencia de la vitamina D, a causa de que la melanina disminuye la síntesis a nivel de la piel.<sup>2,</sup>

51

Un estudio en Estados Unidos mostro concentraciones insuficientes/deficientes de vitamina D, en pacientes con LES de origen afroamericano comparado con las pacientes lupicas de origen caucásico. Las pacientes con LES, generalmente usan filtros solares y la recomendación de no exponerse al sol por los médicos; lo cual puede inducir a una disminución o directamente a una suspensión de la síntesis de la vitamina D, todos estos factores podrían explicar la insuficiencia /deficiencia de la vitamina D.<sup>2</sup>

La insuficiencia renal crónica, que puede ser secundaria a una nefritis lúpica o a la hipertensión arterial, en los pacientes con LES, puede acompañarse con una deficiencia de 1,25(OH) vitamina D. Un estudio canadiense mostro una asociación entre niveles elevados de creatinina con una insuficiencia de vitamina D. Otros estudios han publicado una asociación entre las concentraciones insuficientes/deficientes de vitamina D con la actividad del lupus.<sup>2, 22</sup>

El tratamiento con corticoides, puede afectar las concentraciones de vitamina D. La utilización prolongada de este fármaco altera el metabolismo de la vitamina D; induce la producción de metabolitos inactivos; como consecuencia hay una menor absorción intestinal de calcio. En pacientes con LES, hay una asociación entre la dosis acumulativa de corticoides; y la deficiencia de ambos 25(OH) vitamina D; y 1,25(OH) vitamina D.<sup>25</sup>

La Hidroxicloroquina; la cual es utilizada para el tratamiento del lupus, disminuye la concentración de la vitamina D; porque inhibe la conversión de la 25(OH) en 1,25(OH); por inhibición de la enzima alfa 1 hidroxilasa; sin embargo otros estudios no demostraron el efecto de la hidroxicloroquina sobre las concentraciones de vitamina D en personas con LES.<sup>2, 26</sup>

Se han detectado anticuerpos anti-vitamina D en el 4% de los pacientes con LES; pero su importancia clínica no está definida, su presencia no se asoció con la deficiencia de la vitamina D.<sup>2, 27</sup>

### **Factores Hormonales**

Las hormonas sexuales tienen un efecto protector sobre la masa ósea. Generalmente. Las personas afectadas por el lupus, tienen niveles altos de estrógenos, y bajos de andrógenos, cuando se los compara con los personas de igual género; y edad. Las concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA), su

concentración es un indicador del estado androgénico suprarrenal, suelen estar disminuidos en personas con LES, en comparación con los controles emparejados por edad y sexo; y las personas con lupus activo tienen concentraciones más bajas cuando se las compara, con las pacientes con enfermedad inactiva. En la población general, las concentraciones de DHEA disminuyen progresivamente con la edad a partir de la tercera década; y la disminución, está relacionada con la pérdida ósea atribuida a la edad.<sup>2, 28</sup>

En pacientes con LES, el bajo estado androgénico, puede acompañarse de una baja masa ósea.<sup>28</sup>

### **Estrógenos**

Los estrógenos tienen un efecto protector sobre el hueso a través de diversos mecanismos. Por una parte, tanto los osteoclastos como los osteoblastos poseen receptores estrogénicos; y en los osteoblastos favorecen la acción de la osteoprotegerina (OPG) frente al RANKL; y, por otra, disminuyen la secreción de citoquinas osteorresortivas por parte de los macrófagos; y los linfocitos.<sup>2</sup>

El estado hormonal en pacientes con LES, se caracteriza por presentar concentraciones elevadas de estrógenos; y bajos de andrógenos, lo cual es caracterizado por un aumento de la hidroxilación del 16 alfa estradiol, un aumento de la oxidación de la testosterona y una disminución de la dehidroepiandrosterona (DHEA). Un estudio en pacientes premenopáusicas con LES, reveló una relación entre concentraciones bajas de sulfato de DHEA y baja masa ósea.<sup>2, 28, 29</sup>

### **Factores Genéticos**

Con relación a los factores genéticos; que tienen influencia sobre la densidad mineral ósea, puede estar influenciada por el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D (IVDR).<sup>1</sup> Se considera, que los pacientes con lupus que tienen el genotipo

ff del FOK-I del receptor tienen valores más altos de la masa ósea que los pacientes con los genotipos FF y Ff. En un estudio realizado en pacientes con LES, mostro un alto promedio de la masa ósea a nivel de la columna lumbar en pacientes portadores del genotipo FOK IVDR comparado con pacientes con el fenotipo F; y con genotipos Ff, estos resultados podrían ser explicados por la asociación FOK I receptor de la vitamina D el polimorfismo del gen; y el estado de la vitamina D en pacientes con LES. Los pacientes portadores del gen FOKIFF tienen niveles aumentados de 25(OH) comparado con los portadores del gen FF; sin embargo no hay asociación entre el FOK I VDR y la masa ósea.<sup>2, 30</sup>

### **Factores Farmacológicos**

En cuanto a los factores farmacológicos, los corticoides tienen una acción positiva sobre la formación ósea en concentraciones normales. Cuando se encuentran elevadas, disminuyen la función de los osteoblastos; y, al principio, también aumentan la de los osteoclastos, dando lugar a una pérdida de la masa ósea.<sup>9-12</sup>

Los glucocorticoides, son usados extensamente en pacientes con LES, para el control de los brotes; y complicaciones del lupus. Con relación a la masa ósea, los glucocorticoides juegan un doble rol; por un lado; los corticoides inducen una pérdida de la masa ósea, pero por otra parte, los corticoides también tienen efectos benéficos sobre la masa ósea al suprimir la actividad de la enfermedad; sin embargo, se han reportado en la literatura investigaciones que demuestran que, la pérdida de la masa ósea ocurre con dosis diarias de 7.5mg. El uso de dosis más alta de corticoides, en pacientes con enfermedad más activa, puede producir una pérdida de la masa ósea; se puede evitar en pacientes con formas más leves, administrando dosis pequeñas de corticoides.<sup>9-12</sup>

El uso de corticoides es común en personas con LES; sin embargo tiene muchos efectos adversos, con relación al desarrollo de osteoporosis, sus efectos son indirectos, al inhibir la absorción de calcio en el intestino, inducen una menor reabsorción de calcio por los riñones y secundariamente puede dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario; sin embargo el hiperparatiroidismo no juega un papel central en la patogenia de la osteoporosis, en los pacientes con LES, pues las concentraciones de parathormona, es generalmente normal en estos enfermos.<sup>9-12</sup>

Los corticoides disminuyen la proliferación, la maduración y función de los osteoblastos, los corticoides también disminuyen la apoptosis de los osteoclastos.<sup>9-12</sup>

La utilización de corticoides se acompaña de una importante disminución de la masa ósea, este efecto ya se puede apreciar en los primeros 6 meses de tratamiento, el uso de corticoides predispone a la aparición de fracturas, que puede darse con dosis tan bajas como de 2,5 mg.<sup>9-12</sup>

Como el tratamiento con corticoides, se asocia con una pérdida de la masa ósea, este efecto puede ya presentarse a inicios del tratamiento. El riesgo de fractura se ha reportado en la literatura con dosis tan bajas como de 2,5 a 7,5 mg diarios; en consecuencia, el tratamiento de la osteoporosis como resultado del uso de corticoides, debe tratarse en forma enérgica; en especial en las pacientes con riesgo de fracturas como las mujeres postmenopáusicas, o aquellas con antecedentes de fractura por fragilidad.<sup>9</sup>

Para disminuir los efectos adversos de los corticoides, se deberían utilizar las dosis más bajas que mantengan controlada la enfermedad y el menor tiempo posible y se debe introducir, el inmunosupresor precozmente para lograr suspender lo antes posible los corticoides.<sup>40</sup>

La dosis diaria de calcio que debe recibir la paciente varía entre 1000 al 1200mg; y también deben recibir vitamina D, entre 600; y 800 unidades internacionales a través de la dieta o por medio de suplementos.<sup>40, 41</sup>

Los corticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio; y aumentan la excreción urinaria de calcio; por lo tanto, los suplementos de calcio pueden disminuir este efecto de los corticoides. A pesar de que los suplementos con calcio y vitamina D, son necesarios para contrarrestar los efectos adversos de los corticoides; puede que no sean suficientes para pacientes que reciben altas dosis y estos pacientes podrían ser candidatos para recibir tratamiento farmacológico. Sobre todo para los pacientes que tengan un alto riesgo de fractura (pacientes con osteoporosis establecida), para pacientes sin osteoporosis establecida se puede calcular el riesgo, usando la calculadora de riesgo de fractura para mujeres posmenopáusicas. Para mujeres premenopáusicas la herramienta FRAX, no fue establecida, en este grupo de pacientes el riesgo de fractura no está bien aclarado, el riesgo de fractura de las mujeres premenopáusicas es menor comparada con las menopáusicas.<sup>2, 40</sup>

Con relación a la hidroxiclороquina, su uso, fue asociado con una densidad ósea más alta a nivel de la columna lumbar; y la cadera.<sup>2, 12</sup> Sin embargo; otros estudios mostraron una baja masa ósea en pacientes tratadas con hidroxiclороquina, comparado con las pacientes lupicas que nunca lo habían recibido. Sin embargo; las pacientes que recibieron hidroxiclороquina, presentaban artritis persistente y fotosensibilidad, eran además fumadoras comparadas con las pacientes lupicas que no lo habían usado. Se ha reportado en la literatura, una disminución de la masa ósea en pacientes que usaron hidroxiclороquina<sup>2</sup>, pero en otro estudio realizado, no se demostró la influencia de la hidroxiclороquina sobre la masa ósea.<sup>2</sup>

El tratamiento de los pacientes con inmunosupresores, el cual permite el control de la enfermedad; puede producir una disminución de la masa ósea, pero su empleo favorece el ahorro de corticoides. La determinación de la dosis segura de glucocorticoides es importante; la influencia de los autoanticuerpos; y el uso de la hidroxicloroquina sobre el metabolismo óseo, requiere de más investigaciones.<sup>2, 12</sup>

### **Osteoporosis en pacientes con Lupus**

La pérdida de la densidad ósea trabecular, es un problema considerable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, el hueso trabecular (costillas vertebras) tienen más probabilidades de ser afectados, que los huesos corticales largos.<sup>1, 5,9</sup>

Los factores de riesgo tradicionales de osteoporosis (edad, estado post menopáusico), así como; presentar una actividad de la enfermedad más severa (nefritis) ocasiona un mayor daño orgánico, requiere un mayor uso de corticoides y de inmunosupresores, lo que puede dar lugar a una disminución de la masa ósea.<sup>1, 2, 5, 9, 12</sup>

Otros factores predisponentes de una baja masa ósea, son el tabaquismo, la inactividad física y la deficiencia gonadal prematura. La osteoporosis de localización lumbosacra, se observa en un 3 al 34%; y a nivel del fémur del 2 al 6 %, en las pacientes con LES, la osteopenia se observa a nivel de la columna vertebral en un 35 al 62%; y en el fémur en el 29 al 48%. El riesgo de fractura ocurre en el 9 al 12% de los pacientes, de aquellas que sufren fracturas el 90% son osteopenicas y el 32% tienen osteoporosis.<sup>1, 5</sup>

Las mujeres con lupus frecuentemente evitan la exposición al sol; y por lo tanto necesitan de los suplementos de vitamina D. La osteopenia; y la osteoporosis incrementan el riesgo de fractura en personas con LES. Este riesgo puede aumentar 5 veces más; los factores que se relacionaron significativamente fueron: la edad

avanzada al tiempo del diagnóstico del lupus, una mayor duración de la enfermedad, el uso prolongado de corticoides y la menopausia.<sup>1, 5</sup>

### **Prevención y tratamiento de las fracturas por osteoporosis en pacientes con Lupus eritematoso sistémico**

Las medidas de cambios en el estilo de vida son esenciales, para la prevención y el manejo de la osteoporosis; y las fracturas. Estos incluyen evitar fumar, limitar la ingestión de alcohol, mantener un peso corporal normal, evitar caídas y realizar regularmente actividad física.<sup>33</sup>

Sin embargo, hasta la fecha; aún no se han obtenido pruebas de estudios controlados aleatorios de que la modificación del estilo de vida se asocie con un efecto positivo significativo sobre la masa ósea; y / o una reducción en la aparición de fracturas en personas con LES<sup>54</sup>. Se debe insistir con una dieta adecuada de calcio; y vitamina D, que son importantes para el metabolismo óseo y la función neuromuscular.<sup>12, 33, 54</sup>

La dosis total de calcio (complementos dietéticos) debe ser de al menos 1000 mg por día, mientras que los que reciben corticoides, se recomiendan 1200–1500 mg / día, es importante que reciban suplementos con vitamina D (800–1000 UI / día) en personas con concentraciones insuficientes/ deficientes de 25 (OH); que es muy frecuente en pacientes con LES; y en enfermos que usan corticoides.<sup>33, 34, 55</sup>

El tratamiento con medicamentos inmunosupresores es fundamental; no solo para disminuir la pérdida ósea inducida por la inflamación asociada con la actividad de la enfermedad; sino también para minimizar la dosis y la duración de la terapia con corticoides.<sup>1, 2, 5</sup>

El manejo de la osteoporosis en mujeres premenopáusicas, es diferente de las postmenopáusicas; porque la relación entre la masa ósea; y el riesgo de fractura no es igual comparada con la mujer postmenopáusica, en las mujeres premenopáusicas

no debe utilizarse solo los resultados de la masa ósea sino también, se debe relacionar con los factores de riesgo asociados de osteoporosis <sup>3</sup>

## **Materiales y Método**

### **Diseño**

Estudio observacional de corte trasverso prospectivo analítico de mujeres adultas premenopáusicas con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) que acudieron al Hospital Nacional de Itaugua en el periodo octubre 2017- octubre 2019

### **Muestreo**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos de mujeres con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) que acudieron al Hospital Nacional de Itaugua hasta completar el tamaño de la muestra.

### **Sujetos**

#### **Población enfocada**

Mujeres premenopáusicas con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

#### **Población accesible**

Mujeres premenopáusicas con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua

#### **Marco Temporal**

Mujeres con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua en el periodo octubre 2017 a octubre 2019.

#### **Criterios de Inclusión**

Fueron incluidas mujeres mayores de 18 años premenopáusicas con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) según los criterios del The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)<sup>56</sup>, con estudios completos, con densitometría ósea, que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital

Nacional de Itaugua el periodo de estudio y que aceptaron participar de la investigación.

#### Criterios de Exclusión

Fueron excluidas las mujeres con diagnóstico de LES menopaúsicas, varones, los pacientes con estudios incompletos, las pacientes con patologías que producen una disminución de la masa ósea (anorexia nerviosa, mala absorción intestinal, hipogonadismo, etc.) y las que se negaron a participar del estudio., las que tenían cáncer, pacientes con diagnóstico de osteoporosis previa al diagnóstico de LES.

#### Reclutamiento

Las pacientes fueron reclutadas en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional de Itaugua, previa autorización del Jefe de Departamento. Los datos fueron obtenidos a través de la visita al Departamento de Medicina Interna (consultorio de enfermedades autoinmunes y salas de internación) por la investigadora.

Se redactó una carta de solicitud de permiso para el jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, para realizar dicho estudio en su dependencia.

#### Variables

Las variables estudiadas fueron: edad, procedencia, nivel de instrucción, índice de masa corporal (IMC), actividad física, consumo de alcohol, ingesta de lácteos diario, tabaquismo actual, exfumador, antecedente personal y familiar de fractura, presencia de nefropatía crónica, tiempo de evolución de la enfermedad en meses , actividad de la enfermedad según el índice SELENA - SLEDAI, nefritis lupica, anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti DNA), anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles (ENA): anti Ro, anti Sm, anti cuerpo anticitrulina, complemento sérico (c3 y c4), eritrosedimentación, clereance

de creatinina, vitamina D, antecedentes de uso de corticoides, uso actual de corticoides, uso de pulsos de corticoides, uso de hidroxicloroquina, uso de inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, otros), calcemia, uso de bifosfonatos, suplementos de calcio, suplementos con vitamina D, uso de protector solar, hallazgos de la densitometría ósea (Z score a nivel de la columna lumbar y fémur).

### **Instrumento de trabajo**

Se redactó una ficha técnica en la cual se registraron, la identificación del paciente y las variables clínicas estudiadas, antes citadas. El mismo fue llenado por la investigadora.

### **Mediciones**

La densidad mineral ósea: las medidas se tomaron a nivel de la cadera (total y cuello femoral) y a nivel de la columna lumbar (L1-4). Fueron hechas usando los siguientes equipos DXA (modelo Lunar DXA ME +210591 GE, Lunar Prodigy Advance GE versión 12,2, Lunar DPX Sistema DXA (Versión (SP 2) fabricado por GE, Lunar Prodigy Primo PR+502860, Lunar Prodigy advance PA +500160 GE, HOLOGIC).

Los estudios, fueron realizados en varios centros de diagnóstico (El centro de referencia para el estudio, presento desperfectos técnicos durante el periodo de estudio, por el cual se recurrió a centros privados del país, se realizó por diferentes técnicos).

Para el diagnóstico se utilizó el score Z, se consideró baja masa ósea, valores iguales o menores a dos desviaciones estándar  $-2,0 DS$  <sup>33</sup>

- La determinación de la vitamina D, se realizó por el método (ECLIA), (inmunoensayo de electro quimioluminiscencia), reactivo de la marca Abbott.
- El laboratorio del Hospital Nacional de Itaugua utilizo la clasificación de Holick<sup>57</sup>
- Deseable: Superior a 30ng/ ml

- Insuficiencia: entre 21 a 30 ng/ml
- Deficiencia: inferior a 20 ng/ ml
- Anticuerpos anti-antígenos Nucleares Extractables (ENA), se realizó por el método ELISA automatizado, los puntos de corte: negativo index menor a 1,0. Positivo index mayor a 1,0. Reactivo marca: ORGENTEC.
- El anticuerpo anti Ro, punto de corte negativo: menor a 15 U/ml., indeterminado: 15 – 25 U/ml, positivo: mayor a 25 U/ml.
- El anticuerpo anti Sm: negativo: menor a 15 U/ml, indeterminado: 15 – 25U/ml, .positivo: mayor a 25 U/ml.
- El anticuerpo anticitrulina, se determinó por el método ELISA automatizado, equipo Alegría, el punto de corte: negativo: menor a 20 U/ml., positivo: mayor a 20 U/ml.
- El anticuerpo antinuclear, se determinó por el método de Inmunofluorescencia indirecta, el punto de corte se consideró con una dilución 1/80. Reactivo marca: Aesku.
- El anticuerpo anti DNA fue, determinado por Inmunofluorescencia indirecta, el punto de corte, se realizó con una dilución 1/10. reactivo marca: Aesku.
- El dosaje del complemento C3 y C4, fueron determinados por el método turbidimétrico. Complemento C3, valores de referencia (90-180mg/dl). C4 (10-40mg/dl) Índice de actividad SELENA SLEDAI Leve: 2-4, Moderada 4-8-severa mayor de 8.

### Definición operacional de las variables

<b>Características sociodemográficas</b>	Edad	Continua, en años.
	Nivel de instrucción	Primaria Secundaria Terciaria  Sin estudios
	Procedencia	Nominal: central, interior.
<b>Factores de riesgo tradicionales</b>	IMC <sup>57</sup>  <18,5 bajo peso  18,5- 24,9 peso normal  25 -29,9 sobrepeso  30 – 34,9 obesidad I  35-39,9 obesidad II  >40 obesidad III	Bajo peso, normal, sobrepeso, obeso.
	Actividad física <sup>58</sup>	30 min cinco veces por semana actividad física correcta, si no cumple esta actividad: sedentarismo. Nominal dicotómica, SI/NO
	Consumo de alcohol <sup>59</sup>	Consumo diario: ≥3 porciones SI/NO Dicotómica
	Ingesta de lácteos diario	ml /día cuantitativa discreta, se dicotomiza en adecuada y no, de acuerdo a si consume 3 raciones diarias de leche <sup>55</sup> .
	Tabaquismo	Cualquier consumo activo de cigarrillo al momento de la inclusión en el estudio, SI/NO, Nominal Dicotómica

	Antecedente personal de fractura	SI/NO Nominal Dicotómica
	Antecedente familiar de fractura	SI/NO Nominal Dicotómica
<b>Factores de riesgo relacionados con El lupus</b>	Nefritis lúpica	SI/NO Nominal Dicotómica
	Presencia de nefropatía crónica	SI/NO Nominal Dicotómica
	Tiempo de evolución en meses de la enfermedad	<5 años, > 5-10 años, >10 años: Nominal ordinal
	Índice de actividad SELENA SLEDAI <sup>60</sup>	Discreta, luego ordinal Leve: 2-4, moderada: 4-8, severa: >8
	ANA, Anti DNA	Discreta, luego se dicotomiza en positivo y en negativo de acuerdo al punto de corte.
	Complemento sérico (c3 y c4)	Continua, se dicotomiza en hipocomplementemia de acuerdo al punto de corte.
	Eritrosedimentación	Continua- dicotómica
	Clearance de creatinina	Continua, se dicotomiza en normal y bajo.
	Duración de la enfermedad mayor de 5 años	SI/NO, Nominal dicotómica
<b>Factores de riesgo serológicos</b>	Anti Ro	Continua, luego se dicotomiza en positivo y en negativo de acuerdo al punto de corte.
	Anti Sm	Continua, luego se dicotomiza en positivo y en negativo de acuerdo al punto de corte.
	Anti cuerpo anticitrulina	Continua luego se dicotomiza en positivo y en negativo de acuerdo al punto de corte.

<b>Factores de riesgo metabólicos</b>	Vitamina D ( ECLIA) (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia)	Continua, luego ordinal de acuerdo al punto de corte. Clasificación de Holick <sup>61</sup> Deseable: >30ng/ mL Insuficiencia: 21 a 30 ng/DI Deficiencia: <20 ng/ DI, SI NO Nominal Dicotómica
	Calcio, fosforo, magnesio	Continua , luego dicotomica normal, bajo SI/NO Nominal
<b>Factores de riesgo del tratamiento</b>	Antecedentes de uso de corticoides	SI/NO Nominal dicotómica
	Uso actual de corticoides,	SI/NO Nominal dicotómica
	uso de pulsos de corticoides,	SI/NO Nominal dicotómica
	uso de Hidroxicloroquina	SI/NO Nominal dicotómica
	Uso de inmunosupresores	Ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina. Nominal
	Suplementos de calcio	SI/ NO Nominal dicotómica
	Suplementos con Vitamina D	
<b>Variable principal</b>	Hallazgo de la densitometría ósea	Se utilizó el score Z ,valor de Z menor de -2 en columna lumbar o fémur indicaría una DMO por debajo del valor normal para la edad y el sexo del individuo. <sup>33</sup>

### Estimación del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se basó en una proporción esperada de 0,30 (30% de baja masa ósea en pacientes con LES premenopausicas<sup>3, 52</sup>), con una amplitud de 0,20 (precisión), nivel de confianza= 90%, lo que arroja un tamaño mínimo de 57 pacientes. Tabla 6E.<sup>62</sup>

### Análisis de datos y gestión de datos

Los datos se registraron en una planilla electrónica Microsoft EXCEL, posteriormente fueron analizadas con EPIINFO 2007, utilizando estadística descriptiva. Los resultados se expresaron en forma de proporciones para las variables

cualitativas y como media y desviación estándar para las continuas. Para establecer asociaciones significativas entre las variables se utilizaron tablas de contingencia y la prueba del chi cuadrado para variables cualitativas. Para la comparación de medias utilizo la prueba de T de student.

### **Control de calidad**

1. Se realizó un pretest de 10 pruebas para detectar fallas probables en la recolección de los datos.
2. La investigadora tuvo a su cargo la recolección de datos y el llenado de la planilla electrónica.
3. El tutor de la investigación realizo controles periódicos del manejo del estudio

### **Asuntos éticos**

Las pacientes fueron informadas del protocolo de investigación con el fin de colaborar con el llenado del cuestionario, con un consentimiento informado que incluyo: la naturaleza del proyecto de investigación, los procedimientos del estudio, riesgos y beneficios potenciales del estudio, protección de la confidencialidad, la investigadora se ofreció a responder a preguntas y a suministrar información adicional si era necesario.

Se respetaron los principios básicos de la Bioética

1. Principio de respeto a las personas, se obtuvo su consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación
2. Principio de la beneficencia, se aseguró que el protocolo proporcione los conocimientos válidos y generalizables; además se llevaron al máximo los beneficios y al mínimo los riesgos.
3. Principio de justicia, pues no se sacó provecho de los sujetos vulnerables, minoritarios ni dependientes.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

## Resultados

Fueron estudiadas 61 pacientes premenopáusicas con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La edad media, cuando se realizó el diagnóstico de LES, fue de  $25,6 \pm 7$  años y en el momento del diagnóstico densitométrico, la edad media fue de  $29,8 \pm 7,6$  años. La mayoría de las participantes eran procedentes del interior del país 31(50,8%), seguida por el departamento central 30 (49,18%). En cuanto al nivel de instrucción, la mayoría de las pacientes tenían estudios secundarios (54,10%) seguida por el nivel terciario (34,43%), y primarios (11,48%). Ver Tabla 1

**Tabla 1. Caracterización de las mujeres con lupus eritematoso Sistémico. n = 61**

<b>Características</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Mujeres premenopausicas		
<b>Procedencia</b>		
Interior	31	50,8
Central	30	49,18
Edad media al diagnóstico de LES	25,6 $\pm$ 7 (rango 18 - 43)	
Edad media al diagnóstico densitómetro	29,8 $\pm$ 7,6 (rango 18 - 43)	
<b>Nivel de instrucción</b>		
Secundario	33	54,10
Terciario	21	34,43
Primario	7	11,48
Ana positivo	58	96,6
Anti DNA positivo	21	35,5

### ***Factores de riesgo tradicionales relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea, en mujeres con LES.***

Con relación a los factores de riesgo tradicionales, se constató que el 40,98% de las participantes (n=25) eran sedentarias, tenían una baja ingesta láctea el 21,31% (n=13) de las pacientes. Una sola paciente era fumadora activa (1,64). La mayoría tenía el peso normal 41 (67,2%), sobrepeso el (14,7%) y obesidad (18%). Ver Tabla 2.

**Tabla 2 Frecuencia de factores de riesgo tradicionales de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico. n= 61**

<b>Factores</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Sedentarismo	25	40,98
Consumo de alcohol	0	0
Fumadora activa	1	1,64
Exfumadora	0	0
Baja ingesta láctea	13	21,31
Antecedente personal de fractura	0	0
Antecedente familiar de fractura	3	5
<b>*IMC</b>		
Normal	41	67,2
Sobrepeso	9	14,7
Bajo peso	1	1,64
Obesidad	11	18
Recibe suplementos de calcio	57	93,4
Recibe suplementos de vitamina D	47	77
uso de bifosfonatos	40	65,5

\*IMC: índice de masa corporal

***Factores de riesgo de baja masa ósea relacionados con la enfermedad (clínicos), en mujeres con LES***

El tiempo de evolución de la enfermedad, varió entre 6 y 228 meses, con una media de  $50,5 \pm 56,4$  meses. El puntaje SLEDAI osciló entre 2 y 33, con una media de  $6,5 \pm 6,5$  y una mediana de 4.

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el lupus eritematoso sistémico, 19 participantes (31,1%), tenían una duración de la enfermedad mayor de 5 años, la falla renal crónica se observó en 3 pacientes (4,92%), en cuanto a la actividad de la enfermedad: presentaron una actividad leve, 33 pacientes (54%), moderada 12 (19,67%). La actividad severa se observó en 15 pacientes (24,59%), la nefritis lúpica presentaron 31 participantes (50.8%), recibieron corticoides 57 (93.44%), antimaláricos 57 pacientes (93,44%) y los inmunosupresores, se utilizaron en 36 pacientes (59%). Ver tabla 3

**Tabla 3. Frecuencia de los factores de riesgo clínicos de baja masa ósea relacionados con la enfermedad (LES). n= 61**

Factores de riesgo clínicos	Frecuencia	Porcentaje
Duración de la enfermedad >5 años	19	31,1
Falla renal crónica	3	4,92
Nefritis lúpica	31	50,8
Actividad severa (SLEDAI >8)	15	24,59

### **Factores laboratoriales**

La hipocomplementemia, se presentó en un 45% (n= 27), la eritrosedimentación, la media fue de  $31,3 \pm 30,3$ . El promedio del título del ANA fue de  $995,51 \pm 1164$  y la media del anticuerpo anti DNA fue de  $274,2 \pm 830,8$ . El anti Ro se realizó en 53 participantes (86,8%), fue positivo en 29 de ellas (54,7%). El Anti Sm, se realizó en 53 participantes (86,8%), fue positivo en 13 de ellas (24,5%). El anticuerpo anti citrulina, se realizó en 49 participantes, fue positivo en 9 de ellas (18,3%). Ver tabla 4

**Tabla 4. Factores de riesgo laboratoriales relacionados con una baja masa ósea en mujeres con LES. n = 61**

Factores	Media $\pm$ DE	Valor min y max (mediana)	Frecuencia n	Porcentaje (%)
Eritrosedimentación eritrosedimentación $\geq 20$ mm la primera hora	$31,3 \pm 30,3$	1-105 (20)	19	(31,1%)
C3 (media)	$91,4 \pm 23,9$	20-103 (97)		
C4 (media)	$13,3 \pm 7,1$	2-36 (12)		
Hipocomplementemia			27	(45%)
ANA título	$996,5 \pm 1164$	40-5120 (640)		
Anti DNA título	$274,2 \pm 830,8$	10 -5120 (10)		
Anti Ro positivo			29	54,7%
Anti Ro negativo			24	45,28%
Anti citrulina positivo			9	18,3%
Anti citrulina negativo			40	81,6%
Anti Sm positivo			13	24,5%
Anti Sm negativo			40	75,4%

### **Metabólicos**

La vitamina D, se determinó en 55 participantes (90%), de las cuales mostraron valores insuficientes 28 (50,9%), deficientes 17 (32,6%), vitamina D insuficiente/deficiente 45(73,7%) y deseables 10 (18,1%).

La calcemia, la media fue de  $8,7 \pm 1,31$ . El calcio bajo se observó en 6 participantes (13%), magnesio bajo en una participante (2,2%), el fosforo se determinó en 45 pacientes, no se detectaron pacientes con fosforo bajo. Ver Tabla 5.

**Tabla 5. Frecuencia de factores metabólicos relacionados con una baja masa ósea, en mujeres con lupus eritematoso sistémico. (n=61)**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Total</b>
Vitamina D deseable	10	18,1%	55
Vitamina D insuficiente	28	50,9%	55
Vitamina D deficiente	17	32,6	55
Vitamina D insuficiente/deficiente	45	73,7	
Calcio bajo	6	13	46
Calcio normal	40	86,9%	46
Fosforo normal	45	100%	45
Fosforo insuficiente / deficiente	0	.	
Magnesio normal	38	97,44%	

### **Farmacológicos**

La mayoría de las participantes recibió corticoides (93,4%), la dosis  $\geq 7,5$  mg se utilizaron en un 32,7% (n= 20), la dosis promedio diaria de prednisona fue de  $14,8 \pm 18,4$ . El 62,7% de las participantes (n= 37) recibieron pulsos de metilprednisolona, los inmunosupresores se usaron en 36 pacientes(59%), los mas más usados fueron la ciclofosfamida, el micofenolato y la azatioprina, la mayoría de las pacientes recibieron hidroxiclороquina (96,6%). Ver tabla 6

**Tabla 6. Frecuencia de factores farmacológicos relacionados con una baja masa ósea, en mujeres con lupus eritematoso sistémico. n= 61**

Fármacos	n=	%
Uso de corticoides	57	93,44
Dosis de prednisona promedio	14,8 ± 18,4 Min 5 Max 75 (m 5)	
Dosis ≥ 7,5 mg	20	32,7
Pulsos de metilprednisolona 1g	37	62,7
Uso de Hidroxicloroquina	57	93,44
Uso de inmunosupresores	36	59
Ciclofosfamida	31	86,1
Azatioprina	14	32,5
Micofenolato	15	34,8
Metotrexate	1	2,3%
Otros fármacos (anticonvulsivantes, anticoagulantes)	0	

### ***Hallazgos de la densitometría***

La densitometría se realizó en las 61 pacientes, presentaron un valor de Z -2, 7 pacientes (11,48%), fue normal en 54 (88,5%). La localización en las 7 pacientes fue a nivel de la columna lumbar y tres en columna lumbar y fémur. Ver Tabla 7

**Tabla 7. Hallazgos de la densitometría ósea en mujeres premenopáusicas con Lupus eritematoso sistémico. n= 61**

Densitometría	n =	%	Columna lumbar	Fémur
Normal	54	88,5		
Baja masa ósea	7	11,48	7	3

### **Caracterización de las mujeres con baja masa ósea**

Las pacientes con baja masa ósea: la edad media fue de 25 ± 5,7, tenían la mayoría, estudios secundarios (57,14%), seguido por estudios primarios (28,5%), eran sedentarias en un 14,2%, tenían baja ingesta láctea el 28,5%, el peso era normal en un 71,4%, tenían una duración de la enfermedad mayor de 5 años el 42,8%, la

actividad severa se presentó solo en el 14,2%, la nefritis lúpica se presentó en un 42,8%, la hipocomplementemia en el 14,2%, ningún paciente presento el anticuerpo anti Sm , el anti Ro fue positivo en un 14,2%, todas recibieron hidroxicloroquina, y los corticoides se utilizaron en un 85,7%, y la vitamina D con concentraciones deseables se observó en un 18,1%. Ver Tabla 8.

**Tabla 8. Caracterización de las mujeres con baja masa ósea (n=7)**

	Media	Frecuencia	Porcentaje
Edad	25 ± 5,7(18-35) (m24)		
Primaria		2	28,5%
Secundario		4	57,14%
Terciario		1	14,2%
Sedentarismo		1	14,2%
Baja ingesta láctea		2	28,5%
Peso normal		5	71,4%
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses	50,5±56,4 6/228 (m24)		
Duración a la enfermedad mayor a 5 años		3	42,8%
Actividad severa		1	14,2%
Nefritis lúpica		3	42,8
Hipocomplementemia		1	14,2%
Eritrosedimentación ≥ 20 mm la primera hora		1	14,2%
Titulo ANA media	573,3±555, (2 80-1280) (m 320)		
Titulo anti DNA	18±13 10-40 (m 10)		
Anti Sm positivo		0	
Anti Ro positivo		1	14,2%
Anti citrulina positivo		1	14,2%
Uso de corticoides		6	85,7%
Uso de pulso de corticoides		3	42,8%
Uso de prednisona mayor ≥ de 7,5		3	42,8%
Uso de Hidroxicloroquina		7	100%
Uso de inmunosupresores		4	57,14%
Niveles deseable de vitamina D		3	42,8%
Niveles insuficientes de vitamina D		1	14,2%
Niveles deficientes de Vitamina D		2	28,5%
Calcio bajo		0	

### **Comparación vitamina D insuficiente / deficiente en mujeres con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus normal**

Se realizó el dosaje de vitamina D en 55 mujeres (90%), de las cuales, 10 (18,1%) tenían valores deseables, 28 (50%) valores insuficientes y 17 (32%) valores deficientes. Al comparar los valores de vitamina D, con la masa ósea, se encontró que 3 participantes con baja masa ósea (30%) y 7 pacientes con masa ósea normal (70%) tenían valores deseables de vitamina D. Una participante con baja masa ósea (3,5%) y 27 pacientes con masa ósea normal (96,4%) tenían valores insuficientes de vitamina D; en tanto que 2 participantes con baja masa ósea (11,76%) y 15 pacientes con masa ósea normal (82,24%), tenían valores deficientes de vitamina D.) La diferencia no fue estadísticamente significativa (valor  $p = 0,8$ ).

Con relación a la actividad severa de la enfermedad, no se asoció con valores insuficientes/ deficientes de vitamina D, la diferencia no fue significativa. ( $p= 0,1$ ) Ver tabla 9

**Tabla 9. Comparación de vitamina D insuficiente / deficiente en mujeres con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus normal. n= 55**

<b>Vitamina D</b>	<b>Masa ósea</b>		<b>Total</b>
	<b>Baja</b>	<b>Normal</b>	
Deseable	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)
Insuficiente	1 (3,5%)	27 (96,4%)	28 (100%)
Deficiente	2 (11,76%)	15 (82,24%)	17 (100%)
Total	6	49	55

**Prueba de chi cuadrado corregido por Yates: valor  $p = 0,8$**

**Comparación de anticuerpos Anti Ro en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal.**

En relación al anticuerpo anti Ro, se realizó el dosaje en 53 participantes (86,8%), tenían resultado positivo el 54,72%. En aquellas mujeres con resultado positivo, 1 (3,45%) presento una baja masa ósea, con anti Ro negativo 5 (20,83%) tuvieron una baja masa ósea, la diferencia no fue estadísticamente significativa (valor  $p = 0,4$ ). Ver Tabla 10

**Tabla 10. Comparación de anticuerpos Anti Ro en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal. n=53**

Anti Ro	Masa ósea		Total
	Baja	Normal	
Positivo	1 (3,45%)	28 (96,52%)	29 (100%)
Negativo	5 (20,83%)	19 (79,17%)	24 (100%)
Total	6	47	

valor  $p = 0,1$

**Comparación de anticuerpos Anti Sm en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal.**

Con respecto al anticuerpo Anti Sm, se realizó el dosaje en 53 participantes (86,8%), 13 presentaron resultado positivo (24,53%). En aquellas personas con resultado positivo, todas presentaron una masa ósea normal. Las que presentaron resultado negativo, 6 (15%), tuvieron una masa ósea baja, la diferencia no fue estadísticamente significativa (valor  $p = 0,3$ ). Tabla 11

**Tabla 11. Comparación de anticuerpos Anti Sm en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal.**

**n=53**

Anti Sm	Masa ósea		
	Baja	Normal	Total
Positivo	0	13 (100%)	13 (24,52%)
Negativo	6 (15%)	34 (85%)	40 (75,47%)
Total	6	47	53 (100%)

valor p = 0,3

**Comparación de anticuerpos anticitrulina en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal**

Con respecto al dosaje de los anticuerpos anticitrulina, se realizó en 49 (80,3%) participantes, el 18,3%, tenían resultado positivo. En aquellas pacientes con resultado positivo, 1 (11,1%) presentó una baja masa ósea y con resultado negativo 5 (12,5%), la diferencia no fue estadísticamente significativa (valor p = 1,0). Ver Tabla 12

**Tabla 12. Comparación de anticuerpos anticitrulina en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal. n=49**

Anti citrulina	Masa ósea		
	Baja	Normal	Total
Positivo	1 (11,1%)	8 (88,8%)	9 (18,3%)
Negativo	5 (12,5%)	35 (87,5%)	40 (81,6%)
Total	6	43	49 (100)

valor p = 1,0

## Factores de riesgo para una baja masa ósea en mujeres con lupus eritematoso sistémico

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre, los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad, laboratoriales, metabólicos y el tratamiento. Ver Tabla 13

**Tabla 13. Factores de riesgo para una baja masa ósea en mujeres con lupus eritematoso sistémico**

Factores de riesgo	Baja	masa ósea normal n= 61	Valor p
<b>Tradicionales</b>			
Edad media	25 ± 5,7	30,4 ± 7,7	0,4
Sedentarismo	1 (4%)	24 (96%)	0,2
Baja ingesta láctea	2 (15,3%)	11 (84,6 %)	0,9
Peso normal	6 (14,6%)	35 (67,21%)	1
Sobrepeso	0	9 (100%)	0,3
Obesidad	1 (9%)	10 (91%)	1
<b>Clínicos</b>			
Tiempo promedio en meses de evolución de la enfermedad	41,1 ± 48,4	51,7 ± 57,7	0,6
Actividad severa	1 (6,6 %)	14 (93,3%)	0,8
Nefritis Lupica	3 (9,6%)	28 (90,32%)	0,8
<b>Laboratoriales</b>			
Eritrosedimentación	35,8 (media)	30,8 (media)	0,8
Eritrosedimentación ≥ de 20	1 (5,2%)	18 (94,7%)	0,7
Hipocomplementemia	1 (3,7%)	26 (96,3%)	0,1
Anti Ro positivo	1 (3,4%)	28 (96,5%)	0,1
Anti Sm positivo	0	13 (100%)	0,1
Anti citrulina	1 (11,1%)	8 (88,8%)	1
Titulo ANA	573 (media)	1044(media)	0,3
Titulo ANTI DNA	18 (media)	301 (media)	0,5
<b>Metabólicos</b>			
deseable de Vitamina D	3 (30%)	7 (70%)	0,5
Insuficiente de Vitamina D	1 (3,5%)	27 (96,4%)	0,3
deficiente de Vitamina D	2 (11,7%)	15 (88,2%)	1
Calcio Bajo	0	6 (100%)	1
<b>Tratamiento</b>			
Dosis diaria de prednisona	8,5	15,6	0,3
Dosis de corticoides ≥ 7,5 mg	3 (15%)	17 (85%)	0,8
Uso de pulsos de corticoides	3 (8,1%)	34 (91,8%)	0,4
Uso de Hidroxicloroquina	7 (12,2%)	50 (87,7%)	1
Uso de inmunosupresores	4 (11,1%)	32 (88,8%)	1
Suplemento de Calcio	7 (12,2%)	50 (87,2)	1
Suplemento de Vitamina D	4 (8,8%)	43 (91%)	0,2
Bifosfonatos	5 (12,5%)	35 (87,5%)	0,1

## Discusión:

En el presente estudio, la frecuencia de la baja masa ósea fue de 11,48%. La localización fue a nivel de la columna lumbar en todas las pacientes, y tres a nivel lumbar y de fémur. La afectación a nivel de la columna lumbar podría deberse a que la mayoría de las pacientes recibieron corticoides, que se sabe afecta sobre todo el hueso trabecular.<sup>2, 9</sup>

La prevalencia de la baja masa ósea, difiere según los diferentes investigadores. Esto podría explicarse por el diseño utilizado, la edad de las pacientes, la raza, el género, el tratamiento recibido por los pacientes y por el número de participantes incluidos en los diferentes estudios.<sup>1</sup>

Al comparar nuestro resultado con otros estudios, la frecuencia hallada es menor al reportado en un estudio realizado en México por Mendoza et al<sup>48</sup>, donde la prevalencia de la masa ósea baja en 100 pacientes con LES premenopáusicas fue del 40%, siendo la osteoporosis del 5%.<sup>48</sup>

Por su parte Yi Ning- Sun et al,<sup>52</sup> en 119 mujeres premenopáusicas, con lupus eritematoso no tratadas, reportaron una prevalencia de osteoporosis del 8,5% y de osteopenia del 31%. Los autores encontraron que las pacientes con una baja masa ósea tenían niveles elevados en suero de LDL- c. En este estudio se estableció un nuevo factor de riesgo de pérdida de la masa ósea en pacientes con LES. Las LDL oxidadas son conocidas de inducir una progresión de la arteriosclerosis, estas LDL pueden estar aumentadas en pacientes con Lupus con actividad y pueden contribuir a la pérdida de la masa ósea, estudios experimentales realizados en animales han demostrado, que estas sustancias disminuyen la formación ósea por reducir la maduración de los osteoblastos.<sup>18</sup>

Otro estudio realizado en Colombia por Velázquez et al<sup>3</sup>, en 59 mujeres con LES, 35 eran premenopaúsicas, de las cuales 11 (31%) presentaron una baja masa ósea.<sup>3</sup>

En el estudio realizado por Esteves del Toro *et al*,<sup>4</sup> en 96 mujeres cubanas premenopaúsicas con lupus eritematoso sistémico, una baja masa ósea se observó en 54 participantes (56,3%).<sup>4</sup> La duración de la enfermedad mayor de 10 años, se asoció con la presencia de una baja masa ósea, y también se relacionó con la dosis acumulativa de corticoides.<sup>4</sup> Si bien en este estudio, la densidad mineral ósea no se determinó por DEXA, sino por ecografía<sup>4</sup>.

Cramarossa et al<sup>44</sup> estudiaron 286 pacientes con lupus eritematoso sistémico, de los cuales el 88,8% eran mujeres. En las 173 pacientes premenopáusicas, la prevalencia de baja masa ósea fue del 17,3% y en las 81 postmenopáusicas, la prevalencia de osteoporosis fue de 12,3% y de osteopenia 43,2%. Los factores de riesgo asociados con una baja masa ósea fueron la edad, la dosis acumulada de corticoides.<sup>44</sup>

Formiga et al<sup>53</sup> estudiaron 74 mujeres premenopaúsicas con lupus entre 17 y 44 años de edad (edad promedio: 30,8 años), con una dosis acumulativa de prednisona de 28,5mg. El 12,1% de las pacientes presentó una baja masa ósea, sin embargo la baja masa ósea no se asoció con la dosis de prednisona, ni con la dosis acumulativa de corticoides; tampoco se encontró una asociación entre la duración y actividad de la enfermedad con una baja masa ósea.<sup>53</sup>

En nuestro estudio, con relación a los factores de riesgo tradicionales presentes en las pacientes con baja masa ósea; con relación a la edad, las pacientes eran muy

jóvenes con una edad media de  $25\pm 5,7$  años, solo dos de ellas, tenían baja ingesta láctea, una sola era sedentaria, cinco tenían el peso normal.

En cuanto a los factores relacionados con la enfermedad, en las pacientes con baja masa ósea; la duración de la enfermedad fue de  $41,1\pm 48,4$  meses, solo tres de ellas tenían una duración de la enfermedad mayor a 5 años. Presentaron nefritis lúpica 3 de ellas y sola una tenía una actividad severa, 2 de ellas tenían vitamina D deficiente. En nuestro estudio a pesar de que los indicadores de actividad estuvieron presentes (nefritis lúpica, hipocomplementemia, actividad severa), no se encontró una asociación con una baja masa ósea la diferencia no fue significativa.

En cuanto a los factores serológicos, el anticuerpo anti Ro fue positivo en 29 participantes (54,72%). Una sola paciente presentó una baja masa ósea (3,45%). En cuanto al anticuerpo anti Sm, fue positivo en 13 participantes (24,65%), todas ellas presentaron una masa ósea normal. El anticuerpo anti citrulina, fue positivo en 9 (18,3%), solo una presentó una baja masa ósea (11,1%), no se encontró una asociación. Se desconoce el papel que juegan los autoanticuerpos con relación a la disminución de la masa ósea. En dos estudios fue reportado el efecto negativo del anticuerpo anti Ro sobre la masa ósea.<sup>3, 6</sup>

En cuanto al tratamiento, tres de las pacientes recibieron corticoides  $\geq 7,5$ mlg, y tres pulsos de metilprednisolona. No se encontró una asociación con la baja masa ósea. Todas recibieron antipalúdicos, no se encontró una asociación con la baja masa ósea. En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes recibieron corticoides, pero no se encontró una asociación con una baja masa ósea, la diferencia no fue significativa. Estos hallazgos han sido observados también por otros investigadores.<sup>38, 53</sup>

La dosis de prednisona que inhibe la formación ósea no ha sido identificada, el hueso trabecular es el más afectado, esta pérdida ya se inicia en los primeros meses de tratamiento.<sup>5, 9</sup>

En cuanto a los suplementos, las 7 pacientes con baja masa ósea, recibieron suplementos con calcio, 4 de ellas vitamina D y 5 pacientes, tratamiento con bifosfonatos. La dosis de calcio que recibieron las pacientes era de 500mg, se recomienda, para las pacientes que reciben corticoides una dosis de 1200 a 1500mg de calcio por día<sup>33</sup>. Los suplementos con vitamina D también contenían solo 400 UI, la dosis recomendada es de 800-1000UI/día.<sup>33</sup>

No se encontró una asociación entre los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad, metabólicos y el tratamiento, con una baja masa ósea.

Con relación a las participantes del estudio, tres presentaron una insuficiencia renal crónica secundaria a una nefritis lúpica, las tres presentaron una masa ósea normal. Las pacientes con nefropatía crónica pueden presentar una concentración sérica baja de 1,25 dihidroxicolecalciferol, lo que puede dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario y de esa manera, se puede producir una baja masa ósea. Se recomienda medir los niveles de PTH, junto con calcio, fósforo y 25-oh -D3, a partir del estadio 3, y si las cifras continúan altas, iniciar el tratamiento.<sup>63</sup>

Con respecto a la vitamina D, la deficiencia/ insuficiencia de la vitamina D, se presentó en 45 participantes (73,7%), estos hallazgos, confirman lo reportado por otros investigadores, que la deficiencia de vitamina D es prevalente en los pacientes con lupus<sup>23, 24</sup>. No se encontró, sin embargo una asociación con la severidad de la enfermedad, tampoco con la baja masa ósea, la diferencia no fue significativa. La

deficiencia de la vitamina D, se puede explicar, porque la mayoría de las pacientes usaron filtros solares, se exponían poco al sol y recibieron también corticoides.<sup>2</sup>

La baja frecuencia de baja masa ósea observada en nuestro estudio podría deberse al pequeño número de pacientes, a la edad, todas eran menores de 30 años, la mayoría había recibido suplementos con calcio, vitamina D y bifosfonatos, lo que pudo contrarrestar los efectos deletéreos de los corticoides y la duración de la enfermedad en gran parte, fue menor a 5 años.

De manera a establecer asociaciones significativas, se deberían realizar grandes estudios longitudinales de seguimiento de estas pacientes.<sup>1</sup>

Este estudio presenta algunas limitaciones, como ser el número reducido de participantes incluidos en el estudio, por las limitaciones económicas que representa la realización de la densitometría y estudios laboratoriales, además las densitometrías se realizaron en varios centros, en esto últimos, los estudios fueron absorbidos por las pacientes. La interpretación de la densitometría se realizó por varios profesionales; se utilizaron equipos de la misma marca pero modelos diferentes, con la excepción de un centro, que utilizó una marca diferente, lo que pudo haber influenciado en el resultado de nuestro estudio.

A pesar de las limitaciones, este es el primer estudio que aborda este tema y debería considerarse como una buena aproximación de la prevalencia de la baja masa ósea en pacientes premenopáusicas con lupus en nuestro país. Se recomienda seguir es esta línea de investigación con estudios longitudinales y mayor número de participantes.

**Conclusiones:**

Se incluyeron en el estudio 61 mujeres premenopausicas con lupus eritematoso sistémico, la mayoría de ellas eran jóvenes con una edad media de  $26 \pm 6,9$  años, procedentes del interior del país y con estudios secundarios.

Con relación a los factores de riesgo tradicionales para baja masa ósea, solo el sedentarismo fue el más frecuente, el bajo peso corporal solo se presentó en una participante, la falta de suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos tampoco fue un factor de riesgo importante debido a que casi todas lo recibían.

Con relación a los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, un tercio de las pacientes tenían una duración de la enfermedad mayor a 5 años (media:  $52,9 \pm 58,7$  meses). Igual proporción presentó actividad severa determinada por el puntaje SLEDAI que osciló entre 2 y 33, con una media de  $6,7 \pm 6,8$ . Casi la mitad de las pacientes presentaron nefritis lúpica.

Con relación a los factores de riesgo laboratoriales, casi la mitad de las pacientes presentaron hipocomplementemia. El anticuerpo anti Ro fue positivo en más de la mitad de las pacientes. El anti Sm fue positivo en casi un tercio de las pacientes. El anticuerpo anticitrulina fue positivo en el 18,3%.

Con relación a los factores de riesgo metabólicos el 73% % de las pacientes presentaron vitamina D insuficiente/deficiente, calcio bajo en menos del 20%.

En relación al tratamiento, la mayoría de las pacientes recibieron corticoides, hidroxicloroquina e inmunosupresores.

En cuanto a los hallazgos de la densitometría, el 11,48 % de las participantes presentaron una baja masa ósea.

No se encontró asociación entre los factores tradicionales, relacionados con la enfermedad, laboratoriales, serológicos, tratamiento y metabólicos con la baja masa ósea, la diferencia no fue significativa.

## Bibliografía

1. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(1):2-8. doi: 10.1002/acr.20568.
2. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A. et al. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporos Int*. 2014; 25(4):1275-83. doi: 10.1007/s00198-013-2587-z.
3. Velázquez Franco CJ, Zuluaga M, Lozano Pineda F, et al. Baja masa ósea y osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol* 2017; 24 (1): 4-10
4. Estévez del Toro H, Chico Capote A, Montes Zavala M, et al. Osteoporosis en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med*. 2007; 46: 0-0.
5. Bultink IEM, Lems WF. Lupus and fractures. *RMD Open* 2015; (1)e000069. Doi: 10.1136/rmdopem-2015-000069
6. Mok Cc, Mak A, Ma Km. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14: 106–12.
7. Kleyer A, Finzel S, Rech J, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73:854–60
8. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, et al. Six year follow-upstudy of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013;24:1827-33.

9. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current Expert Opin Pharmacother. 2013; 14(2): 185-97. doi: 10.1517/14656566.2013.761975.
10. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med.* 2008; 99(1):23-43.
11. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):324–325. doi:10.1136/ard.2003.008060
12. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102(5):571-91
13. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. The burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999–2012. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2006; 68(6):819–827. doi:10.1002/acr.22751.
14. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care* 1995; 8(3):137–145
15. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. *Rheumatology* 2007; 46:1185–1190. doi: 10. 1093
16. Xia J, Luo R, Guo S, et al. Prevalence and Risk Factors of Reduced Bone Mineral Density in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *BioMed Research International* 2019; Vol 2019: 1-10 doi.org/10.1155/2019/3731648
17. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, et al. TNF- $\alpha$ : a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003; 12(6):454–461. doi:10.1191/0961203303iu412oa

18. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(1):192–200. doi:10.1002/art20780
19. Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol* 1999; 18(4):137–140
20. Wang X, Yan S, Liu C, et al. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016; 27(4):1413-1423. doi: 10.1007/s00198-015-3449-7.
21. Zhu TY, Griffith JF, Au SK. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J Rheumatol.* 2014; 41(10):1990–1997. doi:10.3899/jrheum.131190
22. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(2):413–424
23. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 28(11):2535–2539
24. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, et al. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009; 20(3):427–433. doi:10.1007/s00198-008-0676-1
25. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010; 19(1):13–19. doi:10.1177/0961203309345775
26. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, et al. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28(1):102–108

27. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 2207; 1109:550–557. doi:10.1196/annals.1398.061
28. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30(3):241–248
29. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(4):387–392
30. Jacobs J, Voskuyl AE, Korswagen LA, et al. The association between FOK-I vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(5):765
31. Sosa Henríquez M., Gómez de Tejada Romero M.J. Osteoporosis. *Medicine*. 2018;12(60):3499-505
32. Hawkins Carranza F., Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. Quiénes deben de ser estudiados. Estimación de probabilidad del riesgo de fracturas. *Medicine*. 2010; 10(60):4128-34.
33. Martínez Morillo M, Grados D, Holgado S. Osteoporosis premenopaúsica: ¿Cómo tratarla?. *Reumatolg clin* 2012; 8( 2): 93-97
34. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res American College of Rheumatology* 2010 62(11):1515–1526.
35. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(9):360. doi:10.1007/s11926-013-0360-0
36. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010;19:13–19

37. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1269–1274. doi:10.1136/ard.2009.117200
38. Bultink I., Lems W., Kostense P. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005; 54, (7): 2044–2050 DOI 10.1002/art.21110.
39. Schur P., Wallace D., Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. 2019 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
40. Rosen H, Saag K. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. 2019; [www.update.com](http://www.update.com)
41. Medina Y. Evaluando la masa ósea en pacientes con lupus eritematoso sistémico. <https://www.elsevier.es>
42. Alele J, Kamen D. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmunity Reviews*. 2010: 137–139
43. Bultink IEM, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open* 2015; 1:e000069. doi:10.1136/rmdopen-2015 – 000069.
44. Cramarossa G., Urowitz M. B, Su, J, et al. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017; 26(4):365-372. doi: 10.1177/0961203316664597.
45. Thong B., Olsen N. The SLE review series: working for a better standard of care. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*. 2017; 56:3-13 doi:10.1093/rheumatology/kew401.

46. Apostolopoulos D, Morand E. The SLE review series: working for a better standard of care. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid. Use in lupus remains. *Rheumatology* 2017; 56:114-122 doi:10.1093/rheumatology/kew406.
47. Garcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Escarcega M. et al. Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ*. 2009; 8: 486-491
48. Mendoza-Pinto C., García-Carrasco M., Sandoval-Cruz H., et al. Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(1):65–70. doi: 10.1007/s10067-008-0984-z.
49. Abrego D, Cabiedes J, Cabral. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus*. 2008; 17: 300–304
50. Kamen DI, Cooper Gs., Bovalí H. Vitamin D. deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006; 5 (2): 114-7
51. Pazirandeh S., Burns D. Overview of vitamin D. 2019. [www.update.com](http://www.update.com):
52. Yi – Ning Sun. Xiu-Yuan Feng, Lan He. Prevalence and Possible Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Untreated Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *BioMed Research International*. 2015; ID 510514.
53. Formiga F, Moga I, Nolla J, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1995; 54: 274-276
54. Ramírez Villada J, León Ariza H. Revisión sistemática sobre la importancia de la actividad física para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Archivos de Medicina*. 2013. Vol. 9 1-9. doi: 10.3823/094.

55. Fernández Fernández E, Martínez Hernández J, Martínez Suarez V, et al. Documento de consenso: Importancia nutricional y metabólica de la leche. *Nutri Hosp.*2015;31 (1):92-101
56. Petri M, Orbai AM, Alarcon G et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* 2012; Vol. 64, No. 8:2677–2686
57. Rodriguez J, Mas F, Silva F. et al. Obesidad. Concepto. Clasificación. Implicaciones fisiopatológicas. Complicaciones asociadas. *Medicine* 2004; 9(19): 1167-1175
58. OMS. Actividad física en los adultos.  
[https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/es/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/es/)
59. Center for disease control and prevention. Consumo de alcohol.  
<https://www.cdc.gov/alcohol/spanish/hojas-informativas/consumo-alcohol-salud.html>
60. Miniño M. Índice de actividad lupica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatologia Rev. Mex* 2008; 52 (1):20-28.
61. Holick, M. F. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007; 357(3), 266–281. doi:10.1056/nejmra070553
62. Hulley S, Cummings ST, Browner W, et al. Diseño de investigaciones clínicas. 3ª ed. Barcelona: Wolter Kluwer Health España S.A. Lippincott Williams & Wilkins. 2008 Center for disease control and prevention
63. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatología Clínica.* 2011: 18-21.

**Anexos**

## Anexo 1

**Masa ósea en pacientes con lupus eritematoso sistémico**

Nombre y Apellido.....

Edad  Procedencia..... Peso  Talla  IMC Actividad física semanal  $\geq$  30 minutos 5 veces /semana: SI  NO Consumo de alcohol: (Consumo de tres o más porciones diarias) SI  NO Uso de Protector solar: SI  NO 

Ingesta promedio de lácteos diario: 1 vaso 250 ml...Cuanto ingiere.....

Tabaquismo actual (Cualquier consumo activo de cigarrillo al momento de la inclusión en el estudio). Ex tabaquista SI  NO Antecedente personal o familiar de fractura por osteoporosis: SI  NO Presencia de nefropatía lupica: SI  NO  evolución de la Enfermedad en años  
<5 años SI  NO  > 5 años SI  NO  MesesActividad de la enfermedad según el índice SELENA SLEIDAI  Puntaje SLEDAIANA: Titulo  Anti DNA Titulo  Complemento sérico: c3  c4  Anti SM  
 Anti Ro  titulo  Anti citrulina  tituloEritrosedimentación:   $\geq$ 20 mm primera hora

Mayor de 20 Menor de 20

Clereance de creatinina:  Tiene o ha tenido nefritis lupica: SI  NO Calcemia  Fosforo  Magnesio Dosaje de 25 Hidroxi vitamina D3:  deseable  insuficiente  deficiente Tipo de esteroide usado:  Antecedentes del uso de esteroide SI  NO  Uso actual  
de esteroide: SI  NO  Esteroide: dosis promedio 6 meses previos: Uso de pulsos de Metiprednisolona SI  NO

Hidroxicloroquina SI  NO

Inmunosupresores SI  NO

Ciclofosfamidias SI  NO

Metotrexate SI  NO  Micofenolato SI  NO  Azatioprina SI  NO  otros

Bifosfonatos SI  NO  Suplementos con calcio SI  NO

Suplementos con Vitamina D SI  NO  Vitamina D Dosis

Hallazgos de la densitometría ósea  Cadera Z Score

Z score  Columna lumbar Z Score

## Anexo 2

## Formulario del índice de actividad SELENA-SLEDAI

Ponderación	Presencia	Descriptor	Definición
8		Convulsión	Reciente (últimos 10 días). Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco. Excluir convulsión debida a daño irreversible del SNC.
8		Sicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno y al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Trastorno visual	Cambios retinianos de LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado seroso o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco.
8		Trastorno de Par Craneal	Neuropatía sensorial o motora nueva, afectando a pares craneales. Incluye vértigo atribuible a LES.
8		Cefalea Lupica	Cefalea grave persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a opiáceos.
8		ACVA	Accidente(s) cerebrovascular(es) nuevo (s). Excluir aterosclerosis o causado por hipertensión arterial.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía demostrativa de vasculitis.
		Artritis	> 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame).

4	Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia mostrando miositis.
4	Cilindros urinarios	Cilindros granulares pigmentados o celulares de hematíes.
4	Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa.
4	Proteinuria	Establecimiento nuevo o reciente aumento de más de 0,5g/24h.
4	Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2	Erupción	Erupción inflamatoria en curso.
2	Alopecia	Pérdida anormal de cabello, parcheada o difusa, en curso.
2	Úlceras mucosas	Ulceraciones orales o nasales en curso, debidas a LES activo.
2	Pleuritis	Dolor torácico pleurítico típico, grave o roce pleural o derrame o engrosamiento pleural nuevo por el LES.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico típico, severo, o roce o derrame o confirmación ECG.
2	Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio.
2	ADN elevado	>25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio.
1	Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1	Trombopenia	<100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1	Leucopenia	<3.000 leucocitos/mm <sup>3</sup> . Excluir por fármacos.

**TOTAL**

**Nota: CPK:  
Creatinfosfoquinasa**

## Anexo 3

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus
---

Fecha: \_\_/\_\_/\_\_      Nombre: \_\_\_\_\_

Item	Score	Puntuación
<i>Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)</i>		
Catarata <sup>1</sup>	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica <sup>2</sup>	1	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		
Afectación cognitiva <sup>3</sup> (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor <sup>4</sup>	1	
Convulsiones <sup>5</sup> que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV <sup>6</sup> (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) <sup>7</sup>	1	
Mielitis transversa <sup>8</sup>	1	
<i>Renal</i>		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardiovascular</i>		
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

**Anexo 4****Consentimiento informado**

Masa ósea en pacientes con Lupus eritematoso sistémico

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre y apellido) \_\_\_\_\_

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_ (La Doctora Dora Montiel Jarolin) \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Puesto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha

Firma del participante

**Anexo 5****Carta de Autorización:**

Jefe de Departamento del Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional  
de Itaugua

Profesor

Doctor

Raúl Real

La que suscribe, Doctora Dora Montiel, le solicita permiso para asistir al servicio a su digno cargo con el propósito de llevar a cabo un trabajo de investigación en pacientes con lupus evaluados en sus respectivos servicios, como parte de la maestría en enfermedades autoinmunes, desarrollada en la FCM-UNA. Se le adjunta el protocolo de investigación.

En espera de una acogida favorable a su pedido, le presenta su respetuoso saludo

Doctora Dora Montiel

Estudiante de la maestría en enfermedades autoinmune

## **Anexo 6**

### **Manual de Procedimientos**

1. Las pacientes incluidas en el estudio, serán citadas por la investigadora en el Hospital día del Hospital Nacional.
2. La investigadora les leerá y le explicara el consentimiento informado a las participantes del estudio.
3. Tras el consentimiento para participar del estudio.
4. Se le realizara la historia clínica completa y el examen físico a las participantes.
5. A continuación se les realizara, la toma de muestras que serán enviadas al laboratorio del Hospital.
6. Se le entregara el pedido de la densitometría ósea que debería ser realizado en el servicio de imagen del Hospital de Clínicas.
7. Se le citara a las participantes, para una nueva evaluación con los resultados en un periodo de 15 días.
8. Se les comunicara el resultado y el tratamiento según sea necesario

La información obtenida será registrada en una planilla Excel que será llenada por la investigadora