

11227  
90

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DIVISION DE MEDICINA INTERNA**

**ALTERACIONES OSEAS METABOLICAS EN PACIENTES  
MASCULINOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN  
TRATAMIENTO CON PULSOS DE METILPREDNISOLONA CON Y  
SIN CICLOFOSFAMIDA.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER  
EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA MARTHA BEATRIZ MOSCOSO ARELLANO.**

**ASESORA**

**DRA. ERENDIRA ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**MEXICO D.F. MARZO DEL 2003**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



DR JESUS ARENAS OSUNA  
JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACION

DR RAUL ARIZA ANDRACA  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HECMNR

DRA. ERENDIRA ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
ASESORA DE TESIS  
DEPARTAMENTO CLINICO DE MEDICINA INTERNA

DR JUAN A. AVIÑA ZUBIETA  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA  
HECMNR



COMISION DE CALIFICACION DE TESIS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OSGRADO

DRA MARTHA BEATRIZ MOSCOSO ARELLANO  
RESIDENTE DE 4º AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

NUMERO DE PROTOCOLO 2002-690-0118

TESIS CON  
VALIA DE OPORTUNIDAD



## **DEDICATORIAS**

**A Dios**

**A mi familia**

**A mis amigos**

**A mis maestros**

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

## INDICE

1. RESUMEN	6
2. ABSTRACT	8
3. INTRODUCCION	9
4. OBJETIVOS	11
5. MATERIAL Y METODOS	12
6. RESULTADOS	14
7. DISCUSION	16
8. CONCLUSIONES	21
9. GRAFICAS Y TABLAS	22
10. REFERENCIAS	29
11. FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS	31
12. GLOSARIO	32

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

**OBJETIVO:** determinar las alteraciones óseo metabólicas en pacientes masculinos con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con pulsos de metilprednisolona con o sin ciclofosfamida intravenosa.

**MATERIAL Y METODOS.** Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios de inclusión: (a) sexo masculino, (b) edad entre 20 y 50 años, (c) LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR, (d) tratamiento actual o previo (no mayor a 2 años) con ciclofosfamida intravenosa sola o combinada con metilprednisolona intravenosa, (e) depuración de creatinina  $\geq 50$  ml/min, (f) proteinuria  $\leq 3$  gr/24 horas, (g) índice de masa corporal entre 25 y 27 kg/m<sup>2</sup> y (h) clase funcional II. A todos los pacientes se les efectuó densidad mineral ósea de columna y cadera; se determinaron los siguientes parámetros de laboratorio: química sanguínea, calcio, fósforo, magnesio en suero y en orina de 24 horas. Se calculó la relación calcio /creatinina, la RTPO4 y TmPO4.

Análisis estadístico: se usó la prueba U de Mann-Whitney para comparar diferencias entre grupos. Utilizando el paquete SPSS para windows versión 10.0.

**RESULTADOS:** Doce pacientes de 25 (48%) cumplieron los criterios de inclusión. Se establecieron 2 grupos. Grupo I: seis pacientes con terapia combinada (metilprednisolona intravenosa + ciclofosfamida intravenosa). Grupo II: seis pacientes con ciclofosfamida IV (CF IV). No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a las variables clínicas y demográficas entre grupo I y II con excepción de la dosis acumulada de prednisona (9.3 vs 5, p= 0.03). Hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores en la densidad mineral ósea entre el grupo de terapia combinada y el de CFIV en columna lumbar (-2.25 versus -0.9, p= 0.003), cuello (-2.13 versus -0.55, p= 0.01) y trocánter (-2.04 versus -0.83, p= 0.01). Existió una tendencia para osteoporosis en el grupo de terapia combinada con respecto al grupo de CF IV (55% versus 0%). La

TESIS CON  
FALLA DE  
TEN

relación calcio creatinina en el grupo de terapia combinada mostró evidencia de hipoabsorción intestinal de calcio ( $< 0.10$ ) mientras que en el grupo de CF IV se encontró hipercalcemia (rel Ca/crea de  $0.25 \pm 0.1$ ).

En ambos grupos los resultados de calcio, magnesio y fósforo no mostraron diferencias significativas al igual que en el Tmp04 y el RTP04.

**CONCLUSION :** La terapia combinada tiene mayor efecto sobre la disminución de la densidad mineral ósea en los hombres con LES. Los pacientes con terapia combinada tuvieron mayor dosis acumulada de esteroides orales, lo que se suma al efecto de la alteración en la masa ósea.

En este grupo los esteroides a largo plazo se asocian a osteoporosis de bajo remodelamiento.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

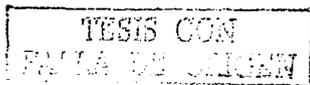
## ABSTRACT

**Objective:** To determine the effects in the mineral metabolism and Bone mineral density in men with systemic lupus erythematosus (SLE) treated with methylprednisolone in pulses combined with cyclophosphamide or cyclophosphamide alone.

**Material and Method:** The subjects in this study were selected according to the following criteria: Age between 20 and 50 years old; diagnosis of SLE; treatment for no longer than 2 years with cyclophosphamide alone or combined with methylprednisolone; a creatinine clearance  $\geq 50$  ml /min; proteinuria  $\leq 3$  g/24 hr; a body mass index between 25 and 27 Kg/m<sup>2</sup> and a Functional Stage Disease II. Bone mineral density was measured at the Lumbar spine, femoral neck, and trochanter region using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The total levels of calcium, magnesium and phosphate in serum and urine were also determined. We calculated the calcium/creatinine ratio, the tubular transport and maximum rate of transport for phosphorus (RTPO<sub>4</sub> and TmPO<sub>4</sub>).

**Statistical analysis:** Data were analyzed using a Mann-Whitney U test to make comparisons between the groups with the program SPSS for windows, version 10.0

**Results:** 12 patients were studied and divided in two groups. The first one included 6 patients who were treated with intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide (group I), and the second one which also included 6 patients who received only intravenous cyclophosphamide (group II). There were no significant differences in the clinical variables between the two groups, with exception of the accumulated dosis of prednisone (9.3 vs 5, p=0.03). Compared with the group treated only with cyclophosphamide, those who received combined therapy had a significant lower BMD at



all regions. For the Lumbar spine  $-2.25$  vs  $-0.9$  ( $p=0.003$ ), femoral neck  $-2.13$  vs  $-0.55$  ( $p=0.01$ ), and trochanter  $-2.04$  vs  $-0.83$  ( $p=0.01$ ). There was a tendency for developing Osteoporosis in the group treated with combined therapy (55% vs 0%).

For group I the calcium/creatinine clearance indicate a decreased absorptive state ( $<0.10$ ), whereas the group II showed hypercalciuria ( $0.25 \pm 0.1$ ).

No significant differences were found in the levels of calcium, magnesium, and phosphate nor in the  $TmPO_4$  or  $RTPO_4$ .

**Conclusions:** The men with SLE treated with combined therapy had a greater decrease in BMD. The accumulated dosis of glucocorticoids was also greater in this group.

The treatment with steroids for long time is associated with a higher risk of low remodeling Osteoporosis.

TESIS CON  
TITULO DE ORIGEN

## INTRODUCCION

Desde 1991 y hasta la actualidad la osteoporosis se ha definido como una enfermedad sistémica asintomática caracterizada por la disminución de la masa ósea, y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo lo que aumenta la fragilidad y susceptibilidad de fracturas (1,2).

La osteoporosis en el hombre se asocia a múltiples factores de riesgo incluyendo edad, estilo de vida, aspectos nutricionales, drogas, endocrinopatías y gastropatías (1,3,4,5,6,7).

La asociación entre el exceso de glucocorticoides y osteopenia fue sugerida por primera vez en 1932, cuando Cushing describió descalcificación ósea, posteriormente Albright postuló que la acción antianabólica de los corticoides contribuían al desarrollo de osteoporosis.(1)

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad del tejido conectivo, multisistémica de curso crónico con periodos de remisiones y exacerbaciones, con mayor riesgo de osteoporosis por factores como: la enfermedad inflamatoria per se (producción de citocinas IL1, IL6); el compromiso sistémico de la enfermedad que obliga a periodos prolongados de reposo (inmovilidad); enfermedades concomitantes y por supuesto el uso de esteroides (1,8).

En mujeres premenopausicas con LES ha sido demostrada la disminución significativa de la densidad mineral ósea en columna lumbar y ha sido asociada a duración de la enfermedad y el uso de glucocorticoides (9-10). Los pacientes en tratamiento con glucocorticoides presentan riesgo de osteoporosis hasta un 50 % (7,11,12).

Los glucocorticoides reducen la formación ósea asociado a la disminución de la absorción mineral, mediados por efecto inhibitorio directo sobre el número y función de los osteoblastos, inhibe la producción del factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y

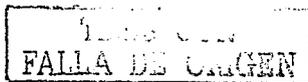
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

testosterona, promoviendo la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. Aumenta la reabsorción ósea por efecto directo sobre los osteoclastos, reduce la secreción de andrógenos y estrógenos. Inhibe la secreción de hormona gonadotrópica y un aumento directo de la secreción de hormona paratiroidea causando hiperparatiroidismo secundario. También disminuye la absorción intestinal de calcio, pero no inhibe la síntesis de calcitriol (1,25dihidroxitamina, metabolito activo de vitamina D). Aumenta la excreción renal de calcio por aumento en la resorción ósea y por efecto directo en el riñón aumentando la calciuria a partir de la primera semana de corticoterapia (1,3,13, 14,15).

La ciclofosfamida intravenosa (CFIV) es un agente alquilante del ácido desoxirribonucleico con efectos quimioterápicos y citotóxicos que se utiliza como inmunosupresor ya sea como monoterapia o en combinación con glucocorticoides. El efecto de la CFIV sobre la densidad mineral ósea es consecuencia del hipogonadismo secundario que produce especialmente en mujeres (16).

Los pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico, ya cuentan con factores de riesgo para alteraciones óseas metabólicas incrementándose éste aún más con el tratamiento, tanto con glucocorticoide como CFIV.

El propósito del presente trabajo fue identificar la prevalencia de las alteraciones óseo metabólicas en pacientes masculinos con lupus eritematoso sistémico que recibieron tratamiento con metilprednisolona con o sin ciclofosfamida.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

**Evaluar las alteraciones óseas metabólicas en pacientes masculino con Lupus eritematoso sistémico en tratamiento con pulsos de metilprednisolona con o sin ciclofosfamida.**

### **OBJETIVOS PARTICULARES**

- Evaluar el efecto sobre la densidad mineral ósea (osteopenia y osteoporosis ) en pacientes tratados con pulsos de metilprednisolona con o sin ciclofosfamida por medio de densitometria ósea.
- Evaluar la frecuencia del hiperparatiroidismo secundario (osteoporosis de alto remodelamiento) a través de la relación calcio /creatinina  $> 0.15$ , TmPO4 y RTPO4.
- Evaluar la frecuencia de hipoabsorción intestinal de calcio a través de la relación calcio /creatinina  $< 0.10$ , magnesio en suero y orina.
- Evaluar factores de riesgo de osteoporosis no convencionales, dosis acumulativa, tiempo de tratamiento y tiempo de suspensión del tratamiento.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron a todos los pacientes de la clínica de osteoporosis del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: (a) sexo masculino, (b) edad entre 20 y 50 años, (c) LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, (d) tratamiento con CFIV en monoterapia o combinada con metilprednisolona intravenosa (MPIV) por al menos 6 meses y no mayor a 24 meses, (e) depuración de creatinina mayor a 50 ml/min, (f) proteinuria menor a 3 gramos en 24 horas, (h) índice de masa corporal entre 25 y 27 kg/m<sup>2</sup>, (i) clase funcional II. Se excluyeron pacientes con toxicomanías como alcoholismo, tabaquismo, ingesta de café mayor a 3 tazas por día y enfermedades que afectan la densidad mineral ósea (endocrinopatías, gastropatías) así como medicamentos (bifosfonatos, anticonvulsivantes, anticoagulantes, tiazidas y psicotrópicos).

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les efectuaron los siguientes estudios: química sanguínea y determinación de creatinina, calcio, fósforo, magnesio en suero y en orina de 24 horas. Se establecieron la relación calcio/creatinina y se calculó la fracción de excreción de fósforo con las siguientes fórmulas

- calcio urinario / creatinina urinaria
- (FEP) = fósforo urinario X creatinina sérica / creatinina urinaria X fósforo sérico
- RTPO4 = 1 - FEP
- TmPO4

Se midió la densidad mineral ósea por DXA mediante aparato hologic QDR (4500) de cuello y trocánter de fémur y columna lumbar. Se consideró una densidad mineral ósea

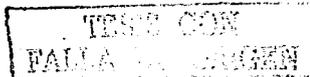
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

(DMO) normal  $\pm$  1 DS, osteopenia  $\approx$  -1.0 a -2.4 DS , osteoporosis  $>$  -2.5 y osteoporosis establecida  $>$ -2.5 más fractura.

Análisis estadístico: se usó la prueba U de Mann-Whitney para comparar diferencias entre grupos con el programa SPSS para windows versión 10.0.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS



En el periodo de Enero de 1998 a diciembre del 2002, acudieron a consulta externa de la clínica de osteoporosis del servicio de Medicina Interna 25 pacientes masculinos con lupus eritematoso sistémico: 17 recibieron tratamiento con pulsos de metilprednisolona con o sin ciclofosfamida. Se excluyeron 5 pacientes por presentar otras enfermedades que alteran la densidad mineral ósea; diabetes mellitus tipo 2 (n=3), hipotiroidismo (n=1), insuficiencia renal (n=1) e insuficiencia hepática (n=1). Doce pacientes cumplieron los criterios de inclusión y las manifestaciones del LES fueron nefrítico lúpico (n=1), hematológico y renal (n=2) neuropsiquiátrico (n=2), hematológico (n=2), vasculitis más serositis (n=1), renal más neuropsiquiátrico (n=3) serositis, renal y hematológico (n=1).

Se establecieron dos grupos: el grupo I lo integraron 6 pacientes con terapia combinada de MPIV más CFIV, y el grupo II 6 pacientes tratados con CFIV. Las características clínicas y demográficas se muestran en la Tabla 1. La prednisona oral acumulada hasta el momento de la densitometría fue la única variable estadísticamente significativa entre el grupo de terapia combinada versus el de CFI IV (9.3 gramos versus 5 gramos respectivamente,  $p=0.03$ ). En el momento en que se realizó la densitometría ósea no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la dosis acumulada de CFIV entre ambos grupos (17.6 gramos versus 12  $p=NS$ ). Todos los pacientes recibían 1gr de carbonato de calcio vía oral.

Las tablas 2 y 3 muestran la proporción de casos que presentaron anomalías en la densitometría ósea en los 3 niveles de medición. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos. Sin embargo es importante mencionar que todos los pacientes del grupo de terapia combinada presentaron alteraciones (Tabla2), mientras que en el grupo con CFIV como monoterapia el porcentaje de normalidad en

columna lumbar, cuello y trocánter fue 50%, 50% y 33% respectivamente. Es de interés establecer que ninguno de los pacientes del grupo con CFIV sola presentó osteoporosis (Tabla 3).

Únicamente el 40% de los pacientes (3 de los pacientes del grupo I y 2 del grupo II) contaban con densitometría basal, misma que mostró masa ósea óptima.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de la densidad mineral ósea de las 3 regiones evaluadas al compararla entre ambos grupos (Tabla 4). Las figuras 1-3 muestran los valores medios y los intervalos de confianza de cada una de las mediciones de densitometría ósea.

La relación calcio/creatinina en el grupo de terapia combinada mostró evidencia de hipoabsorción intestinal de calcio (rel Ca/cret  $<0.10$  y calcio urinario en  $<100\text{mg}/24\text{hrs}$ ), mientras que en el grupo de CFIV se encontró resorción esquelética evidenciada por la hipercalciuria (rel ca/cret  $>0.20$  y calcio urinario  $>250\text{mg}/24\text{hrs}$ ) (Tabla 5).

En ambos grupos, los resultados de calcio, fósforo, magnesio séricos y urinarios así como TmP04 y RTP04 no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

TESIS CON  
FALLA DE CARGEN

## DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico(LES) es una enfermedad multisistémica de origen autoinmune; la incidencia por año en Estados Unidos es de 2 a 8% con predominio en la mujer y una relación 9:1. En la consulta externa de medicina interna de la clínica de osteoporosis en 5 años evaluamos 25 pacientes masculinos contra 150 mujeres con LES.

El interés en el LES como modelo de enfermedad es que se presenta en la edad reproductiva y económicamente activa, la enfermedad es agresiva e incapacitante, esta aunado al uso de glucocorticoides e inmunosupresores. La osteoporosis es una comorbilidad importante en LES que ha sido muy poco estudiada en mujeres y de la cual prácticamente no existen estudios en hombres.

En nuestro estudio, si bien la muestra es pequeña, dada la incidencia del LES en hombres consideramos que es estadísticamente representativa. Si bien el diseño es descriptivo - analítico -abierto, al controlarse las variables de confusión que inciden sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral, los resultados son duros.

La edad de presentación en el LES es de 20-50 años. En todos los pacientes el rango de edad fue de 20 -47 años, edad en que se alcanza y conserva la masa ósea óptima. El índice de masa corporal fue en promedio normal, lo que indica que la disminución en la densidad mineral ósea no fue afectada por bajo peso; en ningún paciente hubo incapacidad o estancia hospitalaria prolongada que afectara la actividad física.

En el LES las células y tejidos presentan daño por autoanticuerpos y complejos inmunes, Sertz y colaboradores muestran que los monocitos regulan la actividad de los osteoclastos (resorción ósea) mediante la secreción de prostaglandinas lo que sugiere que factores inflamatorios como las citocinas IL-1 e IL6 son capaces de inducir osteopenia (8).

Con respecto a la duración de la enfermedad ya Ramsay-Goldman y cols. demostraron que en mujeres con LES con una duración de la enfermedad mayor de 10 años la prevalencia

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

de osteoporosis fue de 15%(7). Por lo cual controlamos en nuestro estudio la duración de la enfermedad que osciló entre 2.5 y 4.9 años. La prevalencia de osteoporosis en el grupo de terapia combinada varió de 50%, 50% y 66% para trocánter, cuello femoral y columna lumbar respectivamente. Por el contrario, en el grupo de CFIV la prevalencia de osteoporosis fue de 0%.

Todos los pacientes recibieron calcio oral complementario, carbonato de calcio 1 g/día sin diferencia significativa. Sells, F y cols. en un metaanálisis de ensayos clínicos controlados de pacientes en tratamiento con glucocorticoides, encontró que el suplemento de calcio no evitó la pérdida de DMO(17).

En relación a nuestro objetivo principal del efecto de MPIOV más CFIV ó CFIV como monoterapia sobre la densidad mineral ósea, encontramos que en el grupo de terapia combinada la alteración de la densidad mineral ósea ocurrió en el 100% de los pacientes, 50 % de osteoporosis y 50 % de osteopenia moderada, con una diferencia significativa en hueso trabecular y cortical ( $p=0.003$ ) con respecto al grupo que recibió únicamente CFIV.

La región más afectada fue el hueso trabecular que es el hueso metabólicamente activo, donde se encuentran millones de unidades de remodelamiento óseo que mantienen, la tasa metabólica de calcio en el plasma a través de la resorción ósea y la osteólisis osteocítica.

En relación a la dosis acumulativa de metilprednisolona, en este grupo fue de 36-72 g; no existen estudios con metilprednisolona aplicada en 3 pulsos mensuales(3g) sobre la densidad mineral ósea en comparación con prednisona oral. Ya se sabe por informes de la literatura en los que se manejan dosis diarias de 7.5 mg durante 6 meses (dosis total 1.4 g) que se produce osteoporosis(18), en nuestro estudio inferimos que el descanso mensual de esteroides, no es suficiente factor de protección para que se desarrolle osteoporosis.

Los pacientes que contaron con densitometría ósea basal normal presentaron disminución de la densidad mineral ósea.

TRABAJO CON  
FALLA DE CREEN

El rango de disminución de la densidad mineral ósea fue de -2.5 a -3.0 lo que representa un mayor grado de osteoporosis que con dosis de 7.5 mg prednisona oral.

En nuestro estudio después de 1 año de tratamiento con pulsos de metilprednisolona la osteoporosis observada fue de remodelamiento bajo, probablemente por disminución de la reserva esquelética. La relación calcio/ creatinina fue  $<$  de 0.10 y la calciuria en orina de 24hrs  $<$  100mg lo que indica hipoabsorción intestinal de calcio, mecanismo también descrito en la fisiopatología de la osteoporosis secundaria al uso de glucocorticoides; en forma complementaria el TmPO4 fue normal

Estudios iniciales en la clínica de osteoporosis de la consulta externa de medicina interna, así como de otros autores(3,13) muestran que el tratamiento con metilprednisolona produce hipercalciuria en el primer trimestre de tratamiento, mismo que se modifica a largo plazo (hipocalciuria) por lo que debe cambiarse la estrategia en el tratamiento de la osteoporosis.

En forma complementaria se realizó umbral renal fosfático (TmPO4) que toma en cuenta la concentración de fósforo sérico y la resorción tubular de fósforo, que es de los índices fosfáticos que mejor discriminan entre normal, hipo, e hiperparatiroidismo primario(19). Tanto en los pacientes del grupo I como del grupo II el RTP04 fue normal, lo que implica que no hay relación con otra enfermedad ósea metabólica como es el hiperparatiroidismo primario.

En nuestro estudio en el grupo de CFIV la dosis acumulativa fue de 12 g; 5 de los pacientes recibieron pulsos cortos de 6 a 12 g y solo 1 recibió 18g. Observamos osteopenia leve en el 55% de los pacientes (-1.08 - 1.12) en hueso trabecular y (-1.08 a -1.12) en el hueso cortical.

La osteopenia leve se asoció a un remodelamiento acelerado, detectado por una relación calcio/creatinina  $>$ 0.20 e hipercalciuria  $>$ 250 mg, lo indica resorción esquelética

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

(hiperparatiroidismo secundario), como ya se sabe la hipercalcemia  $>0.10$  a  $0.15$  es generalmente secundaria a hiperabsorción intestinal de calcio y aquella de  $0.16$  a  $0.20$  es por fuga renal de calcio (19)

La ciclofosfamida ha demostrado ser un medicamento útil en las manifestaciones severas de LES en el hombre y en la mujer. Su metabolito (mostaza fosforamida), un agente alquilante potente, es responsable de los efectos terapéuticos y tóxicos; en mujeres se ha demostrado toxicidad ovárica (disminución del número de folículos ováricos) en un 11-59% de los casos (20, 22). La toxicidad ovárica por ciclofosfamida en mujeres depende de la edad de la paciente al inicio del tratamiento, dosis acumulada, y el tiempo de exposición a la droga. Longevitz reportó que en la mujer con dosis  $<$  de 10 gramos de ciclofosfamida y edad  $<$  de 40 años, no presentan falla ovárica, en relación a la fertilidad en la mujer (20). Boumpas y cols., reportaron que aquellas que reciben un curso largo  $>$  de 15 pulsos de CF, a dosis de  $0.5$  a  $1\text{g}/\text{m}^2\text{SC}$  y edad mayor a 30 años el promedio de infertilidad fue de 39% (22). En el hombre hay pocos estudios que indican que puede presentarse azoospermia sin especificar dosis acumulativa (20). Sería de gran interés el estudio de la reserva gonadal en hombres con LES ya que gran parte de la determinación del pico máximo de masa ósea es a expensas de andrógenos, lo que nos obligará a evaluar los niveles de testosterona en nuestros pacientes y relacionarlos con la afección mineral ósea.

La osteoporosis en el hombre aunque menos común que en la mujer es un problema de salud mundial con morbo-mortalidad asociada (fracturas) por lo que la evaluación a los pacientes masculinos con LES en tratamiento con pulsos intermitentes de metilprednisolona con o sin ciclofosfamida IV se deben realizar en forma integral con densitometría ósea y marcadores accesibles y de bajo costo como determinación de

TESIS DE GRADO  
FALLA DE OVARIO

relación calcio/urinario, relación CCA/crea, umbral urinario fosfático ( $T_{mp04}$ ), para detectar y prevenir las alteraciones óseas metabólicas.

La estrategia terapéutica de ambos grupos debe ser diferente. Si la osteoporosis es de bajo remodelamiento (inactiva) amerita manejo con osteoformadores, suplementos minerales y de vitamina D. Si la osteoporosis es de alto remodelamiento (activa), uso de anti-resortivos.

La terapia para la osteoporosis en general debe ser combinada y evaluada en forma individual.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

- Los pacientes masculinos con LES en tratamiento con terapia combinada a largo plazo presentaron las siguientes características:
  - a) Menor DMO con mayor afección a nivel de la columna lumbar.
  - b) No presentan hipercalcemia (hiperparatiroidismo secundario).
  - c) Tienen osteoporosis de bajo remodelamiento (inactiva).
- Los pacientes masculinos con LES tratados con ciclofosfamida no tuvieron osteoporosis por lo que los pulsos de metilprednisolona es el factor de riesgo principal.
- La forma de administración de pulsos intermitentes de metilprednisolona al igual que la dosis de prednisona vía oral administrada en forma continua causan osteoporosis.
- La duración del tratamiento con pulsos de metilprednisolona mayor de 6 meses y dosis acumulada de  $39 \pm 21$  g influye en el grado de osteoporosis (DMO  $-2.5$  a  $-3.0$ ).
- La administración de suplementos de calcio 1g/día no previene osteoporosis.
- Nuestro modelo de enfermedad permite evaluar en forma específica el efecto de pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida sobre la DMO y alteraciones óseas metabólicas.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 12 pacientes con LES tratados con ciclofosfamida intravenosa o ciclofosfamida + metilprednisolona**

Variable	Combinado (n= 6) Media (± DE)	CF sola (n= 6) Media (± DE)	valor p
Edad (años)	29.1 (± 10.4)	32.8 (± 9.4)	NS
Duración de LES (años)	2.5 (± 1.9)	4.9 (± 4.6)	NS
IMC	24.3 (± 4.79)	25.3 (± 1.0)	NS
Actividad Física (hr)	12.5 (± 8.4)	15 (± 7.2)	NS
Calcio oral (% ± 1 g)	100%	100%	NS
PDN acumulada (g)	9.3 (± 3.8)	5 (± 2.1)	0.03
Dosis CF (g)	17.6 (± 10.8)	12 (± 5.7)	NS
Dosis Mtp	39 (± 21)	0	1

IMC = índice de masa corporal PDN= prednisona CF = ciclofosfamida Mtp= Metilprednisolona.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 2. Porcentajes de densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur en el grupo de pacientes con pulsos combinado (n=6)**

	DMO LUMBAR		DMO CUELLO		DMO TROCANTER		TOTAL
		%		%		%	%
NORMAL	0	0	0	0	0	0	0
OSTEOPENIA	2(-1.50- -1.52)	33%	3(-1.15-2.0)	50%	3(-1.39-1.51)	50%	45%
OSTEOPOROSIS	4(-2.5-3.0)	66%	3(-2.5-2.8)	50%	3(-2.5-2.8)	50%	55%

**TABLA 3. Porcentajes de densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur en el grupo de pacientes con pulsos de ciclofosfamida (n=6)**

	DMO LUMBAR		DMO CUELLO		DMO TROCANTER		TOTAL
		%		%		%	%
NORMAL	2(-0.76-0.78)	50%	3(-0.76)	50%	2(-0.76-0.78)	33%	45%
OSTEOPENIA	2(-1.08-1.12)	50%	3(-1.08-1.52)	50%	4(-1.15-1.53)	66%	55%
OSTEOPOROSIS	0	0	0	0	0	0	0

TEXAS CON  
FALLA DE CALIEN

**Tabla 4. Características de la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur**

Variable	Combinado (n= 6) Media (± DE)	CF sola (n= 6) Media (± DE)	valor p
DMO lumbar	-2.25(± 0.6)	-0.93(±0.2)	0.003
DMO cuello	-2.13(±0.7)	-0.55(±1.0)	0.01
DMO trocánter	-2.04(±0.6)	-0.83(±0.8)	0.01

DMO= densidad mineral ósea

TEMA CON  
FALLA EN CUBIEN

**Tabla 5. Características de laboratorio**

Variable	Combinado (n = 6) Media (± DE)	CF sola (n = 6) Media (± DE)	valor p
R CA/CRET	0.07(± 0.5)	0.25((±0.1)	0.01
Ca urinario	70 (±31.6)	404(±242.8)	0.01
Ca sérico	8.7 (± 0.4)	8.5(± 0.7)	NS
Mg sérico	2.06 (± 0.2)	2.3(± 0.6)	NS
Mg urinario	91.8 (±65.3 )	155(±60.3)	NS
P sérico	4.0 (±0.8)	3.7(±0.6)	NS
P urinario	374.8 (±248.6)	816.7(±416.7)	NS
TmPO4	3.6 (±0.9)	3.4(±0.7)	NS
RTPO4	85%	84%	NS

RCA/CRET=relación calcio /creatinina. Ca= calcio. Mg = magnesio P=fósforo.  
TmPO4= umbral renal fosfatúrico RTPO4 = resorción tubular de fósforo.

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

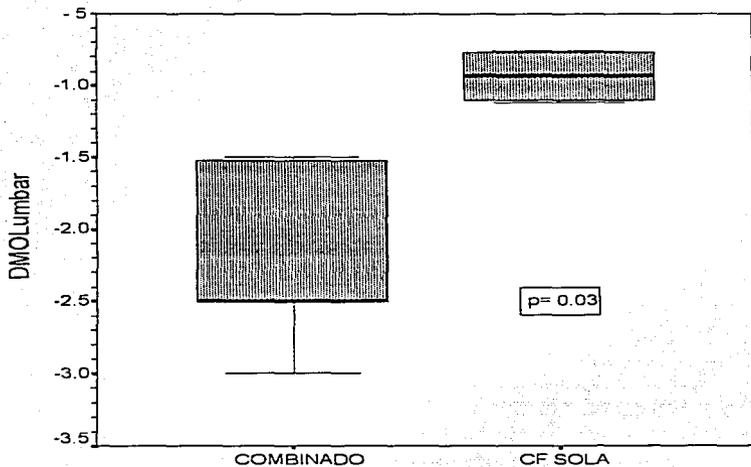


Figura 1: Valores medios y sus intervalos de confianza al 95% en la densidad mineral ósea entre ambos grupos de tratamiento

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

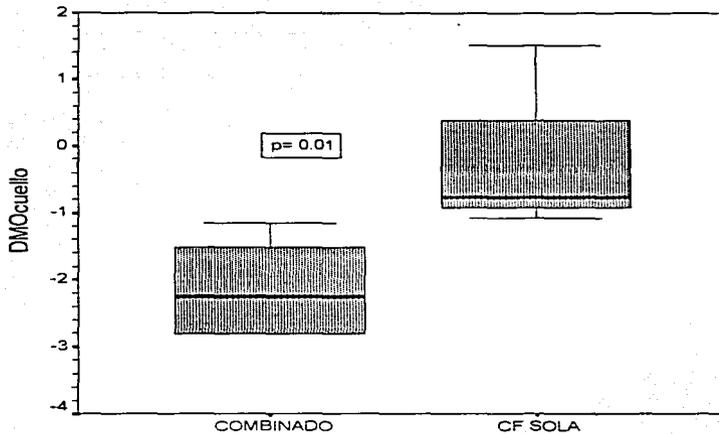


Figura 2: Valores medios y sus intervalos de confianza al 95% en la densidad mineral ósea entre ambos grupos de tratamiento

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

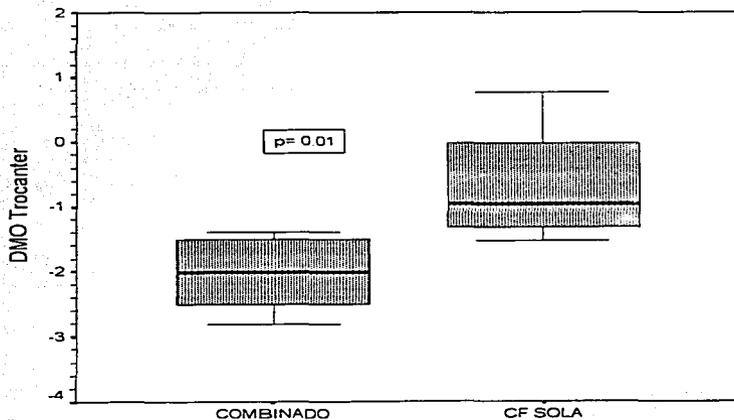


Figura 3. Valores medios y sus intervalos de confianza al 95% en la densidad material ósea entre ambos grupos de tratamiento

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prof. Dr José Zanchetta. Osteoporosis: Fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento; 2001: 222.
2. Jeannette South. Osteoporosis. Parte 1: Evaluation and assessment. American Family physician 2001;63(5): 897.
3. Fitzpatrick, Lorrain. Secondary causes of osteoporosis. Mayo Clinic Proc 2002;77(5) 453.
4. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17(1):1.
5. Sosa Henríquez. Anticoagulación oral y hueso. Revista Española de enfermedades metabólicas 1997;6(2) 37.
6. Picon César. andrógenos y hueso en la mujer. Revista Española de enfermedades metabólicas óseas 2000;9(5): 186.
7. Shareware Arim. Osteoporosis in Men. Rheumatic Disease Clinics of North America 2001;27(1):22.
8. Seitz, Hunstein W. Enhanced prostanoid release from monory test in patients with rheumatoid arthritis and active systemic lupus erythematosus. Ann Rheumatoid disease 1985;44:438-45.
9. Redlich cols. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic disease 2000;59(4):308-10.
10. Sinigaglia L y cols. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. Journal Rheumatology 1999;26(6):1280-4.
11. Eric Orenoll. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. New Eng J Med 2000;343:604.
12. Castro Medina. Osteoporosis en el varón. Revista Española de enfermedades metabólicas óseas. 1998;7(1):41.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. Gaye Cunnane. Steroid-Induced Osteoporosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatic Disease Clinics of north America 2000,26(2): 22

14. Nancy E Lane. Osteoporosis an update on glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatic Disease Clinics of north America 2001,26(1): 40

15. Hillen Rosen. Glucocorticoid and osteoporosis. UpDate.2001,9(3):10

16. Nancy G Silvis. Antimetabolites and cytotoxic drugs. Dermatology clinics 2001;19(1):145-50

17. Self F Dequener, cols. Systemic lupus erythematosus and osteoporosis dependence and independence on glucocorticoids. Lupus 1996,5:89-92.

18. Van Staa T P,Leufkens HGM;Abenheim L,col: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. Journal of Bone & Mineral research 2000;15(6):993-1000.

19. Tratado De Medicina Interna.3ª edición. Academia Nacional de Medicina 1988(3):151-153

20. AtayaPydyon,cols. The uptake and metabolism of cyclophosphamide by the ovary. Sci Cancer 1990;6:83-92.

21. Boumpas DT,Austinke,cols. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Int Med 1993;119:366-369.

22. Diamod T,Suel D cols. Osteoporosis in hemochromatosis in excess, gonadal deficiencies and other factors. Ann Inter Med 1989.1(10):430.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL " LA RAZA".

PACIENTES MASCULINOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Número \_\_\_\_\_  
 Nombre. \_\_\_\_\_  
 Afiliación \_\_\_\_\_

METILPREDNISONA	TRATAMIENTO	CICLOFOSFAMIDA	TIEMPO DE PULSOS			DOSIS ACUMULADA GRAMOS
	GRAMOS		6 M	12 M	24M	

Densitometria ósea g / cm <sup>2</sup>	Laboratorio serico	laboratorio urinario g / 24 hr	
Columna lumbar L2 - L4	Rel ca/ crea mg/dl	Calcio mg/ml	Calcio
Fémur cuello	TMP <sup>04</sup>	Fósforo mg/ml	Fósforo
Fémur trocánter	RTP <sup>04</sup> %	Magnesio mg/ml	Magnesio
		Albumina g/ml	Crea
		Creatinina mg/ml	Vol

edad	IMC kg/m <sup>2</sup>	Actividad física Horas/caminar x semana	Café - 3 tazas	Ingesta de calcio 1.2g

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## GLOSARIO

CFIV	ciclofosfamida intravenosa
Ca/crea	relación calcio/creatinina
DMO	densidad mineral ósea
IMC	índice de masa corporal
LES	lupus eritematoso sistémico
RTPO4	resorción tubular de fosfato
TmPO4	transporte máximo de fosfato

ISSN 001  
FALLA DE ORIGEN