



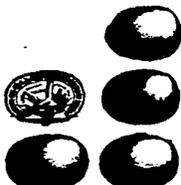
11244
3
29.

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y
REUMATOLOGIA**

**PREVENCIÓN DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR
CORTE COESTEROIDES. EXPERIENCIA EN ARTRITIS
REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL**

T E S I S
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA
P R E S E N T A**
DR. FREDY PUMAREJO VALLE



INNSZ

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.


Dr. EFRAIN DIAZ JUANET
Subdirector General de Enseñanza del INNS

INSTITUTO NACIONAL

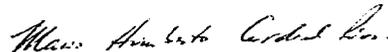
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN

ENSEÑANZA, D.F.





Dr. DONATO ALARCON SEGOVIA
Profesor Titular del Curso de la Especialidad en Reumatología


Dr. MARIO H CARDIEL RIOS
Asesor de Tesis

A mis padres porque su ejemplo y apoyo han sido el tesoro más valioso que hayan podido darme, esperando que mi triunfo sea también suyo.

A mis hijos Julio Alberto y Doris María por los momentos tan lindos y otros tan difíciles que hemos vivido juntos, pero que con su amor, me han impulsado siempre a salir adelante y a superarme.

A María Doris porque tú me has enseñado que la vida es completa y llena de satisfacciones cuando se vive en pareja. Por tus esfuerzos en ayudarme a ser mejor. Por decidir vivir el resto de tu vida a mi lado. Por creer en mí. Mil gracias.

A mis hermanas con las que cuento siempre incondicionalmente, a las que quiero y respeto por lo que representan para mí.

A toda mi familia por su apoyo y motivación.

A mis suegros por su comprensión y confianza.

Al Departamento de Inmunología y Reumatología por sus continuas e invaluable enseñanzas.

**PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR
CORTICOESTEROIDES. EXPERIENCIA EN ARTRITIS
REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL.**

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	11
MATERIAL Y METODO	12
RESULTADOS	15
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31
APENDICE I	34

INTRODUCCION

Los efectos adversos de los glucocorticoides en el hueso han sido conocidos por más de medio siglo. En 1932 Harvey Cushing observó que la osteoporosis y las fracturas eran características sobresaliente de un "síndrome poliglandular confuso" que mas tarde sería nombrado como Síndrome de Cushing , cuyas manifestaciones clínicas eran atribuidas a los efectos catabólicos de un compuesto F o cortisol (1). Sin embargo no fué sino hasta 1950, durante las primeras pruebas clínicas con cortisol (2), que se reconocieron los efectos esqueléticos adversos, como el desarrollo de fracturas vertebrales, con dosis terapéuticas de glucocorticoides (3). Continuando con las investigaciones en 1961 Frost identificó cambios histomorfométricos en las biopsias de hueso de pacientes tratados con dosis farmacológicas de glucocorticoides (4). Desde entonces hasta la fecha se han demostrado los efectos de los glucocorticoides sobre la formación de hueso (inhibición) y el metabolismo del calcio (desequilibrio en la homeostasis del calcio) (4). Por lo tanto una de las consecuencias más terribles del tratamiento con glucocorticoides es el desarrollo de osteoporosis, la cual se define: como una enfermedad que se caracteriza por la disminución de la densidad ósea y deterioro en la microarquitectura del hueso. Esto condiciona a un aumento en la fragilidad del mismo con el riesgo de fractura.

En la osteoporosis inducida por corticosteroides (CST) los índices de resorción ósea son muy elevados y paradójicamente los parámetros de formación ósea están disminuidos. Este cuadro difiere de otros síndromes osteoporóticos en que una elevada resorción ósea esta ligada a una formación ósea insuficiente. El resultado final del desacoplamiento mediado por el glucocorticoide en el ciclo de remodelación del hueso es una pérdida ósea clínicamente significativa, especialmente en sitios trabeculares, a través de su acción directa sobre las células óseas (inhibiendo el desarrollo, multiplicación, diferenciación celular, actividad de la fosfatasa alcalina, producción de la colágena tipo I y la síntesis de proteínas óseas no colagénicas) (2) y a través de una modulación indirecta de hormonas calcitrópicas, citocinas y prostaglandinas (6).

Los glucocorticoides pueden aumentar la sensibilidad de los osteoclastos a la PTH debido en parte a una elevación del AMP cíclico (7). Las citocinas y las prostaglandinas son dos productos de los osteoblastos que son influenciados por los glucocorticoides. La interleucina-1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6) pueden estimular la resorción ósea (8). En la fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusia se ha involucrado a la IL-1, la cual es producida por células del sistema inmune (monocitos, macrófagos, células T activadas) y por osteoblastos humanos in vitro (9). La IL-1 activa la resorción ósea e inhibe la formación de hueso (8). La IL-6 es sintetizada por los osteoblastos de roedores en respuesta a la PTH (10), con propiedades de activación de osteoclastos, capaz de inducir la osteoclastogenesis en células de la médula ósea, aunque el mecanismo y duración de este efecto no está bien definido (11).

Las prostaglandinas son también potentes estimuladores de la resorción ósea y la formación de hueso en cultivos de órganos (12). Las citocinas incrementan la producción de prostaglandinas en cultivo óseo y los factores de crecimiento tales como FGT-alfa, FGT-B e IL-1 tienen el mismo efectos sobre estas últimas (13).

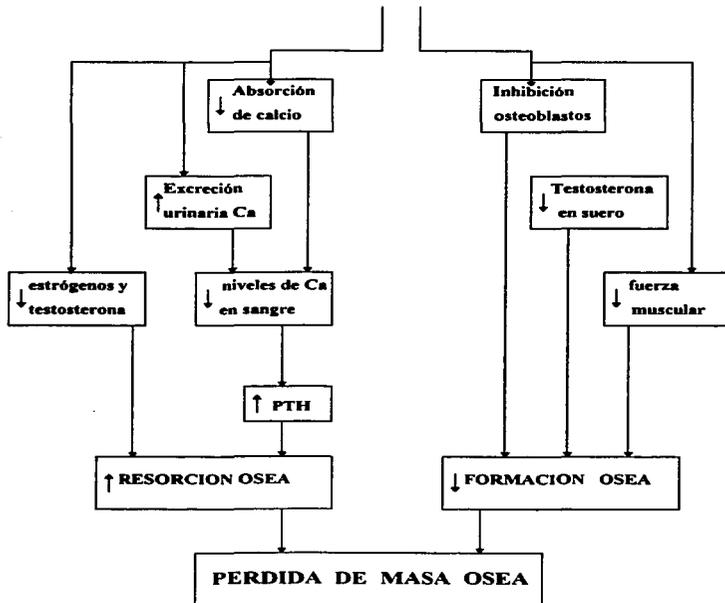
En osteoclastos aislados, al menos tres prostaglandinas (PGE1, PGE2, PGL2) inhiben la resorción ósea (14). No se puede explicar con detalle la diferencia en el efectos de las prostaglandinas entre los cultivos de hueso y los cultivos de células, especialmente porque el efecto de los glucocorticoides sobre los osteoclastos aislados no ha sido probado in vitro. Sin embargo los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (agentes no esteroideos tales como la indometacina) no pueden reproducir in vivo la acción supresiva de los glucocorticoides en la formación ósea. Por lo tanto parece probable que las prostaglandinas tengan un papel indirecto y limitado en la patogénesis de la pérdida ósea inducida por los glucocorticoides.

Se sabe que los CST alteran el metabolismo de la vitamina D y por lo tanto disminuyen la absorción. Así mismo, aumentan su excreción urinaria al bloquear la reabsorción tubular renal. De manera paralela, la hipocalcemia genera un estado de hiperparatiroidismo secundario, que a su vez aumenta el recambio y la resorción ósea. Además la pérdida de calcio suprime la función osteoblastica lo que condiciona

disminución en la formación de hueso (15).

Los glucocorticoides también disminuyen la secreción de hormonas sexuales, provocando en ocasiones hipogonadismo, e inhiben la producción local de factores de crecimiento (IGF-1,TGF- β) por el hueso. La debilidad muscular por miopatía esteroidea contribuye también a la pérdida de masa ósea al disminuir el tono y la fuerza contractil sobre el hueso (16).

PATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR LOS CORTICOESTEROIDES



Por su potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, los corticoesteroides (prednisona, dexametasona, betametasona, etc.) se emplean frecuentemente en asma, padecimientos reumáticos, hematológicos, autoinmunes, trasplante de órganos y diversas enfermedades inflamatorias. A pesar de que se conocen bien los efectos indeseables (diabetes, trastornos de líquidos electrolitos, síndrome de Cushing yatrogénico, osteoporosis etc), asociados con la administración crónica de CST, su prescripción indiscriminada ha ido en aumento en los últimos años(17).

Todas las personas que reciben CST están expuestas a perder masa ósea; sin embargo las mujeres postmenopáusicas, los niños y las personas mayores de 50 años, quienes ya tienen osteopenia al inicio del tratamiento o presentan factores de riesgo adicionales para el desarrollo de osteoporosis son particularmente susceptibles. Alrededor del 30% al 50% de los pacientes que reciben CST sufren fracturas patológicas (18).

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) que reciben corticoterapia crónica tiene un riesgo todavía mayor de desarrollar osteoporosis ya que se observa una pérdida temprana desde los primeros meses de la enfermedad (19) y después generalizada de masa ósea periarticular, incluso sin ingestión de (CST) (20), duplicándose las tasas de fracturas vertebrales en (AR) (21).

La osteoporosis en AR es multifactorial ; hay quienes opinan que la administración de CST menores de 7.5 mgs/día no aumenta la pérdida de la masa ósea (22). Estudios más recientes utilizando técnicas precisas para medir la densidad ósea, han reportado disminución en la masa ósea de la columna que es significativamente mayor en los pacientes con AR que reciben dosis baja de CST (< 7.5 mgs/día) que en los que no la reciben (23).

Los pacientes con lupus eritematoso generalizado que reciben (CST) también tienen mayor riesgo de presentar fracturas por osteoporosis, aún cuando la densidad ósea no haya disminuido al nivel del umbral de fractura, probablemente por alteración de la calidad del hueso (24).

La osteoporosis es un padecimiento silencioso que avanza sin producir síntomas hasta que ocurre una fractura. Las fracturas mas frecuentes en la osteoporosis inducida por

corticoesteroides (OIC) son las vertebrales, muchas veces provocadas por actividades cotidianas o traumatismos mínimos, y pueden manifestarse por dolor dorsolumbar agudo, intenso, incapacitante, que se exacerba con los movimientos y cambios de posición (al sentarse o acostarse) y disminuyen con la inmovilización mediante un corsé. El riesgo de fractura de la cadera es 50% mayor en pacientes que reciben CST por tiempo prolongado (25).

La radiografía simple es útil para detectar fracturas pero no sirve para cuantificar el grado de osteoporosis. Permite detectar osteopenia cuando existe una pérdida de masa ósea mayor del 30% (26).

Es muy importante evitar la pérdida de masa ósea en los primeros meses de tratamiento con CST, utilizando medidas profilácticas, ya que es difícil la recuperación del hueso perdido. La mayor pérdida de masa ósea ocurre en los primeros 6 a 12 meses de tratamiento con CST y parece estar relacionada con la dosis promedio por día, el tiempo de administración, y especialmente, con la dosis acumulada de CST (27).

La medición precisa de la densidad ósea a través de absorciometría por rayos X de doble energía (DEXA) nos permite identificar a los sujetos que tienen una masa ósea basal baja y que estén perdiendo densidad rápidamente por efecto de los CST, requiriendo intervenciones terapéuticas inmediatas (28).

La osteoporosis constituye uno de los principales problemas de salud pública en la época contemporánea (29). Es por esto que el Colegio Americano de Reumatología (CAR) ha propuesto las siguientes recomendaciones para prevenir y tratar la osteoporosis inducida por los corticoesteroides, para mejorar la calidad ósea y por lo tanto la calidad de vida en los pacientes (32). Dependiendo del grupo de pacientes: 1.- Pacientes que reciben corticoesteroides por largo tiempo quienes tienen una fractura osteoporótica. 2.- Pacientes que reciben corticoesteroides por largo tiempo quienes no tienen fractura y 3.- Pacientes que inician tratamiento con corticoesteroides por largo tiempo.

Así mismo se incluyeron para las recomendaciones terapéuticas a mujeres

postmenopáusicas, premenopáusicas y a hombres con una edad promedio de 18 años en adelante.

De los fármacos recomendados con evidencia de terapias efectivas para la prevención de la osteoporosis por (CST) se enlistan los siguientes :

CALCIO. La pérdida ósea inducida por los glucocorticoides resulta en parte por la disminución en la absorción de calcio a nivel gastrointestinal y el aumento en la pérdida de calcio por la orina, por lo tanto el lograr un balance normal del calcio limitaría la extensión de la pérdida ósea. Se recomienda que todos los pacientes mantengan una ingesta adecuada de calcio en promedio de 1500 mgs/día, a través de dietas o suplementos a menos que esté contraindicado.

VITAMINA D. Se recomienda utilizar (800UI/día o 50,000UI 3 veces a la semana) o calcitriol 0.5-1.0ug/día.

DIURETICOS TIAZIDICOS. La restricción de sodio y la administración de diuréticos tiazídicos ha mejorado la absorción intestinal de calcio y disminuido la pérdida de calcio por la orina. Los pacientes tratados con glucocorticoides que consumen una dieta normal y tienen una eliminación de calcio en orina de 24 hrs mayor de 300 mgs, pueden recibir la administración de diuréticos tiazídicos a dosis baja (hidroxiclorotiazida 25 mgs/día), con suplementos de potasio. Los niveles de calcio sérico deben ser monitorizados cuidadosamente en los pacientes que reciben vitamina D especialmente calcitriol y tiazidas porque estos pacientes son más propensos a desarrollar hipercalcemia que los que son tratados con vitamina D solamente o tiazidas.

CALCITONINA. Se ha demostrado que la administración de 200U/día por vía intranasal es efectiva en la prevención de la pérdida ósea inhibiendo la resorción ósea.

BIFOSFONATO. Son análogos de los pirofosfatos que unen la hidroxiapatita a los sitios de remodelación ósea activa e inhiben la acción de los osteoclastos. De los tres que han sido aprobados en los Estados Unidos de Norteamérica, el etidronato ha demostrado su utilidad en la prevención primaria, y ambos el pamidronato y el

etidronato han demostrado ser efectivos en la prevención secundaria de la osteoporosis inducida por corticoesteroides. Estudios con alendronato, en la prevención de la osteoporosis secundaria están actualmente en progreso.

Diamond y colaboradores estudiaron 15 mujeres postmenopausicas con artritis reumatoide , polimialgia reumática y asma que recibían terapia con prednisona y que además recibieron etidronato cíclico 400 mgs/día por 4 semanas en los primeros 3 meses seguidos de 400 mgs/día por 2 semanas cada 3 meses hasta completar 2 años. Estos pacientes fueron comparados con 11 mujeres quienes recibieron solamente terapia con suplementos de calcio. A los 12 meses los pacientes tratados con etidronato tenían incrementos significativos en la columna lumbar y cuello femoral en la densitometría ósea comparados con los controles. A los 24 meses, el cambio en la columna lumbar no se modificó en la densitometría ósea, en cambio en el cuello femoral se incrementó.

RECOMENDACIONES DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (ACR) PARA LA PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS EN LOS PACIENTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES .

En la visita inicial cuando se le informa al paciente que requiere de la administración de esteroides para el control de la enfermedad, debe obtenerse una historia clínica completa con especial énfasis en modificar los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis: tabaquismo, alcoholismo, vida sedentaria, revisión de medicamentos que incrementen el riesgo de osteoporosis: difenilhidantoína, anticoagulantes, ciclosporina A y antigonadotrofinas. Como parte de esta evaluación debe obtenerse la medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera ; estas medidas pueden determinar el riesgo de osteoporosis independientemente de la terapia con esteroides y provee una medida basal para monitorizar los cambios en la masa ósea. Después de la evaluación de la densidad ósea, el paciente debe ser informado sobre la pérdida ósea inducida por los corticoesteroides, para que modifiquen los factores de riesgo que incrementan la pérdida ósea antes mencionados. Algunos esteroides causan cambios en la masa muscular, por lo que los pacientes deben ser educados para que el

médico tratante o el fisioterapeuta indiquen ejercicios para mantener la fuerza muscular durante el tratamiento esteroideo.

Todos los pacientes que están bajo tratamiento esteroideo deben recibir suplementos de calcio y vitamina D (1500 mgs de calcio/día, y calcitriol 0.5 ug/día o 50,000UI tres veces a la semana. Otra terapia depende de los resultados de la densitometría. Pacientes en estado postmenopáusico que tienen alteración en la densidad mineral ósea en columna lumbar y en cadera deben iniciar terapia con reemplazo hormonal Si esta contraindicado pueden utilizar un bifosfonato o calcitonina. Si la densidad mineral ósea es normal deben ser dados suplementos de calcio y vitamina D y en mujeres postmenopáusicas recomendar reemplazo hormonal a no ser que estén contraindicados.

Aproximadamente 1 mes después de iniciar la terapia se debe solicitar calcio en orina de 24 hrs. Si el calcio en orina es mayor de 300 mgs/día y el paciente no esta recibiendo calcitriol, un diurético tiazidico con o sin suplementos de potasio puede administrarse. Si el calcio en orina es mayor de 300 mgs/día y el paciente esta recibiendo calcitriol, la dosis de calcio o vitamina D puede ser ajustada. Después de 6 a 12 meses de iniciar la terapia con esteroides se repite la medición de la densidad mineral ósea para determinar la eficacia del tratamiento preventivo para la osteoporosis. Si la densidad mineral ósea disminuye más del 5%, el tratamiento debe ser ajustado o agregar otro medicamento. Si se mantiene la densidad mineral ósea o disminuye menos del 5% no se modificará el tratamiento.

En los tres grupos de pacientes se recomienda en lo posible utilizar las dosis más bajas efectivas de esteroides y modificar los hábitos de vida que incrementen el riesgo de osteoporosis : suspender el tabaquismo , limitación en el consumo de alcohol y evitar el sedentarismo.

Antes de iniciar la administración de esteroides se debe evaluar con cautela la relación riesgo-beneficio y considerar este riesgo en todos los pacientes tomando las medidas preventivas apropiadas para cada caso.

Ya que se ha establecido una conducta a seguir, apoyada en estudios previos, para

prevenir la osteoporosis en los pacientes que reciben corticoesteroides, decidimos conocer las medidas profilácticas para la osteoporosis en los pacientes que reciben corticoesteroides con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado y artritis reumatoide, utilizadas en la consulta externa del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, y de esta manera unificar criterios, para mejorar las medidas preventivas ya establecidas.

OBJETIVOS

1.- Identificar las medidas preventivas para la osteoporosis inducida por corticosteroides en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado en un hospital de tercer nivel.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO: Estudio descriptivo, transversal y retrolectivo.

CENTRO DE ESTUDIO: El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) pertenece a la Secretaría de Salud, fundado hace 50 años, reconocido como un centro de enseñanza e investigación y además, centro de referencia de todo el país. Brinda atención de tercer nivel a todos sus derechohabientes en las especialidades de Reumatología e Inmunología, Endocrinología, Gastroenterología, Infectología, Cirugía General, Anestesiología, Medicina Interna, Terapia Intensiva, Ortopedia, Nefrología, Patología, Neuroloía, Cardiología, Oftalmología, Geriatria, Cirugía Vascular, Hematología, clínica del dolor y nutriología.

El departamento de Inmunología y Reumatología tiene una alta demanda de pacientes en la consulta externa provenientes de todas las partes del país, atendiendo en promedio 80 pacientes diarios de todas las clases sociales.

SELECCION DE PACIENTES: Se revisarán los expedientes (Diciembre 1996 -Mayo 1997) de los pacientes vistos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Instituto de Nutrición Salvador Zubirán con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso generalizado (LEG) que estaban recibiendo glucocorticoides.

De la libreta de control de los pacientes de la consulta externa de Reumatología, se anotaba el número de expedientes al azar de los pacientes con diagnóstico de AR y LEG tratados con glucocorticoides. Posteriormente se solicitaban los expedientes en el archivo, se revisaban y se seleccionaban los expedientes de los pacientes que estuvieran recibiendo prednisona ≥ 7.5 mgs/día por un tiempo mínimo de 1 año.

De cada expediente se registraron los siguientes datos (Apéndice I). Se anota la justificación para incluir dichas variables.

Identificación del Paciente: Nombre y número de expediente.

Edad: Es importante ya que todas las enfermedades en sus varias manifestaciones muestran variaciones según la edad, que en el caso de la osteoporosis inducida por esteroides tienen mayor riesgo los jóvenes y las mujeres postmenopáusicas.

Sexo: Todas las enfermedades señalan diferencias de frecuencia entre los sexos, especialmente en los pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado en donde predomina el sexo femenino.

Ocupación: Conocer la condición económica-social nos ayuda a definir el tipo de tratamiento que el paciente puede llevar en cuanto a (cumplimiento, costo, y duración) y además si el trabajo que desarrolla incrementaría o no el riesgo de osteoporosis.

Edad al inicio de la enfermedad: Es importante para conocer el pronóstico. En este tipo de enfermedad entre más temprano la aparición de la enfermedad, probablemente tendrá mayor riesgo de complicaciones, sobre todo en el caso de que requiera esteroides desde el inicio de la enfermedad.

Duración de la enfermedad: Conocer la evolución de la enfermedad por años (< 1 año, 1-5 años, y mayor de 5 años), es importante por la afectación de la propia enfermedad a nivel óseo, sobre todo en el caso de la artritis reumatoide, y más importante si han recibido esteroides desde el inicio de la enfermedad, ya que la mayor pérdida ósea con la administración de esteroides se presenta durante el primer año, continuando la pérdida ósea si no se toman medidas preventivas para mantener una buena calidad ósea.

Complicaciones de la enfermedad: Las cuales podrían incrementar los riesgos del desarrollo de osteoporosis, por limitación funcional e incapacidad para realizar cualquier actividad laboral, favoreciendo de esta manera el tener que llevar una forma de vida sedentaria y además requerir obligatoriamente la administración de esteroides como en el caso de: afectación a nivel vascular, sistema nervioso central o periférico.

renal, pulmonar, cardiovascular, hematológico etc.

Factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis como: historia familiar de osteoporosis, tabaquismo, alcoholismo, raza, complexión, menopausia e ingesta pobre en calcio.

Suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con esteroides dosis y tiempo: Para conocer el tiempo de inicio de los mismos como tratamiento preventivo.

Suplementos hormonales :Si fueron manejados como factor protector en mujeres postmenopáusicas.

Resultados de los estudios radiograficos al inicio de la enfermedad : Para valoración de la calidad ósea y actuales (realizados desde 1 año previo de su última consulta) ; para control de la pérdida ósea.

Tratamiento al inicio de la enfermedad y tratamiento actual: Para conocer el tiempo de tratamiento y dosis de esteroides recibidas.

Revisión de la información: Fué realizada por un Reumatólogo con conocimientos de los objetivos del estudio.

RESULTADOS

Se revisaron 680 expedientes de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide(AR) y lupus eritematoso generalizado (LEG), de los cuales se seleccionaron 120 que recibían glucocorticoides por más de un año, controlados en la consulta externa del servicio de reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con AR y LEG

	AR	LEG	TOTAL
Nº de pacientes	40(33.3%)	80(66.6%)	120 (100%)
Nº femenino	33(82.5%)	77(96.25%)	110 (91.66%)
Nº masculino	7(17.5%)	3(3.75%)	11(8.33%)
Edad en años min - max (promedio)	23-72 (47.9)	20-73(35)	20-73(38.9)
Edad al inicio de la enfermedad en años min - max (promedio)	14-67(31.5)	12-58(25.1)	12-67(28.5)
Duración de la enfermedad en años min - max (promedio)	1-43(14.1)	1-37(9.6)	1-43(11.1)
Nº de pacientes en Clase Funcional			
I	17 (42.5%)		(42%)
II	21 (52.5%)		(52.5)
III	1 (2.5%)		(2.5%)
IV	1 (2.5%)		(2.5%)

AR: artritis reumatoide. **LEG:** lupus eritematoso generalizado.

Todos los pacientes son de origen Mexicano. Predominio del sexo femenino en ambos grupos. Con una edad promedio en ambos grupos < 40 años. Edad promedio al inicio de la enfermedad en ambos grupos < de 30 años y duración de la enfermedad para ambas enfermedades > de 10 años. Más del 50% de los pacientes con AR se encuentran en clase funcional I-II.

Tabla 2. Factores de riesgo

	AR	LEG	TOTAL N° pacientes
Tabaquismo (5-10 cig/día)	6 (30%)	8 (10%)	14 (11.6%)
Alcoholismo	-	-	-
Hist. Fam. Osteoporosis	-	-	-
Pobre ingesta de Ca	-	-	-
Menopausia	22 (55%)	13 (16.25%)	35 (29.1%)

AR: artritis reumatoide. **LEG:** Lupus eritematoso generalizado.

Factores de riesgo mas importantes Tabaquismo y Menopausia.

No se pudo determinar la ingesta diaria de calcio, por falta de información en los expedientes. No se interrogó la historia familiar de osteoporosis en ningún expediente.

**Tabla 3. Estudios radiográficos.
(Rx: manos, columna, pelvis, rodillas y pies).
AL INICIO DE LA ENFERMEDAD**

	AR	LEG	TOTAL N° pac.
Normal	2 (5%)	18 (22.5%)	20 (16.6%)
Osteopenia leve a moderada	4 (10%)	12 (15%)	16 (13.3%)
Osteopenia generalizada	23 (57.5%)	6 (7.5%)	29 (25%)
Total	29 (72.5%)	36 (45%)	65 (54.1%)

AR: artritis reumatoide. **LEG:** Lupus eritematoso generalizado.
Se realizaron mas estudios radiográficos al inicio de la enfermedad en los pacientes con AR. Se encontró mayor afección ósea en los pacientes con AR probablemente por la realización de mayores estudios. Mejor estado de la densidad mineral ósea en los pacientes con LEG. A más del 40% de los pacientes no se les realizó estudios al inicio de la enfermedad.

**Tabla n° 4. ESTUDIOS RADIOGRAFICOS ACTUALIZADOS
(Rx: manos, columna, pelvis, rodillas y pies)**

	AR	LEG	TOTAL N° pac.
Normal	1 (2.5%)	8 (10%)	9 (7.5%)
Osteopenia leve a moderada	4 (10%)	6 (7.5%)	10 (8.3%)
Osteopenia generalizada	22 (55%)	5 (6.25%)	27 (22.5%)
Total	27 (67.5%)	19 (23.75%)	46 (40%)

**AR: artritis reumatoide. LEG: lupus eritematoso generalizado.
Menos del 50% de los pacientes tiene estudios radiográficos actualizados, con osteopenia generalizada en el 27% predominando en los pacientes con AR, probablemente por la mayoría de estudios .**

Tabla n° 5.

**DENSITOMETRIA
(OSTEOPOROSIS GRAVE EN COLUMNA LUMBAR Y PELVIS)**

	AR	LEG	TOTAL N° pac.
Al inicio de la enfermedad	-	-	-
Actual	2 (5%)	-	2 (5%)
Total	2 (5%)	-	2 (5%)

AR: artritis reumatoide. **LEG:** lupus eritematoso generalizado.

La valoración de la calidad ósea por densitometría en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) fue nula, ya que los dos estudios mencionados se realizaron fuera del (INNSZ). El Instituto dispone del estudio densitométrico desde hace tres meses.

Tabla n° 6. COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD

	AR	LEG	TOTAL N° PAC.
Necrosis avascular de cadera	5 (12.5%)	3 (3.75%)	8 (6.6%)
Necrosis avascular de rodilla	-	1 (2.5%)	1 (0.83%)
Artrosis de rodilla	4 (10%)	-	4 (3.3%)
Subluxación atlanto axial	4 (10%)	-	4 (3.3%)
Osteoporosis	2 (5%)	-	2 (5%)
Mononeuritis múltiple	2 (5%)	-	2 (1.66%)
Nefropatía por D-penicilamina	3 (7.5%)	-	3 (2.5%)
Quiste de Baker	1 (2.5%)	-	1 (1.66%)
Paniculitis	-	1 (1.25%)	1 (0.83%)
Nefropatía	-	33 (27.5%)	33 (19.1%)
Psicosis	-	4 (5%)	4 (3.3%)
Anemia hemolítica	-	2 (2.5%)	2 (1.66)
Sx. Fisher Evans	-	3 (3.75%)	3 (2.5%)
Mielitis transversa	-	1 (1.25%)	1 (0.83%)
Vasculitis SNC	-	6 (7.5%)	6 (5%)
Miositis	-	3 (3.75%)	3 (2.5%)
Pericarditis	-	4 (5%)	4 (3.33%)
Trombocitopenia refractaria	-	8 (10%)	8 (6.66%)
Total	21 (52.5%)	69 (86.25%)	90 (75%)

AR: artritis reumatoide. **LEG:** lupus eritematoso generalizado.

Más del 50% de los pacientes presentaron alguna complicación.

Siendo la más frecuente necrosis avascular de cadera en AR y nefropatía en LEG.

Tabla n° 7.

**TRATAMIENTO
Suplementos de calcio en artritis reumatoide**

DOSIS	TIEMPO	TOTAL N° PAC.
1gr/día	6 meses	1
1.2 g/día	10 meses	1
500mg/día	1 año	1
1 gr/día	1 año	2
1 gr/día	2 años	4
1gr/día	3 años	1
1 gr/día	8 años	1
Total		11 (27.5%)

**La administración de calcio fué deficiente e irregular en los pacientes.
De los 11 pacientes solamente 4 (10%) continúan recibiendo calcio.**

Tabla n° 8.**TRATAMIENTO
Suplementos de vitamina D en artritis reumatoide**

DOSIS	TIEMPO	TOTAL N° PAC.
0.5µg/3 días	8 años	1
0.5µg/día	10 meses	1
Total		2 (5%)

Muy deficiente la administración de vitamina D. Ambos pacientes continúan recibiendo vitamina D.

Tabla n° 9.

TRATAMIENTO**(Suplementos de calcio en lupus eritematoso generalizado)**

DOSIS	TIEMPO	TOTAL N° PAC.
600 mg/día	1 año	3
1 gr/día	3 meses	3
1 gr/día	10 meses	3
1.2 gr/día	1-1/2 año	1
1.8 gr/día	1-1/2 año	1
1 gr/día	1-1/2 año	4
1 gr/día	2 años	5
1 gr/día	3 años	3
1 gr/día	4 años	5
1 gr/día	5 años	3
Total		31 (38.7%)

La administración de calcio en los pacientes con LEG, demuestra ser irregular y deficiente. De los 31 pacientes solamente 7 (8.75%) continúan recibiendo calcio.

Tabla n° 10.

TRATAMIENTO
Suplementos de vitamina D en lupus eritematosos generalizado

DOSIS	TIEMPO	TOTAL N° PAC.
0.25 µg/3/semana	irregular	1
0.25 µg/día	1 año	1
0.25 µg/3/semana	5 años	1
Total		3 (3.75%)

**Sin ningún valor significativo en la administración de vitamina D.
De los 3 pacientes 1 (1.25%) continua recibiendo vitamina D.**

Tabla n° 11**TRATAMIENTO****(total de pacientes que recibieron calcio y vitamina D en ambos grupos)**

	AR	LEG	Total de Pac.
Suplementos de calcio	11 (27.5%)	31 (38.7%)	42 (35%)
Suplementos de vitamina D	2 (5%)	3 (3.75%)	5 (4.16%)
Total	13 (32.5%)	34 (42.5%)	47 (39.1%)

Esta tabla resume mayor deficiencia en la administración de vitamina D.**Tabla n° 12****SUPLEMENTOS HORMONALES EN PACIENTES CON AR Y LEG**

	AR	LEG	Total de Pac.
Suplementos hormonales	3 (7.5%)	3 (3.75%)	6 (5%)

Menos del 10% de los pacientes recibieron suplementos hormonales.

Tabla n° 13.

TRATAMIENTO
(Prednisona \geq 7.5 mg/día)
AÑOS

	1-2	2-5	> 5	Total n° pac.
AR	6 (15%)	15 (37.5%)	19 (47.5%)	40 (100%)
LEG	20 (25%)	26 (32.5%)	34 (42.5%)	80 (100%)
Total	26 (21.6%)	41 (34.1%)	53 (44.1%)	120 (100%)

AR: artritis reumatoide. LEG lupus eritematoso generalizado.

Más del 40% de los pacientes han recibido corticoesteroides por más de 5 años. 3 pacientes con LEG suspendieron la administración de prednisona desde hace 3 meses por inactividad de la enfermedad.

DISCUSION

Ante la necesidad y la amplia utilización de los corticoesteroides en el campo Reumatológico, es obligatorio para el reumatólogo evitar la pérdida de la masa ósea, en los pacientes que reciben corticoesteroides(CST), sobre todo en esta década en donde la osteoporosis secundaria a la administración de CST constituye uno de los principales problemas de salud pública por sus complicaciones, repercusiones funcionales, económicas y sociales (32).

Es por esto que los centros hospitalarios principalmente de tercer nivel cuentan actualmente con la infraestructura y dotación de equipos necesarios (como es el caso del densitómetro) para el apoyo diagnóstico en la detección temprana de la pérdida de la densidad ósea.

Es importante señalar que el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán cuenta apenas desde este año con el apoyo diagnóstico de la densitometría ósea, siendo probablemente la limitante en la realización de los estudios en este grupo de pacientes y problemas económicos para la realización de éste tipo de estudio fuera del INNSZ . Sin embargo solamente el 55% de los pacientes tiene estudios radiográficos para valoración de la calidad ósea al inicio del tratamiento con corticoesteroides, reportándose de estos el 24% con osteopenia severa. Por otro lado no se tiene control radiográfico actualizado en la mayoría de los pacientes , ya que solamente el 36% tiene control radiográfico. Los factores de riesgo permanecieron sin cambios. De las 35 pacientes en estado postmenopáusico, solamente 6 han recibido suplementos hormonales y de estas 2 continúan recibiendo, porque tienen diagnóstico de osteoporosis.

En cuanto a la administración de suplementos de calcio y vitamina D, se administró en forma deficiente e irregular, recibiendo solamente calcio el 35% y de vitamina D el 4%. Siendo importante señalar que el 44% de los pacientes ha estado recibiendo corticoesteroides por mas de 5 años (7.5 mgs/día).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

De las complicaciones, la necrosis avascular podría ser causada por la administración de los corticosteroides, sin embargo no contamos con estudios histopatológicos para confirmarlo.

Ya que no se habían unificado criterios para establecer conductas a seguir en la prevención de la osteoporosis inducida por los corticoesteroides, se individualizaron los manejos en base a estudios aislados (33), dando por resultado irregularidades en el tratamiento preventivo. Es por esto que el Colegio Americano de Reumatología decidió unificar criterios en base a estudios previos, y establecer una conducta preventiva a seguir. La cual fué publicada en octubre de 1996 (32).

Por lo tanto a cualquier paciente que inicie tratamiento con corticoesteroides (prednisona > 7.5 mgs/día) se le debe realizar valoración densitométrica si es posible o como mínimo valoración radiográfica de preferencia en columna y pelvis, mantener una ingesta adecuada de calcio (1500 mgs/día) y vitamina D (50,000 UI3/semana o calcitriol 0.5 a 1.0 ug/día), dar suplementos hormonales a las mujeres en estado postmenopáusico a menos que estén contraindicados y modificar los factores de riesgo para cada caso.

Lo más importante en los pacientes que reciben corticoesteroides, no es tratar la osteoporosis secundaria sino prevenirla.

CONCLUSIONES

- 1.- El estado postmenopáusico y el alcoholismo fueron los factores de riesgo más importante para el desarrollo de osteoporosis en este grupo de pacientes.
- 2.- En los expedientes no se registraba la historia familiar de osteoporosis ni se describe en más del 50% de los expedientes el tipo de dieta que tienen los pacientes.
- 3.- Más del 50% de los pacientes con LEG y el 35% de los pacientes con AR no tenían estudios radiológicos al iniciar los esteroides para valoración de la calidad ósea.
- 4.- En el 57.5% de los pacientes con AR se documentó osteopenia generalizada al inicio del tratamiento con corticoesteroides.
- 5.- Los pacientes con AR tienen mejor control radiográfico al inicio y durante el curso de la enfermedad que los pacientes con LEG.
- 6.- No se les realizó densitometría ósea a ningún paciente al inicio del tratamiento con esteroides y solamente dos pacientes tenían estudios densitométricos realizados fuera del INNSZ.
- 7.- Más del 50% de los pacientes se encuentran recibiendo corticoesteroides (prednisona 7.5 mgs/día) por más de 5 años sin recibir suplementos de calcio o vitamina D.
- 8.- Los suplementos de calcio y vitamina D se dieron en forma deficiente e irregular.
- 9.- Las medidas preventivas sugeridas por el Colegio Americano de reumatología para prevenir la pérdida ósea, deberán considerarse para ser aplicadas en la consulta externa del servicio de reumatología.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Cushing H. Basophile adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137-195,1932.
- 2.- Hodgson SF: Corticosteroid-induced osteoporosis. *Endocrinol metab Clin Nor Am* 19:95-111,1990
- 3.- Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Pathogenesis and Managemen. *Ann Intern Med* 112:352-364,1990.
- 4.- Frost HM: Presence of microscopic cracks in vivo in bone. *Henry Ford Hospital Med J* 8:325,1960.
- 5.- Martin TJ, Ng KW,suda T: Bone cell physiology. *Endocrinol Metab Clin* 18:843-858,1989.
- 6.- Adler RA and Rosen CJ. Glucocorticoid and Osteoporosis. *Endocrinol metab Clin Nor Am* 23:641-654,1994.
- 7.- Catherwood BD: 1,25 dihydrocholecalciferol and glucocorticoid regulation of adenylate cyclase in an osteoblast-like cell line. *J Biol Chem* 260:736-743,1985.
- 8.-Gowen M: IL-1 and TNF. *Cytokines and Bone Metabolism*. CRC Press, Boca Raton FL, 1992, 71-85.
- 9.- Pacifici R: Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? *Calcif Tissue Int* 50:295-299,1992.
- 10.- Feyen JHM, Elford P, Padova FE, et al: IL-6 is produced by bone and modulated by PTH. *J Bone Min Res* 4:633-37,1989.
- 11.- Linkhart TA, Linkhart SG, MacCharles DC, et al: IL-6 messenger RNA expression and IL-6 protein secretion in cells isolated from normal human bone: regulation by IL-1. *J Bone Min Res* 6:1285-1294,1991.

- 12.- Klein DC, Raisz LG: Prostaglandins: stimulators of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 86: 1436,1970.
- 13.- Sato K, Fujii Y, Kasano K, et al: Stimulation of prostaglandin E2 and bone resorption by recombinant IL-1 in fetal mouse bones. *Biochem Biophys Res Commun* 138:618, 1986.
- 14.- Chambers TJ, McSheekey PM, Thomson BM, et al: The effect of calcium regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 60:234,1985.
- 15.- Doherty WJ, De Rome ME, Mc Carthy MB, Gronowicz GA. The effect of glucocorticoids on osteoblast function. *J Bone Joint Surg* 1995;77A:396-404.
- 16.- Hosking DJ. Effects of corticosteroids on bone turnover. *Respir Med* 1993;87 (suppl A): 15-21.
- 17.-Meunier PJ. Is steroid-induced osteoporosis preventable ? *N Engl J Med* 1993;328:1781-2.
- 18.- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin Nort Am* 1994;20 (3): 629-50.
- 19.- Hahn TJ. Steroid and Drug-Induced Osteopenia. *Primer on Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism*, 2nd ed. New York: Raven Press1993:250-2
- 20.- Olbriht , Benker G: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med* 1993;234:237-44.
- 21.- Olgaard K, Storm T, y col. Glucocorticoid induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm and mandible of nephrotic patients: a double blind study on the high dose, long term effect of prednisone versus deflazacort. *Calciff Tissue int* 1992;50:490-7
- 22.- Gray RS , Doherty SM , Galloway J, y col. A double blind study of deflazacort and prednisone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis Rheum* 1991;34:287-295.

- 23.-Jergas M, Genant HK. Corrent methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:1649-62.
- 24.-Libanati CR, Baylink DJ. Prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992;102:1426-35.
- 25.- Avioli LV Krane SM (eds): *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1990.
- 26.- Olbricht T and Benker. *J Intern Med* 1993;234:237-244.
- 27.- Hodgson SF. *Endoc Metab Clin North Am* 1990; 1:111.
28. Lukert BP. and Raisz L. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Management. *Ann Int Med* 1990;112:352-364.
- 29.- Lindsay R: Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 341:707.1993.
- 30.- .Formiga F, Moga Y, Nolla JM y col. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995;54:276-6.
- 31.- National Institutes of Health. "Osteoporosis": Consensus Conference. *JAMA* 1984;252,6:799-802.
- 32.- American college of rheumatology task force on osteoporosis guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 39;11: 1791-1801,1996.
- 33.- Sambrook P, Brirmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of Corticosteroid Osteoporosis. A comparison of Calcium, Calcitriol and Calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-1752.

APENDICE I

NOMBRE _____

EDAD _____

SEXO _____

OCUPACION _____

DIAGNOSTICO _____

EDAD AL INICIO DE LA ENFERMEDAD _____

DURACION DE LA ENFERMEDAD _____

DURACION DE LA ENFERMEDAD _____

ESTUDIO RADIOGRAFICO AL INICIO _____

OSTEOPENIA

OSTEOPOROSIS

ESTUDIO RADIOGRAFICO ACTUAL _____

DENSITOMETRIA OSEA AL INICIO _____

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD _____

CLASE FUNCIONAL _____

HISTORIA FAMILIAR DE OSTEOPOROSIS _____

ALCOHOLISMO _____
TABAQUISMO _____
RAZA _____
COMPLEXION _____
DIETA POBRE EN CALCIO _____
SUPLEMENTO DE CALCIO **DOSIS** _____ **TIEMPO** _____
SUPLEMENTOS HORMONALES _____
VITAMINA D **DOSIS** _____ **TIEMPO** _____
CORTICOSTEROIDES _____ **DOSIS** _____ **TIEMPO** _____
TRATAMIENTO AL INICIO _____
TRATAMIENTO ACTUAL _____