



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

**ALTERACIONES EN LA HISTOMORFOMETRÍA OSEA  
EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
NEFROLOGÍA PEDIATRÍCA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. BLANCA PATRICIA GEREZ MARTÍNEZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**DR. FRANCISCO H. VELÁSQUEZ FORERO**

**COASESOR DE TESIS:**

**DRA. MARA MADEIROS DOMINGO**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**

**FEDERICO GÓMEZ**

Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**2009**



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.

---

Dr. Francisco H Velásquez Forero  
Departamento de Nefrología Pediátrica .  
Laboratorio de Metabolismo mineral y óseo.

---

Dra. Mara Medeiros Domingo  
Departamento de Nefrología Pediátrica

---

Dra. Blanca Patricia Gerez Martínez  
Residente de Nefrología Pediátrica

“Obra de modo que merezcas a tu propio juicio y a juicio de los demás  
la eternidad, que te hagas insustituible, que no merezcas morir”

Miguel de Unamuno

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por ser mi guía e iluminarme en cada decisión que he tenido que tomar.

A mis padres por todo su amor y ser los pilares de mi vida.

A mis hermanos por estar siempre conmigo a pesar de la distancia.

A mis amigos de Pediatría quienes fueron los “culpables” de que yo estuviera aquí:  
Oliver, Annel, Joel, Adelita, Iván y sobre todo Cynthia.

A quienes no solo fueron mis compañeros si no también amigos de Nefrología.  
Horacio y Gaby . Los voy a extrañar.

A mi asesores de tesis por todas sus enseñanzas y paciencia.

A mis maestros de quienes me llevo grandes enseñanzas.

Al personal de laboratorio de Nefrología: en especial Ivonne, Germán y Alfredo por  
brindarme una familia en esta ciudad.

A mis niños y sus familias por su lucha constante, quienes se quedan con un  
pedazo de mi corazón.

## INDICE

Portada .....	1
Firmas.....	2
Agradecimientos.....	3
Indice .....	4
Objetivos .....	5
Antecedentes.....	6
Marco teórico .....	11
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	14
Hipótesis .....	15
Características del lugar donde se desarrollo el estudio .....	16
Tipo de estudio .....	17
Población .....	18
Criterios de inclusión y exclusión .....	19
Descripción de las variables .....	20
Material y métodos .....	22
Metodología .....	24
Análisis Estadístico .....	30
Resultados .....	31
Discusión .....	38
Conclusión.....	42
Bibliografía.....	43
Anexos .....	45

## **ALTERACIONES EN LA HISTOMORFOMETRIA OSEA EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.**

### **OBJETIVOS.**

#### **General.**

- Investigar con marcadores bioquímicos y biopsia ósea transiliaca previo doble marcaje con tetraciclinas y procesada sin descalcificar las alteraciones de la remodelación ósea en los niños con LES.

#### **Específicos.**

- Determinar las alteraciones metabólicas óseas a través de la BOM en los pacientes con LES con tratamiento menor de 45 días y función renal normal
- Correlacionar las alteraciones de la histomorfometría ósea con los diferentes marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo.
- Correlacionar las alteraciones de la histomorfometría ósea con el índice de actividad clínica (S.L.E.D.A.I) en pacientes con LES.
- Correlacionar las alteraciones de la histomorfometría ósea con la terapia utilizada.

## **ANTECEDENTES**

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es un enfermedad crónica multiorgánica de etiología desconocida de tipo autoinmune que comúnmente afecta piel, articulaciones, corazón, riñón, sistema hematológico, sistema nervioso central, pero puede afectar cualquier otro órgano. [1, 2]

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) en el año de 1982 publicó criterios de clasificación de la enfermedad, los cuales fueron actualizados en el año de 1997 quedando como a continuación se mencionan: eritema malar, rash discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis no erosiva, serositis, pleuritis, nefropatía, alteración neurológica, alteración hematológica, alteración inmunológica y anticuerpos nucleares positivos. Para el diagnóstico de LES son necesarios cuatro de estos once criterios, no necesariamente simultáneos, los cuales no significan el inicio de la enfermedad [3, 4]

El Índice de Actividad Lúpica clínica fue desarrollado por el Comité de Estudios de Pronóstico de LES, de la Universidad de Toronto y presentado en Boston en 1992 [5]. Mas adelante, en el nuevo siglo XXI experimento una revisión (SLEDAI 2-K) y en el 2002 Gladman y colaboradores [6] destacaron que el mismo poseía veracidad suficiente para el manejo de pacientes, al igual que su predecesor. Es un instrumento mayormente usado en Reumatología y consiste en un índice numérico, basado en los hallazgos de Clínica y Laboratorio, que están tabulados y tendrán un valor específico. Para su elaboración la sintomatología y los hallazgos deben de estar presente al menos 10 días.

El SLEDAI 2K fue revisado e incluye la erupción cutánea, lesiones de membranas, la alopecia y proteinuria de menores niveles como marcadores de actividad persistente. El índice consta de varios datos numerados 37 en la primera edición, actualmente 24, que van desde una puntuación 0-105, la cual se debe de valorar a modo de promedio y que puede compararse con una revisión por sistemas: neurológico (8), vascular (8), músculo esquelético (4), renal (4), hematológico (2), piel (2), serosas (2), inmunológico (2), generales (1)

**INDICE DE ACTIVIDAD CLINICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI**

<b>Puntuación</b>	<b>SLEDAI</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Definición</b>
<b>8</b>		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
<b>8</b>		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir renal y fármacos
<b>8</b>		Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
<b>8</b>		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir hipertension, infección o fármacos.
<b>8</b>		Alteración de Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
<b>8</b>		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
<b>8</b>		Accidente Cerebral Vascular	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
<b>8</b>		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
<b>4</b>		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
<b>4</b>		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.

4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. úlceras bucales o nasals.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>			

La suma y promedio del Índice Actividad Lúpica, nos dice el nivel en que se encuentra nuestro paciente en ese momento: Inactividad 0-2. Leve >2<4. Moderada >4<8. Severa o grave 8 o >8.

Gladman y col han destacado que un aumento en tres puntos puede hablar de cambios dramáticos en la actividad y si este cambio es de disminución de tres puntos nos permitirá normar tratamiento y juzgar la respuesta terapéutica.

Con la mejoría en las tasas de sobrevida en los pacientes con LES se ha puesto mayor atención a las morbilidades a largo plazo.<sup>[7-9]</sup> En los últimos años ha sido reconocido que los pacientes con LES presentan mayor riesgo de osteoporosis

(de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud) y/o fracturas que la población en general, ambos han sido relacionados a diversos factores tanto de la enfermedad como del tratamiento como son: artritis crónica, disminución de la actividad física, inducción de citocinas que promueven la resorción ósea, daño renal, así como la falta de exposición a la luz solar con la consiguiente deficiencia de vitamina D, la utilización de glucocorticosteroides y otros inmunosupresores así como anticoagulantes<sup>[2, 7-9]</sup>

El daño óseo se ha estudiado a través de la medición de densitometría con la cuantificación de la masa ósea a través del DEXA (Absorbimetría de rayos X de doble energía [7-13]el conocimiento de algunas citocinas que como mediadores inflamatorias inducen el reclutamiento, diferenciación y activación de osteoclastos, incluyendo la interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa y beta e interleucina-6 , incrementando el efecto negativo sobre el hueso de drogas ampliamente utilizados en estos pacientes como son los glucocorticoides, anticonvulsivos, inmunosupresores y anticoagulantes [7]

En los pacientes con LES se utiliza con mucha frecuencia altas dosis de corticoesteroides y por largo tiempo, con lo que se ha logrado mejorar significativamente la sobrevida y calidad de vida, sin embargo se ha considerado a estos como el principal factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y fracturas. [7, 8] En años recientes múltiples estudios epidemiológicos han mostrado claramente que la dosis utilizada en estos pacientes no es “segura” para el hueso y que se llega a perder de acuerdo a la medición por densitometría ósea entre el 5 a 15 por ciento durante el primer año de tratamiento, se dice que el riesgo de fracturas aumenta en cuanto se inicia el tratamiento y que en general el hueso trabecular es el que se encuentra particularmente afectado.[7]

Mucho se ha aprendido acerca de la patogénesis de la alteración ósea en relación a los corticoesteroides. Es evidente que el principal mecanismo acerca de esta pérdida ósea se encuentra en la supresión de la osteoblastogénesis y el incremento en la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. [7]

Por otra parte los corticoesteroides contrarregulan la expresión del A.R.N de Osteoprotegerina en preostoblastos y estimulan el ligando RANKL que promueve

la resorción ósea por mecanismos paracrinos, incrementando el número de osteoclastos [7, 14]

Además se sabe que los corticoesteroides reducen rápidamente la absorción de calcio a través del intestino y la resorción a través del riñón lo que induce un balance negativo de calcio. [7]

Muchos pacientes con LES presentan fotosensibilidad y se les exhorta sobre la importancia de evitar la exposición solar , ya que esta se asocia con recaídas de la enfermedad .Como consecuencia la fotoconversión cutánea de la previtamina D en vitamina D y niveles bajos de 25(OH) Vitamina D y de la hormona calcitriol ocurren lo que puede predisponer a un hiperparatiroidismo secundario. [2, 7, 15-17]

Los pacientes con LES generalmente presentan daño renal y se sabe que los pacientes con daño renal crónico y una tasa de filtración glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> generalmente presentan niveles disminuidos de calcidiol. [18]

Los signos y síntomas de las alteraciones del metabolismo mineral óseo son inespecíficos como son mialgias, dolor óseo, retardo en el crecimiento y pudieran confundirse como manifestaciones sistémicas propias de la enfermedad [18]

Hasta hoy no se ha estudiado a los paciente con LES con el método más sensible para el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo óseo que es la biopsia ósea metabólica (BOM).[18-20]

Afortunadamente este método es prácticamente inocuo, ya que no se han reportado complicaciones conspicuas [21, 22]

## MARCO TEORICO

Petri reportó que las fracturas eran más frecuentes entre los pacientes con LES , en un estudio realizado el número total de fracturas patológicas fue de 24 en 364 pacientes representando un 6.6%, en esta población los factores de riesgo fueron la edad, la dosis acumulada de esteroides, la identificación radiográfica de osteopenia y la menopausia.[23]

Ramsey y cols, reportaron en estudio retrospectivo un riesgo incrementado de 4.7 veces para fracturas comparando las pacientes con Lupus contra mujeres sanas.[7]

Existen algunos reportes en pacientes con LES que nunca han sido tratados con corticoesteroides que presentan densidad mineral ósea medido con DEXA menor a la comparada con los pacientes sanos.[2]

Se han realizado algunos estudios valorando la densidad mineral ósea a través de la densitometría ósea en pacientes con LES y corticoesteroides de acuerdo a estos estudios han encontrado osteopenia hasta en un 46% y osteoporosis en un 15% de acuerdo los criterios establecidos por la OMS.[24]

En un estudio con pacientes mexicanas premenopausicas y LES se encontró osteopenia en un 40% y osteoporosis en un 5% a través de la densitometría ósea los factores de riesgos asociados en estos pacientes fueron índice de masa corporal bajo, el grado de daño crónico de LES y la dosis acumulada de esteroides. [25]

Existe evidencia en la literatura acerca de la deficiencia de Vitamina D en estos pacientes, en un estudio en siete de doce pacientes adolescentes con LES tratados con esteroides se encontraron bajos los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D y en 21 adultos tenían bajos los niveles de 25(OH) vitamina D. [7]

En otros estudio de 18 pacientes, 14 (77.7%) presentaron valores menores de 50 nmol/L de 25(OH) vitamina D, y se sabe que valores inferiores a este nivel estimulan el aumento de PTH. [7]

Por otra parte se sabe que las anomalías de laboratorio y radiográficas, con frecuencia no corresponden a la severidad de la lesión ósea. Boyanov demostró en una población de 32 mujeres con LES y tratamiento con esteroides a través de la densitometría ósea que el 68.7% presentaban osteoporosis y que estas presentaban marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo en sangre dentro de valores normales. [11]

Sin embargo no existen estudios de histomorfometría ósea en niños ni en adultos para valorar alteraciones óseas en estos pacientes, consideramos de particular importancia dado que esta es una enfermedad crónica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hoy en día se han hecho múltiples estudios bioquímicos en sangre, orina y radiológicos como la densitometría ósea acerca de la afectación ósea en pacientes con LES, sin embargo no hemos encontrado hasta el momento estudios en niños con LES que incluyan la biopsia ósea metabólica sin descalcificar, considerada hasta hoy la técnica con mayor sensibilidad y especificidad para valorar el metabolismo mineral óseo.

Por otra parte la mayoría de los estudios han relacionando las alteraciones del metabolismo óseo a los corticosteroides, sin esclarecer si la enfermedad sistémica también afecta al hueso.

## JUSTIFICACION

El LES es una enfermedad frecuente en pediatría. La incidencia de la enfermedad varía en los diferentes grupos étnicos. En mujeres caucásicas la incidencia de LES con inicio antes de los 19 años de edad es entre 6 y 18,9 casos/100.000, mientras que en mujeres afro americanas es de 20-30/100.000 [26] Esta enfermedad involucra la mayoría de los órganos y tejidos. A nivel óseo hay estudios sobre las alteraciones hematopoyéticas, escasos estudios bioquímicos, pero no se conocen estudios sobre la afectación del metabolismo mineral óseo valorado a través de la biopsia ósea metabólica lo que nos permitiría identificar cualquier osteodistrofia o alteración del metabolismo mineral óseo con esta técnica.

Al conocer las alteraciones de esta enfermedad sobre el metabolismo óseo podríamos aplicar las terapéuticas específicas y de profilaxis de las entidades más frecuentemente observadas en este grupo de pacientes.

## **HIPOTESIS**

“La biopsia ósea metabólica previo doble marcaje con tetraciclinas y procesada sin descalcificar en niños con LES mostrará alteraciones en el remodelamiento óseo en todos los pacientes estudiados.”

## **CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:**

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un Instituto Nacional de salud, ubicado en la calle Dr. Márquez # 162, colonia Doctores en la delegación Cuauhtémoc. Es un hospital de tercer nivel que atiende a población abierta referida de todas las instituciones de salud del distrito federal, área metropolitana y resto de la república mexicana, el cual labora los 365 días del año las 24 horas del día.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, cuenta con 300 camas censables. Este estudio se llevó a cabo en pacientes del servicio de Reumatología y Nefrología en el laboratorio de investigación en nefrología y metabolismo mineral óseo, como en el laboratorio y el servicio de nefrología, los cuales se encuentran ubicados en el tercer piso del edificio Mundet y cuarto piso del edificio Federico Gómez respectivamente.

**TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

## **POBLACIÓN:**

Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de cualquier género, menores de 18 años de edad con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que se les realizó biopsia ósea metabólica durante los años 2002-2004.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes que acudieron a la clínica de Reumatología en los cuales se cumplieron por lo menos cuatro de los once criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES [4] no importando si se encuentra en tratamiento con esteroides y/o inmunosupresores, ni tampoco la función renal.
- 2) Inicio de la enfermedad antes de los 18 años
- 3) Pacientes que cuenten biopsia ósea metabólica realizada entre los años 2002-2004.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- 1) Pacientes con alguna alteración renal previa al diagnóstico LES de etiología no relacionada.
- 2) Pacientes con displasias óseas, neoplasias malignas y con alteraciones del metabolismo mineral óseo ajenos a la enfermedad de base (hepatopatía crónica, síndrome de malabsorción, endocrinopatías)
- 3) Antecedente de alergia a tetraciclinas.
- 4) Pacientes que recibieron terapia relacionada con el metabolismo de calcio y fósforo, no relacionada al tratamiento de LES.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION.**

- 1) Pacientes en los cuales no se encontraron sus expedientes clínicos.
- 2) Material de biopsia ósea inadecuado para el estudio histomorfométrico.

## **DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:**

Edad: variable cuantitativa continua expresada en años.

Sexo: variable cualitativa, dicotómica (masculino, femenino).

Peso: variable cuantitativa continua expresada en kilogramos

Talla: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.

Índice de actividad de la enfermedad: Variable cuantitativa continua expresada en puntos.

Días de tratamiento al momento de la biopsia: Variable cuantitativa discontinua expresada en días.

Cálculo de velocidad de filtración glomerular por fórmula de Schwartz: Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$

Creatinina: Variable cuantitativa expresada en  $\text{mg}/\text{dl}$

Calcio: Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{mg}/\text{dl}$

Fósforo: Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{mg}/\text{dl}$

Magnesio: Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{mg}/\text{dl}$

Fosfatasa alcalina total: : Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{UI}/\text{L}$

Fosfatasa alcalina ósea: : Variable cuantitativa continua expresada en %

25(OH)D3 : Variable cuantitativa continua expresada en  $\text{ng}/\text{ml}$

1,25 (OH)<sub>3</sub> D<sub>3</sub> : Variable cuantitativa continua expresada en pg/ml

Paratohormona intacta: : Variable cuantitativa continua expresada en pg/ml

N-Telopeptidos : Variable cuantitativa continua expresada en µg/L

Promedio de dosis acumulada de esteroides: Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl

Diagnóstico de Histomorfometría ósea: Variable cualitativa categórica expresada como normal, adinamia, enfermedad mixta, enfermedad moderada u osteomalacia/raquitismo.

MbAr : Variable cuantitativa continua expresada en %

Histoquímica de hierro: Variable cualitativa dicotómica ( positivo o negativo)

Histoquímica de aluminio: Variable cualitativa dicotómica ( positivo o negativo)

Histoquímica de amiloide: Variable cualitativa dicotómica ( positivo o negativo)

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **RECURSOS**

#### **HUMANOS**

- 1.- Anatomopatólogo especializado en histomorfometría ósea con doctorado en ciencias biomédicas
- 2.- Médico pediatra especialista en nefrología con doctorado en ciencias biomédicas
- 3.- Residente de segundo año de Nefrología Pediatra
- 4.- Químico farmacobiólogo especialista en inmunoanálisis y radio-análisis con experiencia en marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo y hormonas calciotropas.
- 5.- Químico farmacobiólogo especializado en análisis de metales, en muestras biológicas con espectrometría de absorción atómica, horno de grafito y generador de hidruros.
- 6.- Histotecnólogo especializado en el proceso de BOM sin descalcificar.

## MATERIALES

- Espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito Perkin Elmer con lámparas para: Fe, Pb, Cd, Zn, Al, Cu, Ar, etc
- Muflas para incineración de 1200 cc
- Reactivos completos para investigación de metales
- Contadores tipo gamma y beta para radioinmunoanálisis y equipo de computación incluyendo software para los análisis de resultados.
- Centrífuga refrigerada para manejo de las muestras sanguíneas.
- Microtomo para cortes duros ( hueso sin descalcificar)
- Espectrofotometro de luz ultravioleta para análisis de creatinina, fosfatasa alcalina total y ósea.
- Equipo de congelación y conservación de muestras biológicas.
- Refrigeración para muestras y conservación de "kits" de inmunoanálisis.
- Computadora Pentium con mother board Pentium un puerto paralelo, dos puertos seriales, puerto USB, puerto de juegos, salida para Mouse y procesador Pentium k6 II/ 475 mhz, 32 mb de memoria sdram tarjeta de video de 8 mb, tarjeta de sonido de 16 Bits, gabinete minitorreo atx.
- Impresora HP, inyección de tinta.

## METODOLOGIA

Se incluyeron 31 pacientes que cumplieron con los diagnósticos de Lupus Eritematoso Sistémico que al menos cumplieron con cuatro de los once criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y se les realizó biopsia ósea metabólica entre los años 2002-2003, para su estudio se clasificaron en cuatro grupos clínicos.

- 1.- Niños con LES con tratamiento menor de 45 días y filtración glomerular calculada de Schwartz mayor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y
- 2.- Niños con LES con tratamiento mayor de 45 días y filtración glomerular calculada mayor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 3.- Niños con LES con tratamiento menor de 45 días y filtración glomerular calculada de Schwartz menor a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- 4.- Niños con LES con tratamiento mayor de 45 días y filtración glomerular calculada menor a 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Se realizaron los siguientes estudios:

### 1) Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo:

En sangre:

- a) Calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina total y ósea, N-telopéptidos.
- b) Hormonas calciotrópicas: PTH intacta , calcidiol y calcitriol
- c) En orina: calcio, fósforo, creatinina y magnesio.

Las hormonas calciotropas (hormona paratiroidea, calcidiol y calcitriol) y los N-Telopéptidos se determinaron a través de radioinmunoanálisis utilizando I<sup>25</sup> como marcador. Los paquetes se obtuvieron en DiaSorin, Inc ( Stillwater MN, U.S.A.). El calcio, magnesio se midieron por técnicas de espectrofotometría de absorción atómica. El fósforo fue determinado cuantitativamente usando fosfomolibdato y espectrofotometría del complejo. La fosfatasa alcalina total (FAT) y su fracción termolábil ósea (FAO ) se realizó por determinación espectrofotométrica de Gutman y su isoenzima ósea con el método desnaturalización por calentamiento.

Si bien no existe un consenso sobre los niveles óptimos de calcidiol en suero, la mayoría de los expertos concuerdan que valores mayores a 30 ng/ml son adecuados o suficientes, entre 20 y 29 ng/ml como insuficiencia y menores de 20 ng/ml como deficientes.[2, 16, 17] La función renal se valoró por calculo de la velocidad del filtrado glomerular (VFG) de acuerdo a la formula de Schwartz:  $K \times \text{talla} / \text{creatinina plasmática}$  ( $K = 0.55$  (1-13 años);  $0.7$  (varón  $> 13$  años);  $0.55$  (mujer  $> 13$  años)).

## 2) Estudios histomorfométricos:

1) Toma de biopsia ósea metabólica (BOM) previo doble marcaje con tetraciclinas procesada sin descalcificar transiliaca ,de acuerdo al siguiente método:

a) Marcaje con tetraciclina: Hidroxitetraciclina 15 mg/kg/día en 3 dosis por 48 horas la cuál se repitió 10 días después.

b) La biopsia ósea se tomó 48 a 72 horas después de la última dosis de marcadores. El sitio de la toma fue en el hueso iliaco derecho o izquierdo con un troquer de Bordier de 0.7 a 0.8 mm de diámetro. ([21, 22, 27]

c) La muestra se fijó en alcohol al 70% y se deshidrató en alcoholes ascendentes, para después incluirse sin descalcificar en moldes de polímeros transparentes. Una vez incluidos se harán cortes de 4 micras de espesor con un microtomo para “trabajo pesado” con cuchillas de tungsteno/carbono, para posteriormente hacer tinción con tricrómico de Goldner ácido aurico/tricarboxílico y azurin para aluminio, con Mallory para hierro y rojo congo para el amiloide. Cada tinción tuvo sus testigos positivos correspondientes. [27, 28]

d) Se procedió a determinar y evaluar el porcentaje de metales en el frente de mineralización. Así mismo se obtuvo una preparación sin teñir de 10-12 micras de espesor para observar en el frente de mineralización las marcas de tetraciclinas. Para esta observación se usó un microscopio con lámpara fluorescente. [29, 30]

e)El conteo y medición histomorfométrica se hizo utilizando la rejilla de Merz en el ocular y con un ocular micrométrico. Una vez preparada la muestra se estudiaron los parámetros estructurales, estáticos de formación, y dinámicos de

formación los cuales valoran principalmente la remodelación ósea siguiendo la clasificación de Goodman y colaboradores con pequeñas modificaciones en la tasa de formación ósea que se expresa en  $\mu^3/\mu^2$  año área de espícula ósea, de acuerdo la nomenclatura de la sociedad americana para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas.[20, 29, 30]

	FbAr %	OAr %	B.F.R. $\mu^3/\mu^2$ año área de espícula ósea
Osteoitis Fibrosa	> 0.5	< 12	x
Enfermedad Mixta	> 0.5	> 12	x
Moderada	< 0.5	< 12	> 1.6
Adinamia Osea	< 0.5	< 12	< 1.6
Raquitismo/Osteomalacia	< 0.5	> 12	x
<b>Normal</b>	<b>&lt; 0.5</b>	<b>&gt; 3, &lt; 11</b>	<b>&gt; 1.6 , &lt; 2.1</b>

## PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS DE LA REMODELACIÓN OSEA

### PARAMETROS ESTRUCTURALES

Abrev.	Unidad	Significado	Fórmula
C. W. i	mm	Anchura de la biopsia.	Explicación por si misma (O.m.)
Ct. Wi	$\mu\text{m}$	Grosor de las corticales.	Suma promedio de distancias entre superficies periosteal y endocervical (O.m.)
MdAr	%	Porcentaje de hueso mineralizado en el área total del hueso trabecular analizado.	$P(100)/N.C (36)$  (r. M.)
TTAr	$\text{mm}^2$	Area trabecular total del tejido analizado (hueso mineralizado más no mineralizado más tejidos blandos).	$N. C. \times 0.1516$ (area de $\text{g.M.})=\text{mm}^2$  (S.O.)
TbWi	$\mu\text{m}$	Ancho de la trabécula: La media del ancho de trabéculas en 10 campos.	   (O.m.)
Tb.Th	$\mu\text{m}$	Grosor medio de las trabéculas.	$(TbWi) \times 0.833^*$  (O.m.)F.C.

### PARAMETROS ESTATICOS DE RESORCIÓN

Abrev.	Unidad	Significado	Fórmula
Oc.Pm	%	Osteoclastos en el perímetro trabecular: Por ciento de Osteoclastos que cubren el perímetro de las trabéculas óseas.	$N(100)/N.T$  (r.M.)
E.Pm	%	Perímetro erosionado: Por ciento perimetral de las trabéculas óseas que presentan erosión o melladura con o sin osteoclastos.	$N(100)/N.T$  (r.M.)
Fb.Ar	%	Area de fibrosis peritrabecular: porcentaje total de fibrosis peritrabecular.	$P(100)/N. C (36)$  (r.M.)

### PARAMETROS ESTATICOS DE FORMACIÓN

Abrev.	Unidad	Significado	Fórmula
OS	%	Superficie de osteoide: Suma de líneas dobles y simples relacionadas con el perímetro trabecular.	$100(dLPm + sLPm) / TPm$  (SO)
BS	%	Porcentaje de superficie ósea: Suma de porcentajes de hueso trabecular mineralizado y no mineralizado	$MdAr + OAr$  (r. M)
BS	mm <sup>2</sup>	Superficie ósea trabecular en milímetros cuadrados.	$(BS\%) TAr/100$  (r. M)
OAr	%	Porcentaje de osteoide presente en el área total del hueso trabecular.	$P(100)/(N. F \times 36)$  (r.M.)
OS/BS	%	Superficie de osteoide mineralizado en relación con la superficie de hueso trabecular.	$\frac{OS \%}{BS \%}$  (SO)
O.Wi	μm	Anchura del osteoide: Distancia media entre el depósito de osteoide y la interfase de hueso mineralizado.	Explicación por si misma  O.m
O.Th	μm	Grosor medio del osteoide en el perímetro del hueso trabecular.	$O.Wi (0.833^*)$  O.m con FC

TPm	N.T.	Perímetro total trabecular.	Explicación por si misma (SO)
O.Pm/TPm	%	Porcentaje de osteoide en el perímetro trabecular.	N(100)/N.T  (r. M.) (SO)
ObPm/TPm	%	Porcentaje perimetral de la trabécula ósea cubierta por osteoblastos relacionado con el perímetro total trabecular.	N(100)/N.T (SO)
Ov/Bv	%	Relación del volumen de osteoide con el volumen del hueso. Porcentaje de relación entre el area del osteoide y el area total del hueso trabecular (la relación de áreas y de volúmenes son equivalentes).	OAr/BS%  (SO)
$\frac{OAr}{BS}$	%		

### PARAMETROS DINAMICOS DE FORMACIÓN

Abrev.	Unidad	Significado	Fórmula
MS	$\mu\text{m}$	Superficie mineralizando: Extensión del perímetro trabecular cubierto por dobles líneas de tetraciclina más de la mitad de la extensión de las líneas simples. Esto indica actividad de mineralización.	$dLPm + sLPm/2 = \text{esp.}$  (O.m)
MS/BS	%	Superficie mineralizando relacionada con el porcentaje de superficie ósea. Actividad de mineralización	(Esp) x MS/BS  (S.O.)
OAR	$\mu\text{m}/\text{día}$	Velocidad de agregación del osteoide: Es la relación entre el grosor del osteoide y el intervalo de tiempo de las marcas.	Oth/Ir.Lt  (r. M.)
MAR	$\mu\text{m}/\text{día}$	Velocidad de agregación del mineral: Distancia media entre las dos líneas de tetraciclina dividida por el intervalo de tiempo del marcador.	Ir.LTh/Ir.L.t  (r. M.)

OMR	%/día	Velocidad de mineralización del osteoide: Es el porcentaje de osteoide que mineraliza en la unidad de tiempo. Es la relación entre la superficie mineralizando y la superficie de osteoide divididas por el intervalo de tiempo entre las marcas de tetraciclina.	MS/OS / Ir.Lt  (r. M.)
Aj.Ar	$\mu\text{m}/\text{día}$	Ajuste de la velocidad de agregación: Es la relación entre la superficie mineralizando (MS) y la superficie de osteoide usando MAR como factor de corrección.	(MAR)(MS)/OS  (rM)
Omt	días	Tiempo de maduración del osteoide: Intervalo de tiempo entre la síntesis de osteoide y su preparación para ser mineralizado.	Oth/MAR  (rM)
Mlt	días	Tiempo que dura la mineralización: Es el promedio de tiempo entre el depósito del osteoide y su mineralización.	Oth/Aj.AR  (rM)
IM	unidades	Índice de mineralización: Índice matemático que facilita el diagnóstico de osteomalacia. Se aplica para medir la velocidad de mineralización del osteoide.	$[\text{O.Th } (\mu\text{m}) + \text{OV/BV}(\%)]$ $\times 1.15 -$ $\text{OMR}(\%/d) - \text{BFR/BS}$ $\mu\text{m}^3/(\mu\text{m}^2 \times \text{año}) \times 0.15$
BFR	$\mu\text{m}^3/(\mu\text{m}^2 \times \text{año})$	Velocidad de formación del hueso: Indica principalmente la actividad del remodelamiento óseo. Algunas veces puede indicar ganancia o pérdida ósea.	$\text{MAR} \times \text{MS} \times 4(\text{grosor corte}) \times 365$ $\text{BS}$

rM= rejilla de Merz; área de rejilla = 0.1516 mm<sup>2</sup>; P = puntos que tocan áreas localizadas en la intersección de los semicírculos de la rejilla de Merz; 36= número de puntos y semicírculos de las líneas de análisis de la rejilla de Merz; SO = software osteométrico; Om = ocular osteométrico; N.C. = número de campos; N = intersección entre el perímetro y las líneas semicirculares de análisis de la rejilla de Merz; N.T. = número de semicírculos de la rejilla que tocan todas las estructuras; dLPm = dobles líneas peritrabeculares de tetraciclina; sLPm = líneas simples peritrabeculares de tetraciclina; IrLt = intervalo de tiempo entre las marcas de tetraciclina; DirLt = distancia media entre las marcas de tetraciclina; spa = espacios micrométricos que se deben transformar a micras con el factor de corrección del ocular. F.C. = Factor de corrección del grosor. \* = 0.833(π/4)

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó una hoja de captura de datos en el programa Excel, donde se recolectaron los datos de cada paciente, en los cuales se incluyó nombre, registro, fecha de nacimiento, edad, sexo, peso, talla, función renal, examen general de orina, marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en sangre y orina, hormonas calciotropas, días de tratamiento al momento de la biopsia ósea, dosis mg/kg de prednisona, hidroxicloroquina y azatriopina, número de bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida, parámetros estructurales, parámetros estáticos y dinámicos de formación ósea, parámetros de resorción ósea, así como detección de hierro, aluminio y/o amiloide.

El análisis estadístico y gráficos se elaboró con el programa Graph Pad Prism versión 5.0

Se calcularon los promedios y desviaciones estándar de las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresan en porcentaje.

Las diferencias entre los pacientes con enfermedad moderada y adinamia ósea se estimaron para las variables cuantitativas con las pruebas t student y para las variables cualitativas la Chi cuadrada.

## RESULTADOS

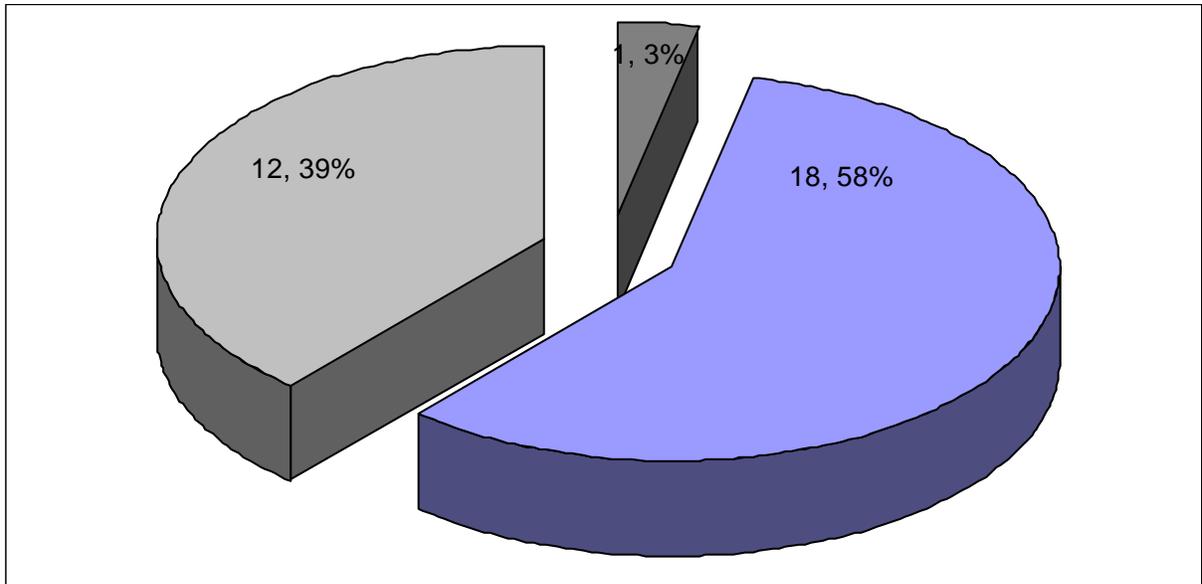
Se incluyeron 31 pacientes con lupus eritematoso sistémico que contaban con biopsia ósea metabólica. Respecto al género 24 (77.41%) fueron femenino. La edad promedio fue de 11.90 años  $\pm$  2.34. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Demografía de pacientes.**

	Total n=31
Edad	11.90 $\pm$ 2.34
Género	
Femenino	24
Masculino	7
Dosis acumulada de prednisona mg/kg	231 $\pm$ 344.5
Días de tratamiento	172.5 $\pm$ 422.5
Depuración de Cr Schwartz	100.80 $\pm$ 28.10
S.L.E.D.A.I.	19.10 $\pm$ 10.12

De acuerdo a la clasificación de Goodman y cols, con pequeñas modificaciones todos los pacientes presentaron alteraciones en la histomorfometría ósea: 18 pacientes (58%) presentaron adinamia ósea, 12 pacientes (39%) enfermedad moderada, 1 paciente (3%) osteitis fibrosa, como se muestra en la figura 1. No se observaron niños con histomorfometría ósea normal, ni con enfermedad mixta, ni con raquitismo/osteomalacia. Respecto a la cantidad de hueso (MbAr%) 9 pacientes (29.03%) presentaron osteopenia, 4 pacientes del grupo de adinamia y 5 pacientes de enfermedad moderada sin existir diferencias significativas de volumen óseo entre los grupos de adinamia y enfermedad moderada con una chi cuadrada de 0.56

Cuando se compara el género de los niños con adinamia versus enfermedad moderada hubo diferencias significativas presentando una mayor proporción de masculinos en el grupo con adinamia.



**Figura 1.- Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de lesión ósea que presentaron.**

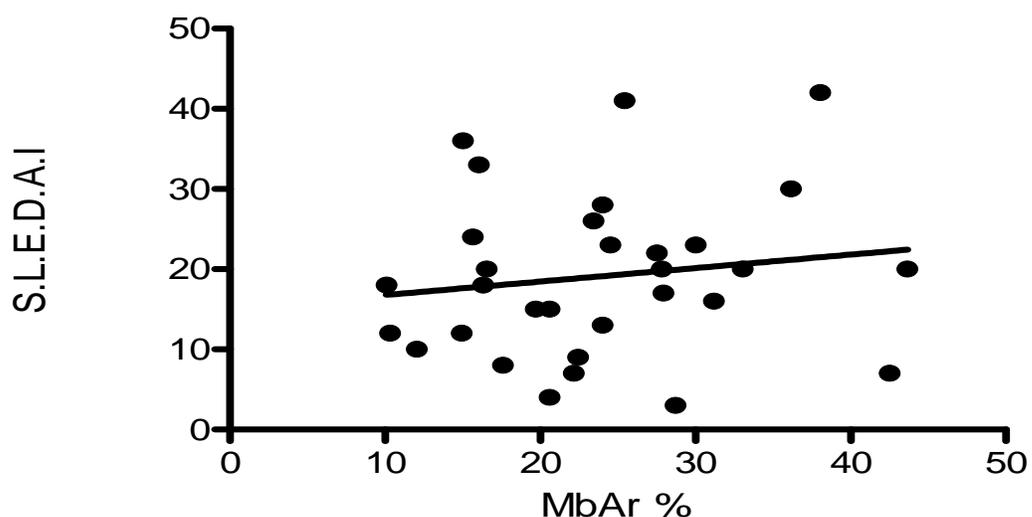
Sin embargo no hubo diferencia significativa entre la edad, función renal de calculada por la fórmula de Schwartz ,dosis acumulada de prednisona, días de tratamiento, índice de actividad clínica de la enfermedad. (Tabla 2, Figuras 2,3,4,)

**Tabla 2.- Comparación de la demografía entre los diferentes lesiones óseas**

	Adinamia n=18	Moderada n=12	p	Osteitis Fibrosa n=1
Edad	12.33 ± 2.19	11.33 ± 2.60	0.30	11
Género				
Femenino	13	10	0.02	1
Masculino	5	2		
Dosis acumulada de prednisona mg/kg	196.5 ± 277.5	300.2 ± 439.9	0.49	21.42
Días de tratamiento	97.22 ± 296.3	298.5 ± 567.8	0.20	15
Depuración de Cr Schwartz	101.49 ± 32.64	101.66 ± 21.43	0.96	78.2
S.L.E.D.A.I.	18.28± 9.34	20.42 ± 11.87	0.71	18

p significativo = <de 0.05





**Figura 4.- Comparación entre S.L.E.D.A.I y MbAr% sin encontrarse diferencias significativas.**

En cuanto los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo (Tabla 4) no hubo diferencias significativas para ningún marcador entre los dos grupos.

Solo se observó que el promedio de calcidiol en ambos grupos se encontraban bajos, como se observa en la Tabla 4.

**Tabla 3.-Marcadores bioquímicos en sangre de la remodelación ósea**

	Total n=31	Osteitis Fibrosa n=1
Creatinina mg/dl	0.88 ± 0.55	0.9
Dep. Schwartz	100.8± 28.10	78.2
Ca mg/dl	9.03 ± 0.74	9.1
P mg/dl	4.13 ± 1.51	5.2
Mg mg/dl	3.5 ± 8.05	2.5
FAT UI/L	61.59± 53.44	71.4
FAO %	59.69 ± 27.21	44.5
25(OH) D3 ng/ml	22.08 ± 11.89	6.1
1,25 (OH <sub>2</sub> ) D3 pg/ml	38.42± 41.37	18.6
PTHi pg/ml	47.17 ± 37.93	181.6
Ntx µg/L	22.31 ± 16.48	18.6

Dep. Schwartz: Depuración de Creatinina calculada por Schwartz. Ca: Calcio P: Fósforo Mg: Magnesio FAT: Fosfatasa alcalina total FAO: Fosfatasa alcalina ósea. 25 (OH)D<sub>3</sub>: Calcidiol 1,25 (OH<sub>2</sub>) D<sub>3</sub>: Calcitriol PTHi: Paratohormona intacta. Ntx: N- telopéptidos.

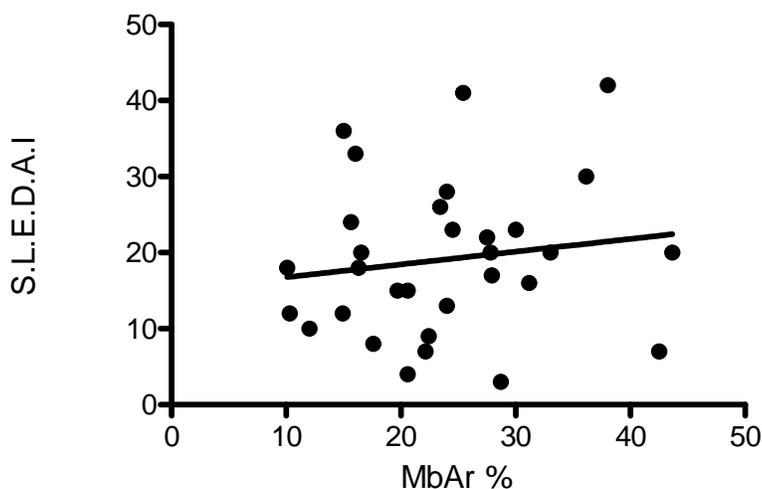
**Tabla 4 .-Marcadores bioquímicos de remodelación ósea**

	Adinamia n=18	Moderada n=12	p
Creatinina mg/dl	0.94 ± 0.70	0.79 ± 0.21	0.76
Dep. Schwartz	101.49 ±32.64	101.66± 21.43	0.96
Ca mg/dl	9.19 ± 0.75	8.72 ± 0.69	0.09
P mg/dl	4.10 ± 1.68	4.03 ± 1.32	0.92
Mg mg/dl	2.14 ± 0.39	2.24 ± 0.87	0.69
FAT UI/L	65.94 ± 64.55	53.58 ± 32.93	0.56
FAO %	53.98 ± 31.35	59.06 ± 31.40	0.67
25(OH) D3 ng/ml	22.93 ± 11.41	23.34 ± 12.34	0.94
1,25 (OH)2 D3 pg/ml	31.01 ± 18.84	59.05 ± 71.99	0.18
PTHi pg/ml	46.81 ± 31.70	31.14 ± 16.67	0.59
Ntx µg/L	26.09 ± 23.17	19.94 ± 11.79	0.18

Dep. Schwartz: Depuración de Creatinina calculada por Schwartz. Ca: Calcio P: Fósforo Mg: Magnesio FAT: Fosfatasa alcalina total FAO: Fosfatasa alcalina ósea.25 (OH)D3: Calcidiol 1,25 (OH)2 D3: Calcitriol PTHi: Paratohormona intacta. Ntx: N- telopéptidos.

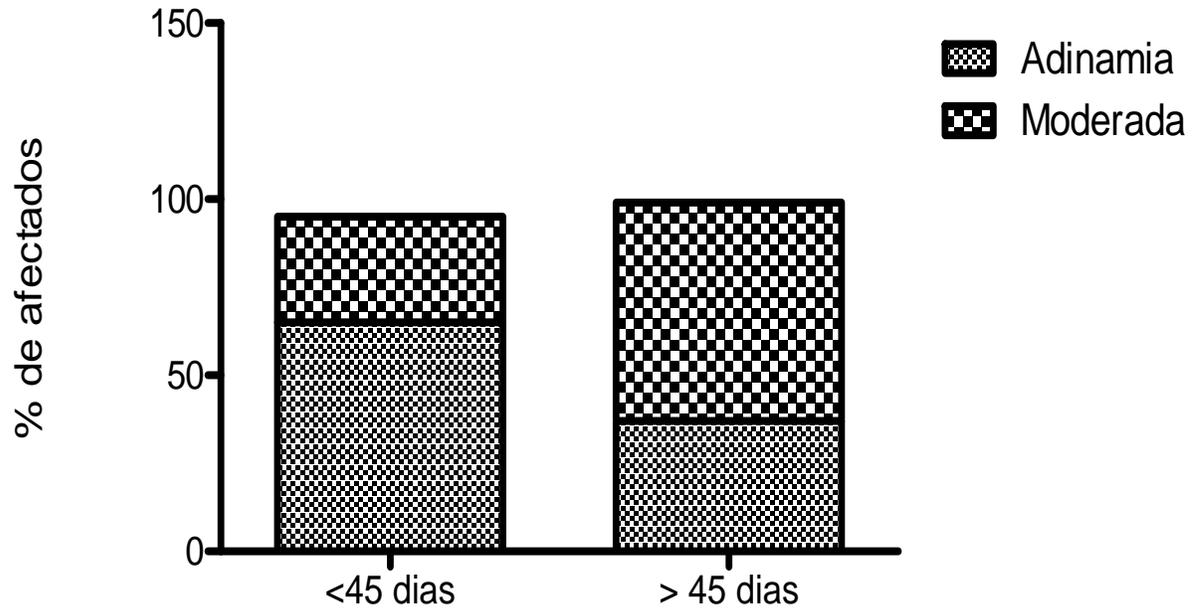
En la histoquímica se detectaron 8 pacientes (25.8%) con siderosis ósea,. El máximo porcentaje de hierro en el frente de mineralización fue de 20.14 %. No hubo diferencia significativo para la presencia de hierro entre los grupos de adinamia y enfermedad con una Chi cuadrada de 0.08. Ninguna muestra ósea presentó aluminio y/o amiloide .

Cuando se realizo la correlación entre la dosis mg/kg de esteroide y la cantidad de hueso (Mb Ar% ) no se encontró correlación entre estas dos variables. (Figura 5)



**Figura 5.- Correlación entre la dosis total de esteroides y cantidad de hueso (MbAr%)**

p = 0.0038



**Figura 6 .- Comparación entre los dos grupos respecto al tiempo de tratamiento**

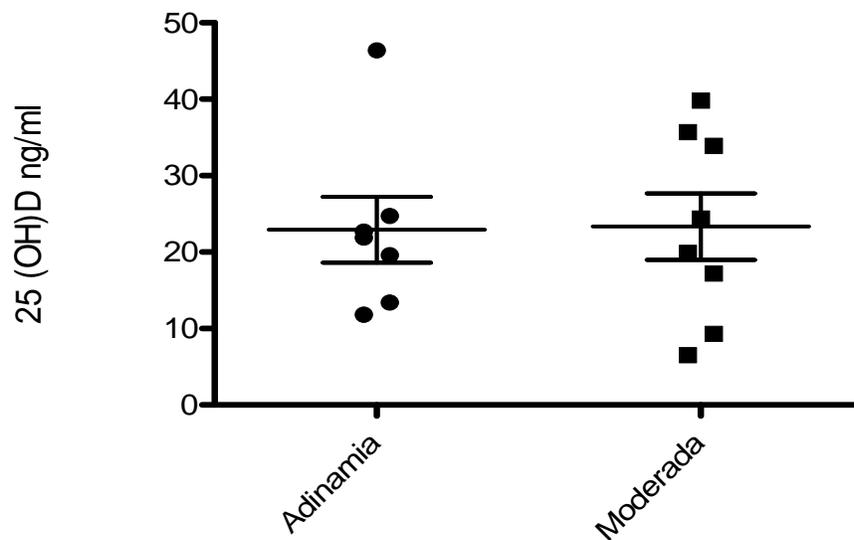
Quando se analizaron los pacientes en cuanto al tiempo de tratamiento al momento de la biopsia ósea tuvimos 23 pacientes (74.19%) con tiempo de tratamiento menor de 45 días y 8 pacientes con tiempo de tratamiento mayor de 45 días (25.81%) Si existieron diferencias significativas para el tipo de lesión entre los pacientes con tratamiento menor de 45 días predominando la adinamia con 15 pacientes (65.2%) versus los pacientes con tratamiento mayor de 45 días predominando la enfermedad moderada en 5 pacientes (62.5%) con una p significativa menor de 0.05 (Figura 6.)

**Tabla 5**

**Lesión ósea al momento de la biopsia relacionada con el tiempo de tratamiento**

	Adinamia	Enfermedad moderada	Osteitis Fibrosa
Menor de 45 días	15 (65.27%)	7 (30.43%)	1 (4.3 %)
Mayor de 45 días	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0

Respecto al calcidiol se realizó la medición en 16 pacientes con LES , de estos solo 5 pacientes (31.25%) tuvieron niveles suficientes (mayor 30 ng/dl), 6 pacientes (37.5%) tuvieron insuficiencia (20-29 ng/dl) y 5 pacientes (31.25%) tuvieron deficiencia (menores de 19 ng/dl) de calcidiol, cuando se compararon los niveles de calcidiol entre los grupos de adinamia y enfermedad moderada no hubo diferencias significativas.



**Figura 7.- Comparación de los valores séricos de calcidiol entre los pacientes con adinamia y enfermedad moderada.**

## DISCUSION

A través de múltiples estudios se ha comprobado ampliamente el daño a nivel óseo que presentan los pacientes con LES, tomando como el factor más importante los corticoesteroides[2, 7, 25] sin embargo hasta el día de hoy hay muy pocos estudios valorando el daño óseo que existen en estos pacientes desde los primeros días del diagnóstico de la enfermedad o en pacientes que no han recibido esteroides.

La observación de que pacientes con LES que nunca han recibido corticoesteroides tienen densidad mineral ósea menor que la población en general, así como el hecho que algunos estudios no han encontrado una correlación entre la densidad mineral ósea y la dosis acumulada de esteroides, sugiere que la enfermedad podría inducir pérdida ósea.[2, 9]

Por razones de seguridad para el paciente y ética no es posible retrasar el inicio de tratamiento en nuestros pacientes, para el estudio de la remodelación ósea se requiere realizar doble marca de tetraciclina con un intervalo de 10 días de diferencia, razón por la cual todos nuestros pacientes habían recibido esteroides al momento de realizarse la biopsia ósea, la mayoría de las biopsias óseas 23/31 (74%) fueron realizadas antes de los 45 días de tratamiento, a pesar de esto se observó que algunos de nuestros pacientes ya presentaba osteopenia, por lo que poco tendría que ver el efecto de los esteroides ya que el tiempo de remodelamiento para hueso cortical es aproximadamente de 100 días y hueso trabecular de 180 días[20], por otra parte hay que recordar que en ocasiones la sintomatología del LES es inespecífica, y la fecha de diagnóstico de la enfermedad no corresponden necesariamente a la fecha de inicio de la enfermedad.

Cuando se dividió a los pacientes de acuerdo al tiempo, se observó que la mayoría de los pacientes con tratamiento menor de 45 días la lesión ósea predominante fue la adinamia ósea, contrario a los pacientes que tenían más de 45 días donde predominó la enfermedad moderada.

Si bien se sabe que los corticosteroides tienen un efecto negativo sobre el hueso, hay que reconocer que no es el único factor determinante para el daño óseo. En nuestro estudio no se encontró correlación entre la cantidad o volumen óseo

(MbAr %) con la dosis acumulada de esteroides. Esta observación también había sido visto por Borba [2] y Lee [9] Estos resultados corroboran que el LES per se altera la remodelación ósea.

Respecto a los marcadores de remodelamiento óseo Boyanov no encontró correlación de estos con las alteraciones en la densitometría ósea<sup>[11]</sup> en nuestra población los marcadores de remodelamiento óseo no tuvieron correlación con las alteraciones óseas.

La biopsia ósea continua siendo el estándar de oro en el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, a través de la biopsia podemos medir la estructura, la actividad celular del osteoblasto y osteoclasto, el proceso de la mineralización, así como la formación de hueso a diferencia de la densitometría ósea donde solo conocemos la densidad mineral ósea. [20]

Redlich realizó un estudio con 30 pacientes con LES con marcadores de remodelamiento óseo y alteraciones en la densitometría ósea y solo encontró diferencias significativas en la osteocalcina encontrándose significativamente más baja que los controles.[24] En nuestra población no medimos osteocalcina sería importante medir este parámetros en nuestros pacientes y valorar si es un buen predictor de daño óseo. Sin embargo se midió la fosfatasa alcalina ósea sin que se encontraramos correlación entre los hallazgos histológicos.

La vitamina D es esencial para la formación del hueso normal [2] se sabe que es el sustrato principal para la formación de la hormona llamada calcitriol única que se conoce que absorbe calcio a nivel intestinal, además juega un papel piramidal para la osificación de la matriz ósea. En un estudio realizado por Borba observó que los pacientes con mayor actividad cínica valorada a través del SLEDAI presentaban mayores niveles de Interleucina 6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral y niveles de calcidiol mas bajos, en este grupo solo 2 /12 pacientes (16.6%) presentaron niveles suficientes de vitamina D (mayores de 30 ng/ml.) Al igual que lo reportado en la literatura en nuestros pacientes los resultados de hormonas calciotropas revelaron una hipovitaminosis D en 11/16 niños estudiados (68.75%) esto podría tener diversas explicaciones como son el uso de protectores solares, evitan la exposición solar, aunque también podría ser efecto de la propia enfermedad. Carvalho ha observado la presencia de anticuerpos antivitamina D en pacientes con LES.

Como es conocido en la literatura médica el único paciente que presentó lesión ósea de alto remodelamiento presentó hiperparatiroidismo secundario , que cursaba con hipovitaminosis D (calcidiol en 6.1 ng/dl), teniendo una función renal normal.

Se sabe que dentro de la etiología del daño óseo en los pacientes con L.E.S. se encuentra el daño renal que pueden presentar estos pacientes, por esta situación se valoró la función renal a través del cálculo de la VFG a través de la fórmula de Schwartz , la mayoría presentaban una función normal por este método, ninguno presentó insuficiencia renal crónica lo que nos permite descartar posible etiología renal de las imágenes histológicas observadas.

Borba ha descrito una alta prevalencia de fracturas hasta un 20 % detectadas por Rayos X en mujeres premenopáusicas con LES no relacionadas con la dosis de esteroides o a la duración de la enfermedad[2]

En un estudio de pacientes con LES premenopáusicas mexicanas tratados con corticoesteroides encontraron 40% de pacientes con osteopenia y 5% de osteoporosis, cuando se estudiaba a través de la densitometría. [25]

Es de particular importante mencionar que no encontramos ningún estudio valorando el daño óseo a través de la biopsia ósea metabólica.

En nuestro estudio todos nuestros pacientes presentaron alteraciones en la histomorfometría ósea, la mayoría de las lesiones óseas fueron de bajo remodelamiento predominando la adinamia ósea. Al revisar la literatura médica estos hallazgos son novedosos ya que no hemos podido encontrar estos datos reportados.

Se conoce poco sobre la patogénesis de las enfermedades de bajo remodelamiento. La adinamia se caracteriza por una atrofia de células óseas disminución en la producción de osteoide y una velocidad de formación del hueso disminuida. La enfermedad ósea moderada es semejante excepto porque la velocidad de formación del hueso es normal o acelerada.

Se teoriza que las responsables de estas imágenes pueden ser debidas a exceso de sustancias inhibitoras de la formación ósea o disminución de factores que estimulan la mineralización del hueso. [2, 7-9, 31]

En el análisis de los hallazgos histomorfométricos predomina una disminución en el porcentaje de osteoblastos, de osteoide y de superficie mineralizando . También se observó una disminución del porcentaje de osteoide en la periferia de las espículas óseas y con las tetraciclinas se observó una disminución de las superficie mineralizando donde se observaron ocasionalmente líneas dobles de tetraciclinas y escasa cantidad de líneas simples.

Todos los parámetros de mineralización ósea: MAR (velocidad de agregación del mineral ) Omt (tiempo de preparación para la mineralización del osteoide) y el MLT (promedio de tiempo entre el depósito del osteoide y su mineralización) se observaron acelerados. Estos hallazgos histomorfométricos sugieren una atrofia leve de osteoblastos , una disminución de osteoide, probablemente a una pobre producción por parte del osteoblasto o una mineralización del mismo rápida.

8/31 pacientes exhibieron depósitos de hierro en el frente de mineralización el porcentaje de hierro en la periferia de las espículas fue menor al 22 % en todos. Este hallazgo es frecuente en población mexicana sin que tengamos una explicación. [28]En estos pacientes al correlacionarse la adinamia ósea y la enfermedad moderada no existió diferencia significativa.

Estos hallazgos sugieren que ni la función renal, ni la severidad de la enfermedad, ni el tiempo de duración de tratamiento, ni la dosis acumulada de esteroides, ni la siderosis observada, influyeron en las imágenes de bajo remodelamiento.

Al conocer estos resultados debemos buscar de manera intencionada alteraciones del metabolismo mineral óseo en todos los pacientes con LES como parte del manejo integral de estos pacientes, evitando así la osteopenia, osteoporosis y por lo tanto el mayor riesgo de fracturas.

Estos hallazgos en conjunto nos permiten sugerir una terapia práctica y específica en etapas tempranas de la enfermedad para las enfermedades de bajo remodelamiento.

## **CONCLUSION**

Es sorprendente la información encontrada en el estudios. Nuestros hallazgos confirman que el LES per se ocasiona alteraciones de la remodelación ósea caracterizados por una imagen histológica de bajo remodelamiento.

Ninguno de nuestros pacientes presentó imagen morfológica ósea normal.

Por otra parte los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo no fueron específicos para el diagnóstico de la enfermedad ósea , ni se correlacionaron con la histología ósea , hasta hoy la biopsia ósea metabólica continua siendo la llave de oro en el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Cassidy JT, RE P (1995) Systemic Lupus Erythematosus. In Fine RN (eds) Saunders . Philadelphia.
2. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M (2009) Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int* 20:427-433
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271-1277
4. Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725
5. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 35:630-640
6. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB (2002) Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 29:288-291
7. Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A, Mosca M, Bombardieri S (2004) Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:724-730
8. Lilleby V (2007) Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16:580-586
9. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Chadha AB, Ramsey-Goldman R (2006) Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 45:53-60
10. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M (2001) Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 10:809-814
11. Boyanov M, Robeva R, Popivanov P (2003) Bone mineral density changes in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 22:318-323
12. Cassidy JT, Langman CB, Allen SH, Hillman LS (1995) Bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North Am* 42:1017-1033
13. Kung AW, Chan TM, Lau CS, Wong RW, Yeung SS (1999) Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology (Oxford)* 38:1239-1244
14. Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C (1998) Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 159:191-195
15. Cutolo M, Otsa K (2008) Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 17:6-10
16. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
17. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806

18. KDOQUI NKF (2005) Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. . Am J Kidney Disease 46 S1-S121
19. Malluche HH, Monier-Faugere MC (1994) The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. J Am Soc Nephrol 4:1631-1642
20. Rauch F (2006) Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. Pediatr Nephrol 21:457-462
21. Johnson KA, Kelly PJ, Jowsey J (1977) Percutaneous biopsy of the iliac crest. Clin Orthop Relat Res:34-36
22. Hodgson SF, Johnson KA, Muhs JM, Lufkin EG, McCarthy JT (1986) Outpatient percutaneous biopsy of the iliac crest: methods, morbidity, and patient acceptance. Mayo Clin Proc 61:28-33
23. Petri M (1995) Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. Arthritis Care Res 8:137-145
24. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, Spitzauer S, Stohlawetz P, Bernecker P, Kainberger F, Grampp S, Kudlacek S, Woloszczuk W, Smolen JS, Pietschmann P (2000) Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 59:308-310
25. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Escarcega RO, Jimenez-Hernandez M, Etchegaray-Morales I, Soto-Vega E, Munoz-Guarneros M, Lopez-Colombo A, Deleze-Hinojosa M, Cervera R (2009) Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 28:65-70
26. Jimenez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M (2003) The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol 25:3-12
27. Velasquez Forero F, Terán P, Valencia P (1998) Determinación histoquímica y espectrofotométrica de aluminio óseo en niños con osteodistrofia renal. Bol Hosp Infant Mex 55:551-562
28. Velasquez Forero F, Altamirano E, Ramos PT (1998) High frequency of iron bone deposits in a Mexican population with renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 13 Suppl 3:46-50
29. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR (1987) Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res 2:595-610
30. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, Rauch F, Norman M, Parfitt AM (2000) Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. Bone 26:103-109
31. Hruska K (1998) New concepts in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 13:2755-2760

## ANEXOS

Criterios de diagnóstico de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología

1. Eritema malar: Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues naso labiales
2. Rash discoide: Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar. Por historia u observación del médico.
4. Úlceras orales: Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
5. Artritis: Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis: Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado o demostración de derrame pericárdico.
7. Nefropatía: Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o > 3+ si no se ha cuantificado, o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos.
8. Alteración neurológica: Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir.
9. Alteración hematológica: Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia < de 4.000/mm<sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o Linfopenia < de 1.500/mm<sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o Trombopenia < de 100.000/mm<sup>3</sup> no secundaria a fármacos.
10. Alteración inmunológica: Anti DNA positivo o Anti Sm positivo o Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en:
  - 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos
  - 2) Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses.
11. Anticuerpos antinucleares positivos: Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos.

# HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PROTOCOLO EN LA HISTOMORFOMETRIA OSEA EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Número de paciente: \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

Grupo de estudio: \_\_\_\_\_

Sexo: F M

Fecha de Nacimiento:

Edad: \_\_\_\_\_

Fecha Inicio Enfermedad:   
 Fecha Dx Enfermedad:   
 Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Peso : \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

TA: \_\_\_\_\_ percentil \_\_\_\_\_

Marcadores de remodelamiento óseo:

Sangre:

Calcio		FAT	
Fósforo		FAO	
Creatinina		Osteocalcina	

Depuración de creatinina por Schwartz

Estadio daño renal KDOQUI

0 1 2 3 4 5

Volumen Orina:

Calcio		N-Telopeptidos	
Fósforo		Oxipiridolina	
Creatinina		Desoxipiridolina	

Hormonas calciotrópicas

PTH	
25(OH)D3	
1,25(OH)2D3	
Calcitonina	

1.- Eritema malar	
2.- Rash discoide	
3.- Fotosensibilidad	
4.-Ulceras orales	
5.- Artritis	
6.- Serositis	
7- Nefropatía	
8.- Alteración neurológica	
9.- Alteración hematológica	
10.-Alteración inmunológica	
11.- Anticuerpos antinucleares positivos.	
Número de Criterios	/ 11

### INDICE DE ACTIVIDAD CLINICA DEL LUPUS

Puntuación	SLEDAI	Descriptor
8		Convulsiones
8		Psicosis
8		Sdme orgánico-cerebral
8		Alteraciones visuales
8		Alteraciones pares craneales
8		Cefalea lúpica
8		AVC
8		Vasculitis
4		Miositis
4		Artritis
4		Cilindros urinarios
4		Hematuria
4		Proteinuria
4		Piuria
2		Exantema nuevo
2		Alopecia
2		Ulceras bucales
2		Pleuritis
2		Pericarditis
2		Complemento
2		AntiDNA
1		Fiebre
1		Trombopenia
1		Leucopenia

S.L.E.D.A.I Suma: \_\_\_\_\_

(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Examen General de Orina:

Fecha	pH	D	gluc	cet	alb	hem	leu	eritros

	0	3	6	9	12
ANA					
antiDNA					
C3					
C4					
Anticuerpos anticardiolipinas					
Anti Sm					

BIOPSIA RENAL  
NUMERO DE BIOPSIA  
FECHA :

DIAGNOSTICO: CLASE  
IA /24  
IC /12

Promedio de dosis acumulada de esteroides	
No. De pulsos de Metilprednisolona	
No. De bolos de Ciclofosfamida	

OTROS MEDICAMENTOS

Inmunosupresor utilizado y dosis acumulada	
Azatriopina	
Hidroxicloroquina	

BIOPSIA OSEA METABOLICA:

Fecha: \_\_\_\_\_

Días entre el diagnóstico y la biopsia:

MbAr %  
Obs%  
Ocs%  
FbAr %  
OAr%  
B.F.R.

Depósitos de Hierro:  
Depósitos de Aluminio:  
Depósito de Amiloide

Dx Histomorfométrico: \_\_\_\_\_