

Artículo original

## **Factores de riesgo de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico**

### **Risk factors for low bone mass in premenopausal women with systemic lupus erythematosus**

Dora Elizabeth Montiel de Jarolin<sup>1</sup> 

Pedro Gustavo Núñez Ramírez<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional; Departamento de Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica. Itauguá, Paraguay.

<sup>2</sup> Universidad Nacional de Itapúa, Facultad de Ciencias Médicas. Posgrado de Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

#### **RESUMEN**

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

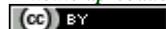
**Objetivo:** determinar los factores de riesgo de baja masa ósea tradicionales (sedentarismo, tabaquismo, alcohol, baja ingesta láctea, bajo índice de masa corporal), los relacionados con la enfermedad (presentación clínica, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento, con la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico.

**Metodología:** estudio observacional de corte transversal prospectivo analítico de mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico, que acudieron al Hospital Nacional en el periodo octubre 2017 - octubre 2019. La densidad mineral ósea se evaluó por densitometría DEXA, y se utilizó el Z score, valores iguales o inferiores a -2,0 DS se consideró como baja masa ósea.

**Autor correspondiente:** Dra. Dora Elizabeth Montiel de Jarolin. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional, Hospital Nacional; Departamento de Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica. Itauguá, Paraguay. Correo electrónico: [dradoramontiel@hotmail.com](mailto:dradoramontiel@hotmail.com)

**Artículo recibido:** 30 de enero de 2021

**Artículo aprobado:** 27 de febrero de 2021



Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

**Como citar este artículo:** Montiel de Jarolin DE, Núñez Ramírez PG. Factores de riesgo de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico. Rev. Nac. (Itauguá). 2021;13(1):041-063.

Las variables analizadas fueron: factores de riesgo de baja masa ósea tradicionales, relacionados con el lupus, laboratoriales, serológicos, metabólicos y el tratamiento. Análisis estadístico: para la descripción de las variables se utilizaron media y desviación estándar para las variables continuas; y proporciones para las cualitativas. Se establecieron los factores de riesgo para baja masa ósea por la prueba de Chi cuadrado considerándose significativa un valor  $p < 0,05$ , para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student.

**Resultado:** fueron estudiadas 61 mujeres premenopáusicas, con una edad media  $25,6 \pm 7$  años, siendo del interior de país 50,8 % y Central 49,18 %. Tenían estudios secundarios 54,10 %, terciarios 34,43 %, primarios 11,48 %. Eran sedentarias 40,98 %. Presentaron una baja ingesta láctea el 21,31 % y una era fumadora activa 1,64 %. Tenían peso normal 66,2 %, sobrepeso 15,25 %, obesidad 18,33 %, bajo peso 1,64 %. El tiempo de enfermedad, la media fue  $50,5 \pm 56,4$  meses. El índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) fue  $6,5 \pm 6,5$ . Presentaron una duración de la enfermedad mayor de 5 años el 31,5 %. Tenían nefritis lúpica 52,54 %, actividad severa 24,5 %, hipocomplementemia 45 %. ANA media  $995,5 \pm 1164$ , anti DNA media  $274,2 \pm 830,8$ , anti Ro positivo 54,7 %, anti Sm positivo 24,5 %. Vitamina D valor normal 18,5 %, insuficiente 50,9 %, deficiente 32,6 %. Presentaron baja masa ósea 7 pacientes 11,4 %. No se encontró una asociación entre los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad (inflamación sistémica, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento con una baja masa ósea, ( $p \geq 0,05$ ).

**Conclusión:** presentaron una baja masa ósea 11,4 %. Los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad, laboratoriales, metabólicos y el tratamiento no presentaron una asociación estadísticamente significativa con la baja masa ósea.

**Palabras clave:** baja masa ósea, mujeres premenopáusicas, lupus eritematoso sistémico

## ABSTRACT

**Introduction:** patients with systemic lupus erythematosus have a high risk of presenting low bone mass. The etiology is multifactorial (traditional risk factors, characteristic of the disease, laboratory, serological, metabolic and those related to treatment).

**Objective:** to determine the traditional risk factors for low bone mass (sedentary lifestyle, smoking, alcohol, low milk intake, low body mass index), those related to the disease (clinical presentation, laboratory), metabolic and treatment, with the decrease of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus.

**Methodology:** prospective analytical cross-sectional observational study of premenopausal women with systemic lupus erythematosus, who attended the National Hospital in the period October 2017 - October 2019. Bone mineral density was evaluated by DEXA densitometry, and the Z score was used, equal values or lower than -2,0 SD was considered low bone mass. The variables analyzed were: traditional risk factors for low bone mass, related to lupus, laboratory, serological, metabolic and treatment. Statistical analysis: mean and standard deviation for continuous variables were used to describe the variables; and proportions for qualitative ones. The risk factors for low bone mass were established by the Chi square test, considering a p value of <0,05 as significant; the Student's t test was used to compare means.

**Result:** 61 premenopausal women were studied, with a mean age  $25,6 \pm 7$  years, being from the interior of the country 50,8 % and Central 49,18 %. They had secondary studies 54,10 %, tertiary 34,43 %, primary 11,48 %. 40,98 % were sedentary. 21,31 % had a low milk intake and 1,64 % was an active smoker. They were 66,2 % normal weight, 15,25 % overweight, 18,33 % obese, 1,64 % underweight. The mean time of illness was  $50,5 \pm 56,4$  months. The disease activity index (SLEDAI) was  $6,5 \pm 6,5$ . 31,5 % had a duration of the disease greater than 5 years. They had lupus nephritis 52,54 %, severe activity 24,5 %, hypocomplementemia 45 %. Mean ANA  $995,5 \pm 1164$ , mean anti DNA  $274,2 \pm 830,8$ , anti Ro positive 54,7 %, anti Sm positive 24,5 %. Vitamin D normal value 18,5 %, insufficient 50,9 %, deficient 32,6 %. 7 patients had low bone mass, 11,4 %. No association was found between traditional risk factors, those related to the disease (systemic inflammation, laboratory), metabolic and treatment with low bone mass, ( $p \geq 0,05$ ).

**Conclusion:** they had a low bone mass 11,4 %. The traditional risk factors, those related to the disease, laboratory, metabolic and treatment did not present a statistically significant association with low bone mass.

**Key words:** low bone mass, premenopausal women, systemic lupus erythematosus.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología autoinmune caracterizada por una inflamación sistémica crónica, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes<sup>(1-5)</sup> y puede acompañarse de una disminución rápida de la masa ósea y un alto riesgo de fracturas<sup>(5-35)</sup>.

La frecuencia de la baja masa ósea (BMO) es variable, oscila entre el 25 - 74 % y para la osteoporosis del 1,4 - 68 % y pueden terminar en fractura entre el 6 - 42 %<sup>(5-22)</sup>.

La etiología de la baja masa ósea en las pacientes con LES, podría deberse a factores relacionados con la enfermedad, clínicamente presenta periodos de actividad y remisión, esta particularidad puede causar una baja masa ósea<sup>(6-10)</sup>. La inflamación persistente puede favorecer la pérdida ósea al aumentar la resorción ósea osteoclástica y al reducir la formación de hueso osteoblástico<sup>(1)</sup>, el tiempo de enfermedad, una duración de la enfermedad mayor de 10 años puede producir una pérdida de la masa ósea<sup>(1-5)</sup>. El tratamiento utilizado, fármacos como los corticoides contribuyen a la pérdida de la masa ósea, sería el factor más frecuente de BMO iatrogénica, produce una acción apoptótica sobre los osteoblastos<sup>(1)</sup>. Actualmente se desconoce cuál es la dosis mínima segura de corticoides, dosis de 7,5 mg/día pueden producir BMO<sup>(1,9-12, 30-40)</sup>, se presenta desde el inicio del tratamiento<sup>(9-12)</sup>.

Los factores tradicionales de BMO (tabaquismo, alcohol, sedentarismo, bajo peso corporal, antecedentes familiares o propios de fracturas por osteoporosis y climaterio precoz) también se observan en las pacientes con LES<sup>(1,5,12,21,22)</sup>.

El rol de los autoanticuerpos en relación al metabolismo óseo, es poco conocida<sup>(2, 6, 7, 12)</sup>. Mok *et al.*<sup>(6)</sup> realizaron un estudio en 34 mujeres lúpicas posmenopáusicas, encontraron que las pacientes con anticuerpo anti Sm, tenían una masa ósea mayor en la cadera, este anticuerpo tendría una acción protectora sobre el hueso<sup>(6)</sup>, mientras que la positividad del anticuerpo anti Ro, se acompañó con una pérdida de la masa ósea a ese nivel, estas pacientes generalmente usan protectores solares y la indicación de evitar el sol por recomendación médica<sup>(6)</sup>.

Por otro lado, la positividad del anticuerpo anticitrulina también se acompañó con una BMO. Estos anticuerpos favorecen la actividad de los osteoclastos lo que conlleva a una disminución de la masa ósea. No se conoce el papel de los anticuerpos anticitrulina en los enfermos con LES<sup>(7)</sup>.

Los factores metabólicos y genéticos pueden jugar un rol, la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de vitamina D pueden observarse en pacientes con LES y pueden dar lugar a la pérdida de masa ósea; la etnia blanca se asocia con un mayor riesgo de osteoporosis<sup>(1, 22-30)</sup>.

Las fracturas vertebrales se presentan entre el 18 al 50 % y una de cada tres, tiene una densidad mineral ósea normal<sup>(1)</sup>.

Los médicos encargados de la atención de los pacientes con LES deberían aplicar las medidas correctivas para prevenir la baja masa ósea, disminuir los efectos adversos de los corticoides sobre el hueso, administrar calcio, vitamina D, bifosfonatos, en pacientes bajo tratamiento con corticoides en forma crónica, utilizar la dosis mínima necesaria para mantener la enfermedad controlada<sup>(40-61)</sup>.

En el Paraguay son pocas las investigaciones realizadas sobre la salud ósea en personas con LES y no se conoce la frecuencia de la BMO, en especial en mujeres jóvenes premenopáusicas. El conocimiento de los factores de riesgo en esta población ayudaría a tomar las medidas correctivas

sobre los factores de riesgo modificables y disminuir así la morbilidad de las pacientes con lupus. El objetivo del estudio es determinar los factores de riesgo de baja masa ósea tradicionales (sedentarismo, tabaquismo, alcohol, baja ingesta láctea, bajo índice de masa corporal), los relacionados con la enfermedad (presentación clínica, laboratoriales), metabólicos y el tratamiento, con la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional en el periodo octubre 2017 a octubre 2019.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio observacional de corte transversal prospectivo analítico de mujeres adultas premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico que acudieron al Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional en el periodo octubre 2017 a octubre 2019.

Fueron incluidas mujeres mayores de 18 años premenopáusicas que asistieron al consultorio de enfermedades autoinmunes y salas de internación con el diagnóstico de LES según los criterios del The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)<sup>(56)</sup>, con estudios completos, con densitometría ósea que aceptaron participar de la investigación. Fueron excluidas las mujeres con diagnóstico de LES menopáusicas, varones, los pacientes con estudios incompletos, las pacientes con patologías que producen una disminución de la masa ósea (anorexia nerviosa, mala absorción intestinal, hipogonadismo, etc.), las que se negaron a participar del estudio, las que tenían cáncer, pacientes con diagnóstico de osteoporosis previa al diagnóstico de LES. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Las variables estudiadas fueron: edad, procedencia, nivel de instrucción, índice de masa corporal (IMC), actividad física, consumo de alcohol, ingesta de lácteos diario, tabaquismo actual, exfumador, antecedente personal y familiar de fractura, presencia de nefropatía crónica, tiempo de evolución de la enfermedad en meses, actividad de la enfermedad según el índice SELINA - SLEDAI, nefritis lúpica, anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti DNA), anticuerpos contra antígenos de núcleo extraíbles (ENA): anti Ro, anti Sm, anti cuerpo anticitrulina, complemento sérico (C3 y C4), eritrosedimentación, clearance de creatinina, vitamina D, antecedentes de uso de corticoides, uso actual de corticoides, uso de pulsos de corticoides, uso de hidroxiquina, uso de inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, otros), calcemia, uso de bifosfonatos, suplementos de calcio, suplementos con vitamina D, uso de protector solar, hallazgos de la densitometría ósea (Z score a nivel de la columna lumbar y fémur). Se redactó

una ficha técnica en la cual se registraron, la identificación del paciente y las variables clínicas estudiadas, antes citadas.

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

Para el diagnóstico se utilizó el score Z, se consideró BMO valores iguales o menores a dos desviaciones estándar  $-2,0 DS$  33.

La determinación de la vitamina D se realizó por el método inmunoensayo de electro quimioluminiscencia (ECLIA), reactivo de la marca Abbott®. Se utilizó la clasificación de Holick(61) para determinar el nivel de vitamina D (deseable: Superior a 30ng/ ml, insuficiencia: entre 21 a 30 ng/ml, deficiencia: inferior a 20 ng/ ml).

El equipo Alegria® de laboratorio ORGENTEC Diagnostika, por el método ELISA determino los anticuerpos antiantígenos nucleares extratables (ENA) puntos de corte: negativo menor a 1,0 y positivo mayor a 1,0 U/ml. El anticuerpo anti Ro, punto de corte negativo: menor a 15 U/ml., indeterminado: 15 – 25 U/ml, positivo: mayor a 25 U/ml. El anticuerpo anti Sm: negativo: menor a 15 U/ml, indeterminado: 15 – 25U/ml, positivo: mayor a 25 U/ml, para el anticuerpo anticitrulina el punto de corte negativo es menor a 20 U/ml y positivo mayor a 20 U/ml.

El ANA, se determinó con el kit AESKUSLIDES®, método de inmunofluorescencia indirecta, el punto de corte se consideró con una dilución 1/80. El anticuerpo anti DNA fue determinado con el kit AESKUSLIDES® por inmunofluorescencia indirecta, el punto de corte se realizó con una dilución 1/10.

El dosaje del complemento C3 y C4, fueron determinados por el método turbidimétrico. Complemento C3, valores de referencia (90-180mg/dl). C4 (10-40mg/dl) Índice de actividad SELENA SLEDAI Leve: 2 - 4, Moderada 4 - 8 severa mayor a 8.

El cálculo del tamaño de muestra se basó en una proporción esperada de 0,30 (30 % de BMO en pacientes con LES pre menopáusicas<sup>(3,52)</sup>), con una amplitud de 0,20 (precisión), nivel de confianza = 90 %, lo que arroja un tamaño mínimo de 57 pacientes<sup>(62)</sup> (Tabla 6).

Los datos se registraron en una planilla electrónica Microsoft EXCEL, y se analizaron con el programa Epi Info 2007, utilizando estadística descriptiva. Los resultados se expresaron en forma de proporciones para las variables cualitativas y como media y desviación estándar para las continuas. Para establecer asociaciones significativas entre las variables se utilizaron tablas de contingencia y la

prueba del chi cuadrado para variables cualitativas. Para la comparación de medias utilizó la prueba de T de Student.

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

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Dirección de Investigaciones de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

## RESULTADOS

Fueron estudiadas 61 pacientes premenopáusicas con el diagnóstico de LES.

La proporción de pacientes positivos para anticuerpos antinucleocitoplasmáticos (ANA) y de anticuerpos antiDNA positivos fue 96,6 % y 35,5 % respectivamente.

La edad media cuando se realizó el diagnóstico laboratorial fue  $25,6 \pm 7$  años y el densitométrico  $29,8 \pm 7,6$  años.

La mayoría de las participantes procedían del interior del país.

En relación al nivel de instrucción, la mayoría de las pacientes tenían estudios secundarios. (Tabla 1).

**Tabla 1:** Caracterización de las mujeres con lupus eritematoso sistémico. (n = 61)

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

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

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

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

\*IMC: índice de masa corporal

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

El puntaje SLEDAI osciló entre 2 y 33, con una media  $6,5 \pm 6,5$  y una mediana 4.

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el LES, 19 participantes (31,1 %), tenían una duración de la enfermedad mayor a 5 años, la falla renal crónica se observó en 3 pacientes (4,92 %), en cuanto a la actividad de la enfermedad presentaron una actividad leve 33 pacientes (54 %), moderada 12 (19,67 %). La actividad severa se observó en 15 pacientes (24,59 %), nefritis lúpica presentaron 31 participantes (50,8 %), recibieron corticoides 57 (93,44 %), antimaláricos 57 pacientes (93,44 %) y los inmunosupresores, se utilizaron en 36 pacientes (59 %) (Tabla 3).

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

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

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

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

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

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

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

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

Factores metabólicos	Frecuencia	Porcentaje (%)	Total
Vitamina D normal	10	18,1	55
Vitamina D insuficiente	28	50,9	55
Vitamina D deficiente	17	32,6	55
Vitamina D insuficiente/deficiente	45	73,7	
Calcio bajo	6	13	46
Calcio normal	40	86,9	46
Fósforo normal	45	100	45
Fósforo insuficiente / deficiente	0	.	
Magnesio normal	38	97,44	

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

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

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

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

**Tabla 7:** Hallazgos de la densitometría ósea en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico. (n = 61)

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

En las pacientes con baja masa ósea la edad media fue 25 ± 5,7 años, la mayoría tenía estudios secundarios 57,14 %, seguido por estudios primarios 28,5 %, eran sedentarias en un 14,2 %, tenían baja ingesta láctea el 28,5 %, el peso era normal en un 71,4 %, tenían una duración de la enfermedad mayor de 5 años 42,8 %, la actividad severa se presentó solo en 14,2 %, la nefritis lúpica se presentó en 42,8 %, la hipocomplementemia en 14,2 %, ningún paciente presentó el anticuerpo anti Sm , el anti Ro fue positivo en 14,2 %, todas recibieron hidroxicloroquina, y los corticoides se utilizaron en 85,7 %, y la vitamina D con concentraciones normales se observó en 18,1 %. (Tabla 8).

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

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

Se realizó el dosaje de vitamina D en 55 mujeres (90 %), de las cuales 10 (18,1 %) tenían valores normales, 28 (50 %) valores insuficientes y 17 (32 %) valores deficientes. Con relación a la actividad severa de la enfermedad, no se asoció con valores insuficientes/ deficientes de vitamina D, la diferencia no fue significativa. (p = 0,1) (Tabla 9).

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

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

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

En relación al anticuerpo anti Ro, se realizó el dosaje en 53 participantes (86,8 %), tenían resultado positivo el 54,72 %. (Tabla 10).

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

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

valor p = 0,1

Se realizó el dosaje en 53 participantes (86,8 %), 13 presentaron resultado positivo (24,53 %). (Tabla 11)

**Tabla 11:** Comparación de anticuerpos Anti Sm en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico con baja masa ósea versus masa ósea normal. (n = 53)

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

valor p = 0,3

El dosaje de los anticuerpos anticitrulina se realizó en 49 participantes 80,3 %, el 18,3 %, tenían resultado positivo. (Tabla 12)

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

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

valor p = 1,0

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

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

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

## DISCUSIÓN

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

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

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

Por su parte Yi Ning- Sun *et al.*<sup>(52)</sup> en 119 mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico no tratadas reportaron una prevalencia de osteoporosis del 8,5 % y de osteopenia del 31 %<sup>(18)</sup>. Otro estudio realizado en Colombia por Velázquez *et al.*<sup>(3)</sup>, 59 mujeres con LES, 35 eran premenopáusicas, de las cuales 11 (31 %) presentaron una baja masa ósea<sup>(3)</sup>.

En el estudio realizado por Esteves del Toro *et al.* en 96 mujeres cubanas premenopáusicas la frecuencia fue del 56,3 %. La duración de la enfermedad mayor de 10 años se asoció con la presencia de una baja masa ósea, y también se relacionó con la dosis acumulativa de corticoides. Si bien en este estudio, la densidad mineral ósea no se determinó por DEXA, sino por ecografía<sup>(4)</sup>. Otros investigadores como Cramarossa *et al.*, la prevalencia de baja masa ósea fue del 17,3 % y los factores de riesgo asociados con una BMO fueron la edad, la dosis acumulada de corticoides<sup>(44)</sup>.

Formiga *et al.* estudiaron 74 mujeres premenopáusicas con lupus con una edad promedio 30,8 años, con una dosis acumulativa de prednisona de 28,5mg, el 12,1 % de las pacientes presentaron una baja masa ósea, no se relacionó con la dosis de prednisona, la dosis acumulativa de corticoides ni la duración y actividad de la enfermedad<sup>(53)</sup>.

En nuestro estudio, las pacientes con baja masa ósea tenían una edad media de  $25 \pm 5,7$  años, solo dos de ellas tenían una baja ingesta láctea, y una sola paciente era sedentaria.

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la enfermedad, la duración de la enfermedad fue de  $41,1 \pm 48,4$  meses, solo tres de ellas tenían una duración mayor de 5 años. Presentaron nefritis lúpica 3 de ellas y sola una presentó una actividad severa, 2 de ellas tenían deficiencia de vitamina D. Los indicadores de actividad de la enfermedad estuvieron presentes (nefritis lúpica, hipocomplementemia, SLEDAI > 8, no se encontró una asociación con la baja masa ósea, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ )).

En cuanto a los factores de riesgo serológicos, el anticuerpo anti Ro fue positivo en 29 participantes (54,72 %). Una sola paciente de este grupo presentó una baja masa ósea (3,45 %). El anticuerpo anti Sm, fue positivo en 13 participantes (24,65 %), todas ellas presentaron una masa ósea normal, este anticuerpo tendría un efecto protector, como se observó en el estudio. El anticuerpo anti citrulina, fue positivo en 9 (18,3 %), solo una paciente presentó una baja masa ósea (11,1 %), no se encontró una

asociación estadísticamente significativa. Se desconoce el papel que juegan los autoanticuerpos con relación a la disminución de la masa ósea. En dos estudios fue reportado el efecto negativo del anticuerpo anti Ro sobre la masa ósea<sup>(3, 6)</sup>.

En cuanto al tratamiento, tres de las pacientes recibieron corticoides  $\geq 7,5$ mg, y tres de ellas, pulsos de metilprednisolona. No se encontró una asociación con la baja masa ósea. Todas recibieron antipalúdicos, no se encontró una asociación con la baja masa ósea.

En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes recibieron corticoides, pero no se encontró una asociación con una baja masa ósea, la diferencia no fue significativa. Estos hallazgos han sido observados también por otros investigadores<sup>(38, 53)</sup>.

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

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

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo tradicionales, los relacionados con la enfermedad, metabólicos, serológicos y el tratamiento, con una baja masa ósea. Con relación a los otros factores de riesgo, tres pacientes, presentaron una insuficiencia renal crónica secundaria a una nefritis lúpica, las tres presentaron una masa ósea normal. Las pacientes con nefropatía crónica pueden presentar una concentración sérica baja de 1,25 dihidroxicolecalciferol, lo que puede dar lugar a un hiperparatiroidismo secundario y de esa manera, se puede producir una baja masa ósea. Se recomienda medir los niveles de PTH, junto con calcio, fosforo y 25-oh -D3, a partir del estadio 3, y si las cifras continúan altas, iniciar el tratamiento<sup>(63)</sup>.

Con respecto a la vitamina D, la deficiencia/ insuficiencia de la vitamina D, se presentó en 45 participantes (73,7 %), estos hallazgos, confirman lo reportado por otros investigadores, que la deficiencia de vitamina D es prevalente en los pacientes con LES<sup>(23, 24)</sup>. No se encontró, sin embargo, una asociación con la severidad de la enfermedad, tampoco con la baja masa ósea, la diferencia no fue significativa ( $p > 0,05$ ). La deficiencia de la vitamina D, se puede explicar, porque la mayoría de las pacientes usan filtros solares, se exponen poco al sol y eran tratadas con corticoides, factores conocidos de producir deficiencia de vitamina D<sup>(2)</sup>.

La baja frecuencia de baja masa ósea observada en nuestro estudio podría deberse al pequeño número de pacientes, a la edad, todas eran menores de 30 años, también la mayoría recibió suplementos con

calcio, vitamina D y bifosfonatos. Estos factores pudieron contrarrestar los efectos deletéreos de los corticoides, también la duración de la enfermedad en gran parte, fue menor de 5 años.

Para establecer asociaciones significativas, se deberían realizar grandes estudios longitudinales de seguimiento de estas pacientes<sup>(1)</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones: número reducido de participantes incluidos en el estudio, además las densitometrías se realizaron en varios centros. La interpretación del estudio no se realizó por un solo profesional; se utilizaron equipos de la misma marca pero modelos diferentes, el cual pudo haber influenciado en el resultado del estudio.

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

## CONCLUSIÓN

La frecuencia de BMO fue del 11,48 %, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo tradicionales, relacionados con la enfermedad, laboratoriales, serológicos, tratamiento y metabólicos con la baja masa ósea, la diferencia no fue significativa.

### Declaración de contribución de los autores:

Montiel de Jarolín DE: participó en la concepción de la idea, elaboración del proyecto, análisis de datos, preparación del manuscrito, revisión final y aprobación.

Núñez Ramírez PG: participó en la elaboración del texto, recolección de datos, revisión final y aprobación.

Los autores están en pleno conocimiento del contenido del manuscrito y autorizan su publicación en la Revista del Nacional (Itauguá).

## REFERENCIAS

1. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(1):2-8. doi: 10.1002/acr.20568.
2. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, Cooper C, Lems WF, van Staa TP, *et al*. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus

- matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporos Int.* 2014;25(4):1275-83. doi: 10.1007/s00198-013-2587-z.
3. Velázquez Franco CJ, Zuluaga M, Lozano Pineda F, Pulgarín Montoya S, Onésimo Vallejo E, Rodríguez Padilla L, *et al.* Baja masa ósea y osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol* 2017; 24 (1): 4-10
4. Estévez del Toro H, Chico Capote A, Montes Zavala M, Gutiérrez Rojas AR, Gandara Reyes A, Caballero Pinelo R. Osteoporosis en mujeres premenopáusicas con lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Med.* 2007; 46(3):1-12 pant. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232007000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000300007&lng=es).
5. Bultink IEM, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open* 2015; (1)e000069. doi:10.1136/rmdopen-2015-000069
6. Mok Cc, Mak A, Ma Km. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005; 14(2): 106–12.
7. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, *et al.* Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):854–60
8. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, *et al.* Six year follow-upstudy of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2013;24(6):1827-33.
9. Bultink IE, Baden M, Lems WF. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(2): 185-97. doi: 10.1517/14656566.2013.761975.
10. De Nijs RN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med.* 2008; 99(1):23-43.
11. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, Laan RF, Struijs A, van Staa TP, *et al.* Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):324–325.
12. Bultink IEM. Bone disease in connective tissue disease/systemic lupus erythematosus. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102(5):571-91
13. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. The burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999–2012. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2006; 68(6):819–827. doi:10.1002/acr.22751.
14. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care* 1995; 8(3):137–145

15. Almedhed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. *Rheumatology* 2007; 46(7):1185–1190.
16. Xia J, Luo R, Guo S, Yang Y, Ge Sh, Xu G, *et al.* Prevalence and risk factors of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus patients. *BioMed Research International*. 2019;2019: 1-10. doi.org/10.1155/2019/3731648
17. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003; 12(6):454–461.
18. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L, *et al.* Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(1):192–200.
19. Teichmann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol* 1999; 18(4):137–140.
20. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, *et al.* Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016; 27(4):1413-1423. doi: 10.1007/s00198-015-3449-7.
21. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, *et al.* Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J Rheumatol*. 2014; 41(10):1990–1997. doi:10.3899/jrheum.131190
22. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10(2):413–424
23. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, *et al.* Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003; 28(11):2535–2539
24. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2009; 20(3):427–433. doi:10.1007/s00198-008-0676-1
25. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010; 19(1):13–19. doi:10.1177/0961203309345775
26. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28(1):102–108
27. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. *Ann N Y Acad Sci* 2207;1109:550–557.
28. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30(3):241–248

29. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Navarro MA, Bonnin R, Roig-Escofet D. The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(4):387–392.
30. Jacobs J, Voskuyl AE, Korswagen LA, Theunissen R, Cohen Tervaert JW, Bultink IE. The association between FOK-I vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(5):765
31. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Osteoporosis. *Medicine*. 2018;12(60):3499-505
32. Hawkins Carranza F, Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. Quiénes deben de ser estudiados. Estimación de probabilidad del riesgo de fracturas. *Medicine*. 2010; 10(60):4128-34.
33. Martínez Morillo M, Grados D, Holgado S. Osteoporosis premenopáusicas: ¿Cómo tratarla?. *Reumatol g clin* 2012; 8(2): 93-97
34. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, *et al*. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 62(11):1515–1526.
35. Fangtham M, Petri M. 2013 Update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013; 15(9):360. doi:10.1007/s11926-013-0360-0
36. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(5):453–463. doi:10.1586/eci.13.19
37. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, *et al*. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(7):1269–1274. doi:10.1136/ard.2009.117200
38. Bultink I, Lems W, Kostense P. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 54, (7): 2044–2050. Doi 10.1002/art.21110.
39. Schur PH, Wallace DJ. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/musculoskeletal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus>
40. Rosen H, Saag K. Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. 2019; Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019: Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-glucocorticoid-induced-osteoporosis>

41. Medina Y. Evaluando la masa ósea en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumat.* 2017;24(1):1-3.
42. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9(3): 137–139.
43. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Julkunen H. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5): 390-3. 10.3109/03009742.2013.775331
44. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017; 26(4):365-372.
45. Thong B, Olsen N. The SLE review series: working for a better standard of care. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology.* 2017; 56(Suppl 1):3-13.
46. Apostolopoulos D, Morand E. The SLE review series: working for a better standard of care. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid. Use in lupus remains. *Rheumatology* 2017; 56:114-122.
47. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escarcega M, Jiménez-Hernández M, Etchegaray Morales I, Munguía Realpozo P, *et al.* Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ.* 2009; 11(8): 486-491.
48. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, Etchegaray-Morales I, *et al.* Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology.* 2009;28(1):65–70.
49. Abrego D, Cabiedes J, Cabral AR. Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus.* 2008; 17(4): 300–304.
50. Kamen DI, Cooper Gs, Bovalí H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D. deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5(2):114 -7
51. Pazirandeh S, Burns D. Overview of vitamin D. 2019. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2019: Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>
52. Sun YN, Feng XY, He L, Zeng LX, Hao ZM, Lv XH, *et al.* Prevalence and Possible Risk Factors of Low Bone Mineral Density in Untreated Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:510514.
53. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54(4): 274-276.
54. Ramírez Villada J, León Ariza H. Revisión sistemática sobre la importancia de la actividad física para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Archivos de Medicina.* 2013;(1-3):9 1-9.

55. Fernández Fernández E, Martínez Hernández J, Martínez Suarez V, Moreno Villares JM, Collado Yurrita LR, Hernández Cabria M, *et al.* Documento de consenso: Importancia nutricional y metabólica de la leche. *Nutri Hosp.*2015;31 (1):92-101.
56. Petri M, Orbai AM, Alarcon G, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677–2686.
57. Rodriguez J, Mas F, Silva F, Frühbeck Martínez G. Obesidad. Concepto. Clasificación. Implicaciones fisiopatológicas. Complicaciones asociadas. *Medicine* 2004; 9(19): 1167-1175.
58. Organización Mundial de la Salud. Actividad física en los adultos: niveles recomendados de actividad física para la salud de 18 a 64 años. 2019. Ginebra: OMS. Disponible en: [https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/es/](https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/es/)
59. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Consumo de alcohol. 2016. EEUU: CDC. Disponible en: <https://www.cdc.gov/alcohol/spanish/hojas-informativas/consumo-alcohol-salud.html>
60. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatologia Rev. Mex* 2008; 52 (1):20-28.
61. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3): 266–281.
62. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Diseño de investigaciones clínicas. 3ª ed. Barcelona: Wolter Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
63. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin.* 2011;7(S2):18-21.