



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

**“Factores Asociados a Fracturas Vertebrales Incidentes en mujeres
con Lupus Eritematoso Sistémico.”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

Presenta:

MARÍA DE LA LUZ LEÓN VAZQUEZ

DIRECTOR:

M.C. MARGARITA MUÑOZ GUARNEROS

D.C. MARIO GARCÍA CARRASCO

D.C. CLAUDIA MENDOZA PINTO

ASESOR EXTERNO

M.C. MIGUEL ÁNGEL ENRÍQUEZ GUERRA

JULIO 2016



AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que de uno u otro modo colaboraron en la realización de éste trabajo, en especial a mis tutores y catedráticos del posgrado.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social por haberme brindado una beca institucional permitiendo dedicar tiempo completo en la maestría, así como haber proporcionado el financiamiento para su realización.

También quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico que me brindó durante ésta etapa.

INDICE		
		Pág.
	Abreviaturas y figuras	4
	Resumen	5
1	Introducción	6
2	Justificación	16
3	Planteamiento del Problema	16
4	Hipótesis	17
5	Objetivos	17
6	Material y Método	18
7	Resultados	20
8	Discusión y Comentarios	24
9	Conclusiones	27
10	Fortalezas, Debilidades y Oportunidades	28
13	Bibliografía	29
14	Anexos	
	Criterios de Clasificación de LES	35
	Carta de consentimiento informado	37
	Hoja de Recolección de Datos	38
	Índice de Actividad Mex Sledai	39
	Daño crónico SLICC	40
	Registro del IMSS	44
	Registro BUAP	45
	Financiamiento IMSS	46

ABREVIATURAS	
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
HLA	Complejo Mayor de histocompatibilidad
ACR	Colegio Americano de Reumatología
AINES	Anti inflamatorio no esteroideo
FV	Fracturas Vertebrales
DMO	Densidad Mineral Ósea
CTS	Glucocorticoides

FIGURAS Y CUADROS		
		Página
Figura 1	Escala de clasificación de Genant	9
Cuadro 1	Factores de Riesgo para Osteoporosis en pacientes con LES	11
Cuadro 2	DMO en columna y Cadera	21
Cuadro 3	Número de Fracturas en relación a total de pacientes	22
Cuadro 4	Correlación entre FV Incidentes y factores asociados	23
Cuadro 5	Posibles Factores Asociados a FV Incidentes	24
Gráfica 1	Distribución y Frecuencia de localización de Fracturas Vertebrales	22

RESUMEN

El LES es un trastorno autoinmune que puede involucrar a todos los sistemas del cuerpo, uno de los más afectados es el músculo esquelético, existe evidencia de mayor pérdida de hueso y riesgo de fracturas vertebrales comparado con la población general, la causa es multifactorial; varios factores de riesgo se han propuesto sin embargo existe cierta controversia en cuanto a la asociación directa

OBJETIVO. Determinar los factores asociados a Fracturas Vertebrales Incidentes en mujeres con LES.

MATERIAL Y METODO: Estudio observacional, descriptivo, realizado en la consulta externa de Reumatología del HGR 36, se incluyeron mujeres, mayores de 18 años con LES, eliminando pacientes embarazadas, se les realizó entrevista, valoración de actividad y daño crónico, radiografías laterales de columna dorsal y lumbar y densitometría ósea. Se aplicó estadística descriptiva, prueba t de student, Wilcoxon y chi cuadrada, para comparar las diferentes variables entre los grupos con y sin fractura vertebral incidente y análisis de regresión simple y multivariado para conocer si alguno de los factores está asociado a fractura vertebral incidente tomando un valor de p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativo.

RESULTADOS: Se incluyeron 110 pacientes, el tiempo de seguimiento 8.9 ± 0.8 años, edad 51 ± 11 años, 64% en período postmenopáusico, el tiempo de evolución del LES fue de 199 ± 88 meses (108 a 552), dosis acumulada de esteroides fue de 31 ± 19 gr; 99.1% tenían actividad leve o inactiva, 46.4% con daño crónico 45.8% con osteopenia y 23.4% con osteoporosis. 33.6% pacientes tuvieron al menos una fractura, considerándose como fractura vertebral incidente el 28.1%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las variables edad, fractura vertebral previa, osteoporosis en columna, dosis acumulada de esteroide, actividad y daño crónico con la presencia de fractura vertebral incidente.

CONCLUSION La incidencia de Fracturas vertebrales incidentes fue de 3.1/100 personas año, la columna lumbar fue la más afectada, siendo la deformidad bicóncava y el grado 1 las más comunes. Ninguno de los factores propuestos estuvo asociado a la presencia de fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.

Palabras clave: Fracturas Vertebrales Incidentes, Lupus Eritematoso Sistémico, Osteoporosis

1. INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es uno de los padecimientos reumáticos crónicos más comunes, se ha definido como una enfermedad autoinmune, inflamatoria y sistémica, de etiología desconocida, en la que una alteración en el sistema inmune innato y adquirido, lleva a la formación de auto anticuerpos e inmunocomplejos patogénicos que ocasionan destrucción de células y tejidos, observándose una expresión clínica en distintos órganos y sistemas.¹

El LES puede afectar ambos géneros, predomina en mujeres con una relación de 9:1, con mayor frecuencia durante los picos de fertilidad, entre los 15 y 40 años, disminuyendo después de la menopausia y se exacerba durante el embarazo, lo que sugiere que los estrógenos pueden actuar como factor precipitante.^{2,3} En población joven y de edad avanzada la relación mujer: hombre es de 2.6:1 y 8.3:1 respectivamente.⁴ Se ha descrito una ocurrencia de LES en sujetos de edad avanzada en un rango entre 10 y 20% con un inicio insidioso.⁵

La incidencia y prevalencia del LES varía según las poblaciones estudiadas, edad y año de realización del estudio; algunos estudios reportan una mayor prevalencia en Europa, América y Asia, lo que sugiere que ciertas razas tienen mayor susceptibilidad genética para el desarrollo de la enfermedad.³

La etiología del LES aún no está bien definida; la suma de factores genéticos, ambientales (exposición a los rayos ultravioleta, infecciones virales, productos químicos, y hormonas sexuales) y emocionales favorecen su aparición;² llevando a una desorganización inmunoregulatora, desarrollo de auto anticuerpos, deficiencia en la eliminación de complejos inmunes, activación del sistema del complemento y otros procesos inflamatorios que conducen al daño tisular y celular.² Un posible mecanismo desencadenante es la elevada tasa de apoptosis de linfocitos, monocitos y macrófagos en la circulación, la deficiente eliminación de los restos apoptóticos y un reconocimiento anormal de auto antígenos liberados durante este proceso.^{3,6}

Las características clínicas pleomórficas de la enfermedad sugieren un componente multigenético;⁷ la lista de genes que pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad al LES es muy larga, aún falta corroborar algunos y entender cómo interactúan entre sí o con el medio ambiente. El más asociado es el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA DRBI y HLA clase 1), aunque aún no se sabe con certeza si se trata sólo del gen o de otros en desequilibrio de enlace con éste.⁸

La presentación clínica del LES es variable, su curso impredecible y el daño puede ocurrir a cualquier órgano o sistema, por separado o en forma simultánea, en diversas formas y grados; durante cualquier período de la enfermedad; los más comúnmente afectados son piel y articulaciones, seguido por desórdenes renales, sanguíneos e inmunológicos. Existen opiniones contradictorias en cuanto a la gravedad y pronóstico de las lesiones en relación a la edad de inicio, reportando un mejor pronóstico a la aparición tardía de la enfermedad.^{9,10} En la etapa inicial se encuentran citopenias (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia), el Síndrome de Sjögren se presenta con mayor frecuencia en el inicio tardío, la osteoporosis y la hipertensión aumentan significativamente después de cinco años de diagnóstico.^{2,11}

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha establecido criterios de clasificación de la enfermedad, considerando además de signos y síntomas clínicos, pruebas de laboratorio, antecedente de exposición a fármacos o tóxicos, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.¹⁰ Se considera diagnóstico de LES si el paciente tiene al menos cuatro de once criterios en forma sucesiva o simultánea durante cualquier período de observación, el criterio más importante es la presencia de auto anticuerpos contra diversos componentes nucleares (Anexo 1).¹²

El manejo de pacientes con LES se basa en medidas preventivas (evitar exposición a la radiación ultravioleta uso de filtro solar, control de peso, evitar tabaquismo, sedentarismo), reversión de la inflamación (AINES), manejo de daño a órganos y sintomático. Las herramientas terapéuticas empleadas son la inmunosupresión, tratamiento citotóxico, inmunoglobulina, y antimaláricos.⁵

La remisión clínica puede ser posible en gran número de pacientes incluso con períodos libres de corticoesteroides, disminuyendo los brotes de la enfermedad, incluso la remisión clínica libre de corticoesteroide; mejorando el pronóstico. En los últimos 20 años, la supervivencia a 5 años se ha documentado mayor al 90%, disminuyendo a 80 y 70 % a 10 y 20 años respectivamente.^{9,13}

Con el incremento en la esperanza de vida, las complicaciones a largo plazo han aumentado, en su mayoría secundarias a la inflamación crónica y/o a efectos colaterales de medicamentos, entre éstas se encuentran la aterosclerosis temprana, malignidad, falla gonadal prematura, osteonecrosis, osteoporosis, y fracturas secundarias.⁵

- **Fracturas Vertebrales**

Las fracturas de los cuerpos vertebrales son las más frecuentemente asociadas a la osteoporosis, siendo un fuerte predictor de fracturas incidentes e indicación de manejo preventivo; pueden estar presentes incluso en pacientes sin osteoporosis,¹⁴ en su mayoría se reportan como leves y asintomáticas, no existiendo un acuerdo en cuanto a su significancia clínica, sin embargo, con el tiempo aumentan la morbilidad y mortalidad.¹⁵

La localización más frecuente de las fracturas vertebrales es la región media de la columna dorsal (T7-T8), seguida de la unión entre la columna dorso lumbar (T12-L1), la presentación clínica es variable, puede ser asintomática en más del 75% de los casos,¹⁶ los síntomas más frecuentes son dolor de espalda, disminución de la estatura y cifosis; con una consecuente discapacidad y disminución de la calidad de vida; sobre todo en fracturas moderadas y severas.^{16,17}

El diagnóstico se basa en métodos indirectos (Radiografía lateral de columna) sin embargo, se ha reconocido un infra diagnóstico, no habiendo un estándar de oro para la definición de fracturas en particular en las leves.¹⁸

Numerosos métodos han sido propuestos para identificar objetivamente las fracturas vertebrales morfométricas, utilizando diferentes puntos de cohorte para definir la presencia de una fractura vertebral, tomando como referencia la altura vertebral.

El abordaje visual cualitativo es un método subjetivo, con un pobre acuerdo interobservador.¹⁹

Genant y colaboradores propusieron un abordaje visual estandarizado para la definición de fractura vertebral conocido como método semicuantitativo para la evaluación de fracturas vertebrales, siendo más objetivo y reproducible que la medición cuantitativa, con un acuerdo intraobservador 0.89 para observador experto de 0.73 para observador no experto; acuerdo interobservador de 0.74.¹⁰

La severidad de una fractura puede ser clasificada como leve, moderada o severa mediante la comparación con una radiografía con fracturas de severidad conocida¹⁶.

La inspección visual de las vértebras evalúa como normal (Grado 0); deformidad leve (grado 1) a una reducción del 20 al 25%; deformidad moderada (Grado 2) una reducción del 25% al 40% del tamaño de la vértebra y una deformidad severa (Grado 3) reducción mayor del 40%. (Figura 1)

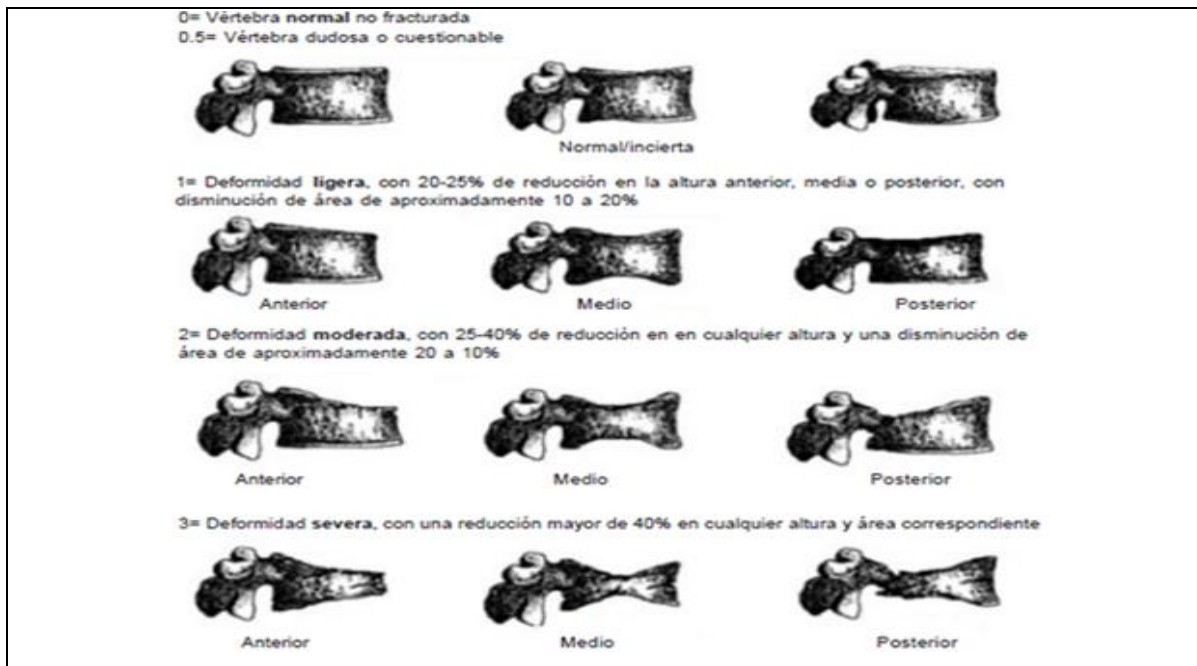


Figura 1. Escala de clasificación visual de Genant, clasifica las deformidades vertebrales en ligera, moderada o severa dependiente del porcentaje de reducción en las alturas vertebrales anterior, medio o posterior y asigna un valor de 1 a 3 puntos a cada tipo de deformidad. Modificado de Osteoporosis Int 14(supl 3): S43-S55, 2003

La morfometría semiautomática es altamente reproducible y no requiere mucho tiempo, sin embargo, no hay un acuerdo con el método semicuantitativo; en un estudio realizado por San Félix-Genovés para evaluar el acuerdo entre los radiólogos que utilizan el método semicuantitativo de Genant y la morfometría reporta un acuerdo substancial, aunque la morfometría actualiza deformidades leves y sobre estima la prevalencia de fracturas.²⁰

Kim et al,²¹ en un estudio realizado en 200 pacientes compararon la clasificación semi-cuantitativa con la morfometría cuantitativa, y la Tomografía Computarizada para identificar fracturas vertebrales prevalentes concluyendo que la morfometría cuantitativa es excelente para la evaluación de fracturas prevalentes, con una sensibilidad del 81.3% y especificidad del 86.5%.

- **Fracturas vertebrales en pacientes con LES**

Estudios previos han evidenciado un mayor riesgo de fracturas vertebrales y periféricas en pacientes con LES comparadas con la población general.²²

Una de las complicaciones del LES, es la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y daño estructural en la integridad ósea con fracturas por fragilidad, lo cual se ha

demostrado en muchos estudios en diferentes partes del mundo; estudios transversales han encontrado entre el 4 y 74% de pacientes con LES cursan con osteopenia y 3 a 48% con osteoporosis, discrepancia que puede ser debida a diferente diseño, sexo, edad, etnicidad y actividad de la enfermedad. Factores comunes en éstos pacientes son edad, estado postmenopáusico, bajo índice de masa corporal (IMC), inflamación crónica, inmovilidad, deficiencia de vitamina D y tratamiento con glucocorticoides.²³

La etiología de la pérdida de masa ósea en pacientes con LES no está bien conocida, algunos investigadores proponen es multifactorial, los factores de riesgo tradicionales incluyen la inflamación autoinmune, cambios hormonales y el efecto adverso de los corticoesteroides. Otros factores tales como la edad y la menopausia, también son comunes en pacientes con LES. Sin embargo, aún se reportan resultados controversiales, siendo necesario continuar investigando.²³

Se ha reportado una prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas en mujeres con LES entre 20 y 50%.^{24,25} lesiones que pueden comprometer de forma importante el pronóstico funcional, afectando en forma negativa la salud, la función global y calidad de vida de la paciente.²⁶

Almehed y Cols.²⁷ en el 2010 mencionaron que de 150 pacientes con LES el 4% tenían antecedentes de compresión clínica, el 29% tenía al menos una fractura radiológica. Mendoza-Pinto y cols.²⁸ en el HRG 36 de la Ciudad de Puebla reportan que el 26.1% de la población femenina con LES estudiada presenta al menos una fractura vertebral.

Se han realizado múltiples estudios para determinar cuáles son los factores que pueden estar asociados, los reportados con mayor frecuencia se encuentran la baja densidad ósea,²⁹ el tratamiento con glucocorticoides y la deficiencia de estrógenos.³⁰⁻³⁴ (Cuadro 1).

Cuadro 1 Factores de riesgo para Osteoporosis en Pacientes con LES

Autor y Año	Diseño	No Pacientes	Frecuencia de Osteoporosis	Factor de Riesgo
Tang X, Griffith Jm 2013	Transversal	60	9.2%	Menopausia
Estevez M, Chico A 2007	transversal	92	10.4%	Tiempo de evolución de la enfermedad Glucocorticoides
Bultink I, Lems W 2005	Transversal	107	Osteopenia 39% Osteoporosis 4%	Menopausia índice de Masa Corporal Deficiencia de Vitamina D
Stagi S, Cavalli L 2014	Longitudinal	56	Osteopenia 40%	Deficiencia de Vit D Edad de inicio del padecimiento

- **Factores de riesgo para fracturas vertebrales en pacientes con les**

Densidad mineral ósea disminuida y LES

La asociación entre densidad mineral ósea baja y LES se ha analizado en forma amplia, reportando una prevalencia de osteopenia del 13% al 74% y de osteoporosis entre el 3% al 42%; sin embargo las posibles asociaciones con baja DMO tienen resultados controversiales.²⁸ En general, la disminución de la DMO es el principal factor de riesgo para fracturas vertebrales osteoporóticas con una incidencia mayor después de los 50 años, incrementando en forma directa con la edad.^{35,36} Afecta a más de 200 millones de personas a nivel mundial, se calcula que del 30 al 50% de las mujeres postmenopáusicas la padecerán; implicando un importante factor de riesgo.³⁷

La osteoporosis (etimológicamente “hueso poroso”) se define de acuerdo a la OMS en 1994 como “enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro en la micro arquitectura del tejido óseo con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas” aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos que la DMO sea igual o menor a 2.5 desviaciones estándar inferior a la medida encontrada en la columna, cadera o muñeca de mujeres adultas, jóvenes y sanas.¹⁸

Se han encontrado coeficientes de correlación de 0.7 a 0.9 para la asociación entre la DMO y la falla en la fuerza de las vértebras en resultados de varios estudios, indicando que aproximadamente del 50% al 80% de la varianza en la falla de la fuerza es explicado por la

DMO.^{38,39} Existe cierta controversia sobre el sitio de toma de la DMO, siendo el fémur el mejor predictor de disminución de DMO.⁴⁰

Las fracturas vertebrales osteoporóticas más frecuentes, pueden predecir a futuro fracturas no vertebrales y de cadera independiente de la densidad ósea.^{26,24}

La evaluación de la calidad del hueso además de la densidad ósea ha avanzado en los últimos años con el refinamiento de imágenes. Tang y cols⁴¹ evaluaron el uso de TAC de alta resolución la micro arquitectura ósea en 180 mujeres con LES con uso crónico de glucocorticoides observando densidad ósea disminuida, deterioro de la micro arquitectura en forma desigual en el hueso cortical con disminución en un 6.3% en el espesor cortical y 13.6% en la porosidad lo que podría predecir un riesgo de fractura, resultados que coinciden con los observados por Stagi y Cavalli,⁴² quienes concluyen pacientes adultos jóvenes y pediátricos con LES tienen una masa ósea baja con alto riesgo de osteoporosis en la edad adulta temprana, aún con actividad física e ingesta de calcio y vitamina D para mejorar la pérdida de masa ósea.

Rhew et al,⁴³ realizaron un estudio de seguimiento a dos años, en el cual examinaron la relación entre los niveles de homocisteína, la DMO y el riesgo de Fracturas en pacientes con LES, concluyendo que las mujeres con LES tienen homocisteína basal significativamente mayor (<0.001), DMO baja en columna y nuevas fracturas en dos años en comparación con aquellas sin LES ($p < 0.035$).

La baja ingesta de calcio en la dieta no se ha asociado a baja densidad ósea en mujeres postmenopáusicas.⁴⁴

- Duración de la enfermedad

La pérdida ósea en el paciente con LES puede ser independiente de los factores de riesgo tradicionales, siendo el hueso trabecular el más afectado, por lo que el tiempo de evolución de la enfermedad, incluso en ausencia de GC, puede estar asociado con la pérdida sustancial de la densidad del hueso, deterioro de la microestructura y disminución de la fuerza del hueso

Tang et al,⁴⁵ compararon 30 pacientes con LES, con y sin uso de corticoesteroides para evaluar el efecto del LES en el deterioro de DMO, ajustando por el estado menopáusico y nivel de calcio. No encontrando diferencias significancia estadística en las variables de hueso, concluyendo que la enfermedad per se contribuye al deterioro de la densidad ósea, micro estructura cortical y fuerza ósea, lo que podría explicar el riesgo de fracturas en los pacientes con LES.

Sinigaglia et al,⁴⁶ evaluaron la densidad mineral ósea por medio de densitometría en mujeres jóvenes con LES, encontrando que la duración de la enfermedad se asoció en forma independiente con osteoporosis con un OR 1.2 (95%, IC: 1.07-1.33) por cada año de la enfermedad.

- Daño crónico de LES

La actividad inflamatoria y la exposición a diversos fármacos empleados en el control del LES pueden resultar en daño y disfunción orgánica e incremento de la mortalidad consecuente. Existen estudios que han reportado una asociación importante entre el daño de crónico del LES y disminución de la DMO, sin embargo, el papel que juegan los CTS en la génesis de osteoporosis no puede dejarse de lado.⁴⁷

Pineau y Urowitz⁴⁸ analizaron a 205 pacientes femeninos, encontrando que las pacientes con menor DMO tenían mayor puntaje en la escala de daño crónico. Becker y cols⁴⁹ en un estudio multivariado con 32 mujeres con LES, identificaron que la DMO se correlacionó en forma inversa con el puntaje de daño crónico, coincidiendo con el estudio realizado por Lakshminarayanan, en que reportan que el daño crónico evaluado por el índice de SLICC se asoció a una DMO disminuida (OR= 1.32).⁵⁰

El primer estudio longitudinal para valorar cambios en la DMO en pacientes con LES es el realizado por Jacobs et al,⁵¹ en el 2013, en Amsterdam dando un seguimiento a 6 años de pacientes con LES, reportando que el 39.7% de las pacientes tenían osteopenia, y 6.3% osteoporosis, los cambios medios en la DMO en columna lumbar fueron -0.08% /año y en cadera -0.20% / año; el 70% de los pacientes utilizó glucocorticoides; la pérdida de DMO en columna se asoció significativamente con una mayor dosis de glucocorticoide y niveles bajos de vitamina D. La disminución de la DMO en cadera estuvo asociado a disminución de vitamina D, disminución del IMC, y el uso de antimaláricos.

- Uso de corticoesteroides

Los corticoesteroides (CTS) son ampliamente utilizados en el tratamiento del LES, a pesar de los eventos adversos relacionados; siendo la base del tratamiento para disminuir las manifestaciones de la enfermedad, su indicación y dosis aumenta conforme aumenta la severidad de la enfermedad. Aunque los corticoesteroides llevan a mejora en la sintomatología, los efectos adversos asociados están bien establecidos y se han descrito ampliamente, entre ellos se han reportado necrosis avascular, infecciones, así como la osteoporosis, obesidad, diabetes y fracturas.⁵²

Los CTS afectan la resorción y formación ósea; inicialmente aumentan el osteoclasto génesis e incrementa la resorción ósea. El hueso trabecular (el cuál se

encuentra principalmente en columna vertebral) es particularmente susceptible a los efectos sistémicos de los CTS. Los CTS son usados con una amplia variedad de dosis y regímenes, variedad que dificulta responder muchos cuestionamientos sobre la seguridad y cuando dar terapia preventiva o para reducir el riesgo de fractura.^{53,54}

Anselm Mak y col.⁵⁵ En un estudio de casos y controles reportan un mayor riesgo en pacientes con LES de sufrir fracturas en relación a la población general (16 vs 2%) el aumento de la edad, dosis acumulada de glucocorticoides llevó a una mayor probabilidad de fracturas osteoporóticas en pacientes con LES.

Regio y cols.⁵⁶ en un estudio con controles sanos reportan un DMO significativamente menor, con una alta frecuencia de fracturas vertebrales en pacientes con LES juvenil (22.58%) asociado con una masa magra en columna vertebral lumbar (OR=0.262 p=0.004) no encontrando asociación con la menarquía, actividad lúpica ni uso de glucocorticoides.

Battoa et al.⁵⁷ evalúa la DMO marcadores bioquímicos del recambio óseo y el estado hormonal en pacientes con LES, encontrando los marcadores de recambio óseo (hormona paratiroidea y 25-hidroxivitamina D, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona) en rango de referencia, no encontrando correlación entre la DMO y la duración de la enfermedad dosis de corticoesteroides, índice de actividad, ni índice de daño; el mismo autor en el 2002 en un estudio transversal determina la prevalencia de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con LES pre y post-menopáusicas, encontrando mayor asociación en relación a la dosis diaria de esteroides y etapa postmenopáusica,⁵⁸ sin embargo. Dhillon et al.⁵⁹ sugiere la posibilidad de que los pacientes con Lupus pueden ser protegidos de la osteoporosis por el uso de esteroides observando que éstos podrían proteger la masa ósea al disminuir la inflamación y la mejora de la actividad física.

Existen pocos datos prospectivos con respecto a la incidencia de fracturas en LES, en ninguno se investiga la relación entre el riesgo de fractura incidente y la DMO en diferentes sitios anatómicos, lo cual es crucial para la construcción de un algoritmo de predicción de fractura

- Menopausia

La menopausia marca el final de la edad reproductiva, llegando en forma más objetiva a la ausencia de la menstruación después de 12 meses; el período postmenopáusico es aquel en donde ocurre un profundo descenso en las concentraciones circulantes de estrógenos induciendo la aparición de los síntomas psicósomáticos.⁵⁹

En la patogenia del LES se han involucrado factores hormonales, siendo las hormonas sexuales (fundamentalmente los estrógenos) uno de los reguladores del metabolismo óseo,

ejerciendo su acción en la resorción y formación ósea, causando pérdida de la tolerancia y facilitan la sobrevida de los linfocitos T, por lo que en el período postmenopáusico la enfermedad puede ser más severa, (13,55) es conocido también que este cambio hormonal es un factor de riesgo para la osteoporosis y osteopenia, Rosales Aujang et al.⁶⁰ Reportan una prevalencia de osteopenia del 39.8% y de osteoporosis del 13.6% en mujeres menopáusicas.

- Fracturas vertebrales incidentes

Una fractura vertebral incidente se define como una nueva fractura vertebral, sostenida entre radiografías seriadas. Wustrack y Seeman,²⁶ identificaron a las fracturas vertebrales incidentes como predictores de nuevas y graves fracturas vertebrales en un año, con un OR de 3,3 (IC 95% 2.3 a 4.7). Puisto et al.⁶⁰ en su estudio, muestra que una fractura vertebral severa torácica puede ser un fuerte predictor de una fractura subsecuente de cadera, con un OR 12.06 IC 95% 4.8-38,3; no así las fracturas leves a moderadas, independientemente del número de cuerpos vertebrales fracturados, sin embargo Roux¹⁵ en un estudio realizado con un seguimiento a 4 años en pacientes osteoporóticas postmenopáusicas, concluye que las fracturas vertebrales leves si son un factor de riesgo para nuevas fracturas tanto vertebrales como no vertebrales en los siguientes dos años.

Las pacientes con lupus eritematoso, cursan con un mayor riesgo de osteoporosis en su mayoría inducida por glucocorticoides, siendo un problema importante, los resultados de la DMO por sí solos no son indicativos del riesgo de fractura.

Se han reportado Fracturas vertebrales incidentes en pacientes con LES, en los que el resultado de la DMO no es indicativo de riesgo, debiéndose tomar en cuenta otros factores tales como niveles séricos de vitamina D, marcadores de recambio óseo y riesgos de caídas.⁶¹

El primer estudio longitudinal para evaluar fracturas vertebrales incidentes en pacientes con LES es el realizado en el 2014 por Zhu et al,⁶² quienes dan seguimiento a cinco años a 127 mujeres chinas con diagnóstico de LES para investigar factores de riesgo de fracturas incidentes vertebrales y no vertebrales, la incidencia total de fracturas vertebrales incidentes en pacientes con LES fue 0.94 por 100 paciente-año, menor a la reportada en estudios transversales, los pacientes con fractura vertebral tuvieron una mayor frecuencia de fractura vertebral prevalente y puntaje más alto de daño crónico, los factores de riesgo para fracturas vertebrales incidentes eran daño a órgano superior (1.934) y osteoporosis prevalente (21.1). El uso de suplemento de calcio y/o vitamina D, el uso de hidroxycloquina u otros inmunosupresores, así como niveles de vitamina D no estuvieron

asociados. Las variables independientes asociadas a fracturas incidentes no vertebrales fueron la duración del uso de glucocorticoides (1.105) y osteoporosis de la columna lumbar (OR 11.6 (2.341-57.7)).

2.- JUSTIFICACIÓN.

Estudios previos han sugerido una fuerte evidencia de la pérdida de hueso y riesgo de fractura en pacientes con LES, sin embargo, todavía hay falta de pruebas convincentes de evaluación integral. El sistema musculo esquelético es uno de los sistemas más implicados en el LES, la pérdida de la masa ósea es multifactorial y está asociada a un mayor riesgo de fractura principalmente en cadera, muñeca y columna.

Han sido descritos varios factores de riesgo para la osteoporosis en pacientes con LES entre los cuales se encuentran la inflamación autoinmune, factores hormonales, el efecto adverso inducido por corticoesteroides, la edad, estado postmenopáusico, bajo índice de masa corporal, inmovilidad y deficiencia de vitamina D, sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a la asociación directa, siendo en su mayoría estudiados en diseños transversales, el número de estudios longitudinales es aún limitado.

Se ha descrito que la presencia de una fractura vertebral incrementa el riesgo de nuevas fracturas tanto vertebrales como no vertebrales; la gravedad de una fractura prevalente puede predecir nuevas fracturas; es importante un estudio longitudinal para una obtener una estimación del riesgo más precisa y proporcionar evidencia adicional para la asociación entre LES y el riesgo de fractura incidente.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El LES es una enfermedad multisistémica, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes; el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado en los últimos 30 años, la supervivencia a 5 años es mayor del 90%, comparada con 70 a 80% en los 70's, incluso en pacientes con nefropatía; aumentando la morbilidad como consecuencia por el daño a diferentes órganos y efectos secundarios de los medicamentos empleados en el tratamiento.

Las mujeres con LES están más expuestas directa o indirectamente a factores que pueden inducir la pérdida de hueso, estudios transversales han demostrado un aumento en la prevalencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas (35 al 50%) condiciones que contribuyen a un aumento de la morbilidad y mortalidad asociada a LES. La suma de factores de riesgo de una fractura prevalente más la presencia de una fractura incidente puede aumentar hasta ocho veces el riesgo de fracturas graves comparado con la población general.

La inflamación crónica, el uso de glucocorticoides la ingesta de calcio, estado postmenopáusico, vitamina D, cloroquina, inmunosupresores, disminución de DMO se han asociado a un mayor riesgo de osteoporosis en éstas pacientes, sin embargo, existen controversias en cuanto a su asociación.

Existen pocos datos prospectivos disponibles en relación a fracturas incidentes, su incidencia es menor a la reportada en estudios transversales, existiendo un desacuerdo en su importancia clínica.

Dos estudios longitudinales evalúan cambios de la DMO y factores asociados en pacientes con LES, identificando una incidencia alta de fracturas vertebrales en su mayoría asintomáticas. Por lo que el diagnóstico temprano de dichas lesiones puede a mediano plazo mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Por tal motivo, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con Lupus eritematoso sistémico?

4.- HIPÓTESIS

La dosis acumulada de corticoesteroides, el daño crónico, la densidad mineral ósea, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y el antecedente de fractura vertebral previa son factores asociados a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.

5.- OBJETIVOS

- **Objetivo General.**

Determinar cuáles son los factores asociados a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con Lupus eritematoso sistémico

- **Objetivos Específicos**

- Conocer la frecuencia de fracturas vertebrales incidentes en la población de estudio
- Determinar la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis acumulada de corticoesteroides, daño crónico y DMO en la población de estudio.
- Determinar si la dosis acumulada de corticoesteroides, se asocia a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.
- Determinar si el daño crónico se asocia a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.

- Determinar si la densidad mineral ósea, se asocia a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.
- Determinar si el tiempo de evolución de la enfermedad se asocia a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.
- Determinar si el antecedente de fractura vertebral previa se asocia a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES

6. MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio longitudinal, observacional, comparativo, en el servicio de Reumatología del Hospital General Regional 36 del IMSS en la ciudad de Puebla, durante el período comprendido entre agosto del 2014 y mayo del 2016.

Los sujetos de estudio fueron mujeres, mayores de 18 años, con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios del colegio americano de reumatología, que formaron parte de la cohorte inicial, se excluyeron aquellas con diagnóstico de embarazo, en período de lactancia, con enfermedad tiroidea no tratada, hiperparatiroidismo e insuficiencia renal crónica; durante la consulta externa de Reumatología; las pacientes participantes en el estudio previo fueron invitadas a participar como parte del seguimiento. De las 210 pacientes, 57 (27.1%) no estuvieron disponibles para el seguimiento, 11 (5%) se reportaron como finadas, 12 (5.7%) perdieron la seguridad social, por lo que para éste estudio se incluyeron 130 pacientes, una paciente fue eliminada por cursar con embarazo, dos por fallecimiento durante el estudio, y 17 por no realizarse la densitometría y/o radiografías.

A las pacientes que aceptaron ser incluidas en el presente proyecto posterior a firma de consentimiento informado (Anexo 2) se les realizó lo siguiente:

- a) Entrevista estructurada (anexo 3) para obtener datos tales como antecedente familiar antecedente en familiar de primer grado de fracturas vertebrales, cadera o tobillo, antecedente de fracturas osteoporóticas vertebrales, de cadera, muñeca u otro sitio (definiendo como tal a la fractura derivada de un traumatismo que normalmente no se espera resulte en fractura, como una caída igual o menor a la altura en bipedestación) edad, tabaquismo actual, realización de ejercicio, estado menopáusico definiendo como tal al estado de amenorrea igual o mayor a doce meses considerando natural o fisiológica la que se presenta a partir de los 40 años^{67a} (con excepción de mujeres con histerectomía), histerectomía, oforectomía; edad de diagnóstico de LES, así como tratamiento actual.

- b) Toma de peso y talla
- c) Valoración de actividad de la enfermedad mediante el índice MEX SLEDAI validada en población mexicana (Anexo 4).
- d) Determinación del daño crónico a través del índice SLICC (Anexo 5).
- e) Revisión del expediente clínico, a fin de verificar datos, conocer edad de diagnóstico de la enfermedad, tratamiento actual además de calcular la dosis acumulada de esteroide, las dosis orales y parenterales de corticoesteroides fueron analizados y convertidos a dosis equivalente de prednisona.
- f) En una segunda etapa fueron realizadas radiografías simples laterales de columna vertebral dorsal (con foco en T-8 a un metro de distancia del foco de rayos x a la placa) y lumbar (con foco en L3 a un metro de distancia entre el foco de rayos x y la placa); en el Hospital de Traumatología y Ortopedia del IMSS, por un técnico radiólogo, con el objetivo de descartar o corroborar el diagnóstico de fractura vertebral, la interpretación fue realizada por el mismo médico radiólogo (cegado a los objetivos del estudio así como a resultados previos) la interpretación fue hecha utilizando el método semicuantitativo de Genant para el diagnóstico de fractura vertebral, considerando como tal, a una reducción de por lo menos el 20 por ciento del tamaño del cuerpo vertebral. Se consideró una fractura vertebral incidente a la nueva fractura presente en las radiografías actuales en relación con las previas.
- g) La cuantificación de la densidad mineral ósea fue realizada por medio de absorciometría de energía dual rayos X (densitometría) en Laboratorios Clínicos de Puebla, las mediciones se expresaron en gr por centímetro cuadrado y en desviación estándar; las mediciones fueron tomadas en columna lumbar (L1-L4 vista anteroposterior) y cabeza y cuello femoral derecho e izquierdo, para pacientes con necrosis avascular severa o prótesis de la articulación de cadera se utilizó la medición en radio. La clasificación se realizó en base a los criterios adoptados por la OMS.

Para el análisis de los resultados obtenidos se generó una base de datos en programa Excel posteriormente se procesó la información en el paquete estadístico SPSS versión 22, utilizando estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar) para variables cuantitativas, frecuencias y porcentajes para variables cualitativas; se realizó la prueba de normalidad a todas las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov; para evaluar la diferencia entre las variables

independientes y dependiente se utilizó la prueba t de student para muestras relacionadas para aquellas con distribución normal y la prueba de Wilcoxon para aquellas con distribución no normal; y chi cuadrada para variables categóricas; para determinar factores asociados se utilizó análisis de regresión simple y en aquellas con significancia estadística un análisis de regresión binaria multivariado considerando un valor de p igual o menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Cumpliendo con el apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el proyecto fue enviado, revisado y autorizado por el comité local de ética e investigación del HGR 36 Instituto Mexicano del Seguro social con número de registro R-2014-2012-54 (Anexo 6), así como al Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la BUAP, con número de registro 350 libro 2, hoja 6 (Anexo 7). El proyecto estuvo financiado por el IMSS con Número de Fondo F15/IMSS/PROT/MD15/1500 (Anexo 8).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se considera una investigación con riesgo mayor que el mínimo.

7. RESULTADOS

La cohorte prospectiva para el estudio actual consistió en un total de 110 pacientes, el tiempo de seguimiento fue de 8.9 ± 0.8 años, el rango de edad fue de 26 a 77 años, con una media de 51.3 ± 11.5 años; 62 (56.4%) mayores de 50 años; 33 pacientes (30%) tienen escolaridad preparatoria, 30 (27.3%) secundaria, 20 (18.2%) primaria, 16 (14.5%) licenciatura, 6 (5.5%) sabe leer y escribir, y cinco pacientes (4.5%) posgrado.

El promedio de IMC fue de 27.4 ± 4.5 kg/m² (rango 18.5 a 38.9), estando 46 pacientes (41.8%) en sobrepeso, 30 (27.3%) con obesidad, y 34 (30.9%) en peso normal

Treinta y ocho pacientes (34.5%) refirieron antecedente de fractura en familiares de primer grado; dos (1.9%) a nivel de columna vertebral, quince (13.6%) fractura en cadera, siete (6.5%) en muñeca y 21 (19.1%) en otros sitios (tobillo, clavícula, hombro, húmero pie y no especificado).

Doce pacientes (10.9%) refirieron antecedente de fractura no vertebral previa después de los 45 años (cadera, tobillo, costilla, y húmero); cinco pacientes (4.5 %) mencionaron antecedente de tabaquismo, ninguna refirió consumo de alcohol, 21 (19.1%) mencionan actividad física (caminata).

Setenta pacientes (63.6%) se encuentran en período postmenopáusico, la edad de inicio de la menopausia fue entre los 24 y 57 años con una media de 42.6 ± 7.9 años. 25 pacientes (22.7%) tienen antecedente de histerectomía, tres (2.7%) ooforectomía bilateral y dos (1.8%) ooforectomía unilateral. La edad promedio de histerectomía fue de 41 ± 8.5 años (rango 25 a 65 años).

La edad promedio de diagnóstico de LES fue a los 34.7 años (rango 13 a 67 años de 11.6 años), siendo el tiempo de evolución de 199 ± 88 meses (108 y 552 meses)

Treinta y seis pacientes (32.7%) tenían diagnóstico previo de osteoporosis, 39 (35.4%) tenían indicado bifosfonato, 101 (91.8%) toman suplemento de vitamina D, y 14 (12.7%) suplemento de calcio.

La dosis total acumulada de esteroides fue de 30.7 ± 18.6 gr (moda 37.5 gr rango 0 a 141.2 gr) (media 30.7 gr desv est 18.6gr, moda 37.5gr), ninguna paciente estaba manejada con pulsos de metilprednisolona al momento del estudio.

Los niveles de vitamina D reportados fueron de 23.6 ± 9.6 ng/ml (9.1 y 83 ng/ml), estando 66 pacientes (60.9%) en nivel insuficiente, dos pacientes (1.8%) como deficiente.

Respecto a la actividad de la enfermedad y daño crónico, 109 pacientes (99.1%) tenían actividad leve o inactiva al momento de la evaluación, 59 (46.4%) tenían daño en al menos un órgano o sistema.

En base a la densidad mineral ósea, 30 pacientes (27.3%) fueron reportados en rango esperado para su edad y sexo, 51 (45.8%) tienen osteopenia y 29 (23.4%) osteoporosis. (ver Cuadro 2)

Cuadro 2 Densidad Mineral Ósea en Columna y Cadera

n=110			
	Columna lumbar (%)	Cadera Izquierda (%)	Cadera Derecha (%)
Normal	28.2	32.7	38.2
Osteopenia	45.5	54.5	51.8
Osteoporosis	26.4	12.8	10
DMO mg/cm ²	0.845 ± 0.139	0.722 ± 0.123	0.743 ± 0.169
T Score, media (Rango)	-1.627 (-4.4 A 1.9)	-1.30 (-4.2 A 1.3)	-1.20 (-8.3 A 2)
Z Score, media (Rango)	-7.777 (-3.0 A 3.1)	-0.553 (-2.8 A 1.6)	-0.498 (-6.6 A 3.1)

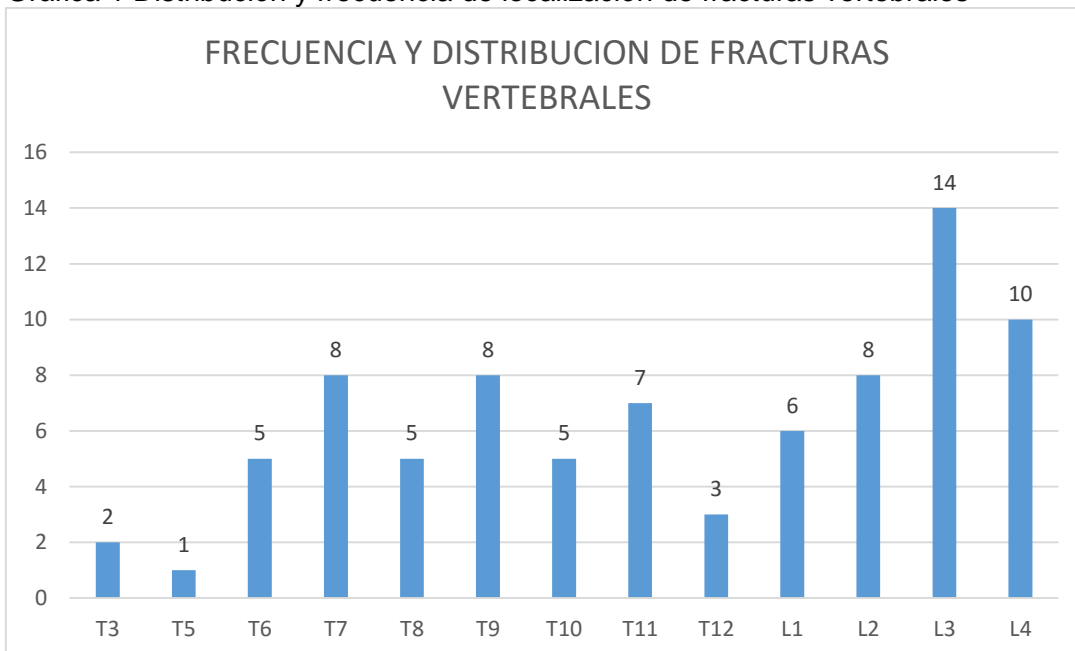
En relación a la presencia de fracturas vertebrales 37 (33.6%) pacientes tuvieron al menos una fractura, de las cuales 18 (15.9%) se localizaron a nivel lumbar, 11 (16.4%) en región dorsal y 8 (7.3%) dorso lumbar. Veinte pacientes (18.7%) tuvieron una fractura, una paciente (0.9%) 10 fracturas. (ver cuadro 3)

Cuadro 3 Número de fracturas en relación a total de pacientes

Número de Fracturas	n= 37 (%)	Número de Fracturas	n= 37 (%)
1	18.2	5	0.9
2	6.4	6	0.9
3	3.6	7	0.9
4	1.8	10	0.9

En relación al sitio específico de las vértebras fracturadas, 24 se localizaron en la tercera y cuarta vértebra lumbar, (ver gráfica 1)

Gráfica 1 Distribución y frecuencia de localización de fracturas vertebrales



En cuanto al tipo de deformidad 55 (50%) fueron medias (bicóncavas), 24 (21.8%) anterior (en cuña) y 3 (2.72%) posteriores (aplastamiento); en relación al grado de fractura, 45 (40.9%) se clasificaron como leves, 25 (22.7%) moderadas, y 12 (10.9%) severas.

Se consideraron como fracturas vertebrales incidentes 31 (28.1%), para relacionar la diferencia entre los diferentes factores de riesgo tomando como variable dependiente la presencia de fractura vertebral incidente se realizó una correlación no observando diferencias estadísticamente significativas. (cuadro 4)

Cuadro 4 Correlación entre Fracturas Vertebrales Incidentes y posibles factores asociados

	Con Fractura Vertebral Incidente n=31 (%)	Sin Fractura Vertebral Incidente n=79 (%)	P
Edad, años	52.9 ± 10.4	50.7 ± 12	0.365**
Menopausia	28.6	65.5	0.259*
Osteoporosis en Columna	34.5	71.4	0.543*
Tiempo de Evolución de LES, meses	223 ± 90	202 ± 78	0.227**
Dosis Acumulada de Esteroide, gr	32.3 ± 19.8	39.7 ± 26.6	0.163**
Con daño crónico	28.8	71.2	0.522*
Con Actividad leve o inactiva	28.4	71.6	0.718*
Con Fractura Vertebral Previa	18.2	81.8	0.185*
Uso de Bifosfonato	33.3	66.7	0.467*

*chi cuadrada **t de Student

Para determinar si alguna variable se considera factor de riesgo se integraron en un modelo de regresión logística binaria tomando como variable dependiente la presencia de fractura vertebral incidente observando como factor de riesgo la actividad de la enfermedad (Cuadro 5)

Cuadro 5 Posibles Factores Asociados a Fracturas Vertebrales Incidentes

	Exp (B)	I.C. 95% para EXP (b)	Sig.
Edad	1.011	0.953 - 1.071	0.726
Menopausia	0.605	-0.183 - 2.005	0.411
Osteoporosis en columna	1.142	0.390 - 3.349	0.809
Duración de la enfermedad	1.005	0.999 - 1.011	0.106
Dosis acumulada de esteroide	0.980	0.957 - 1.004	0.099
Daño crónico	1.149	0.464 - 2.846	0.763
Actividad de la enfermedad	0.000	0.0 – 0.0	1.000
Fractura vertebral previa	0.452	0.125 - 1.628	0.225
Uso de bifosfonato	1.181	0.385 - 3.617	0.771

Regresión Logística Binaria

8. DISCUSION Y COMENTARIOS

El LES es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar a diferentes órganos y sistemas, entre los años 1950 y 2000 el tiempo de sobrevivencia de pacientes con lupus aumentó de 74.8% a 94.8% para 5 años y de 63.2% a 91.4% a 10 años, sin embargo el riesgo de muerte y complicaciones para pacientes con LES es dos veces mayor que para la población general.⁶⁵ Además de tener un mejor tratamiento, comprender y prevenir las complicaciones a largo plazo, es importante saber si éstas son debido a los efectos de la propia enfermedad, las terapias utilizadas o comorbilidades. Entre los sistemas más frecuentemente implicados está el musculo esquelético reportándose hasta en un 15% de los pacientes seguido del sistema neuropsiquiátrico y cardiovascular.⁶⁶

Estudios transversales demuestran un incremento en la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con LES comparados con la población general; estimando para osteopenia un 35% a 62% en columna y 29% a 48% en cadera; y para osteoporosis entre 3 y 24% en columna y 2 y 6% en cadera, en mujeres pre y postmenopáusicas, la inflamación sistémica crónica ha sido propuesta como un posible mecanismo, otros potenciales factores son la deficiencia de vitamina D, falla gonadal prematura y uso crónico de medicamentos,^{35,67-71} estudios longitudinales^{51,73} reportan una frecuencia de 39.7% para osteopenia y 6.3% para osteoporosis sin encontrar cambios significativos después del período de seguimiento, los resultados obtenidos en el estudio realizado coinciden en cuanto a porcentaje de osteopenia siendo 45.8% en columna, sin embargo el porcentaje para osteopenia en cadera y osteoporosis fue mayor tanto en cadera como en columna, datos que pueden deberse al promedio de edad de la población, coincidiendo en no observar cambios significativos con la medición basal.

Wang y cols,²³ en un meta análisis calculan un RR de 1.97 (IC 95% 1.20 -3.25) entre la disminución de la DMO tanto en cadera como en columna y el riesgo de fractura en pacientes con LES comparados con controles; datos que difieren a los encontrados probablemente por el diseño transversal de estudios incluidos, el total de pacientes y características generales de los mismos.

La consecuencia de osteoporosis son las fracturas por fragilidad, se ha reportado que del 12% hasta el 50% mujeres con lupus han sufrido al menos una fractura desde el inicio de la LES, siendo éstas la forma más prevenible del daño musculo esquelético.⁶⁸

Zhu y cols en un estudio longitudinal a cinco años, realizado en el 2014 en mujeres Chinas, evaluaron los factores de riesgo que pueden contribuir a la pérdida de hueso⁶² reporta una incidencia de fracturas vertebrales incidentes de 0.92/100 personas año, siendo la Osteoporosis en columna lumbar, actividad de la enfermedad y dosis acumulada de esteroides los factores asociados a fracturas vertebrales y no vertebrales incidentes; en nuestra cohorte la incidencia observada fue mayor (3.2/100 personas año) no observando significancia estadística entre la presencia de fracturas vertebrales incidentes y factores investigados; probablemente estas diferencias se deban al tiempo de seguimiento, tipo de población, además de que en el presente estudio no se incluyeron fracturas no vertebrales además de que el instrumento y número de mediciones de actividad de la enfermedad.

Una vez que se presenta una fractura vertebral, puede existir el riesgo de una fractura vertebral subsecuente, el mecanismo subyacente llamado cascada de fractura vertebral aún no se comprende bien, sugiriendo que además de la disminución de la masa ósea factores independientes que pueden contribuir⁶⁹ sin embargo Zhu y cols⁶² no reporta la presencia de fractura vertebral previa como factor asociado a fractura incidente, datos que coinciden con los observados en el presente estudio, por lo que probablemente el LES per se contribuya al deterioro de la densidad ósea.⁴⁵

Tanto en pacientes con LES como en población general, la mayoría de fracturas vertebrales incidentes se ha reportado en pacientes con osteopenia, teniendo un número de fracturas entre 1 y 9, siendo la deformidad bicóncava la más frecuente, y en cuanto al grado las leves³⁵, lo que coincide con los resultados obtenidos.

Los cuerpos vertebrales más afectados encontrados en estudios previos son a nivel dorsal (T8, T9 y T12)³⁵ en nuestra cohorte el nivel más afectado fue el lumbar (L3, L4), seguido de región dorsal T9 Y T11

La edad de inicio del LES ha sido reconocida por tener un efecto modificador sobre la expresión clínica de la enfermedad además del género, raza, y gravedad, se ha observado una alta prevalencia de comorbilidades, entre ellas la osteoporosis y fracturas osteoporóticas, estudios previos sugieren que pacientes con inicio tardío tienen actividad más baja y menor daño a órganos, pero una mayor morbimortalidad, Tomic y cols¹¹ reporta un 27.7 % de osteoporosis en pacientes con inicio tardío comparados con 6.6% en pacientes con inicio temprano, sin embargo en la cohorte no encontramos diferencia en la presencia de osteoporosis y la edad de inicio de la enfermedad, probablemente porque tomamos en cuenta la edad de diagnóstico, no teniendo datos precisos en cuanto al inicio de sintomatología, solo 20 pacientes fueron diagnosticadas después de los 45 años.

La contribución de la terapia con corticoesteroides a la pérdida ósea en pacientes con LES no está claro, en estudios transversales algunos autores no han demostrado asociación entre LES y la disminución de DMO⁵², inclusive se ha identificado un efecto protector para la disminución de la DMO³⁵ así como pacientes que nunca habían sido tratados con corticoesteroides se han reportado con menor DMO en cadera, que los controles, en este estudio no encontramos relación entre la presencia de osteopenia u osteoporosis y la dosis acumulada de esteroides.

La menopausia es otro factor que se ha propuesto como riesgo de fracturas vertebrales Roux y cols²¹ en un estudio prospectivo en 3758 pacientes postmenopáusicas reporta un RR en 4 años de 1.8 (IC 95% 1.3-2.4) de las fracturas vertebrales leves como factor de riesgo de fracturas incidentes vertebrales y no vertebrales, siendo descrita en población general, no pudiendo generalizar a pacientes con LES.

Algunos estudios han sugerido que el uso de bifosfonato puede estar relacionado a re fracturas osteoporóticas (vertebrales y no vertebrales), a pesar de su función como inhibidores de la actividad osteoclástica, a través de la disminución de la resorción ósea, no habiendo un acuerdo en cuanto al tiempo en que se pueden presentar⁷⁴ en nuestro estudio no se encontró asociación con la presencia de fracturas incidentes, resultados que pueden deberse además de las características, número de pacientes, diseño de estudio y tiempo de seguimiento, valorando sólo fracturas vertebrales, no incluyendo en el análisis factores que pudieran contribuir como dosis y tipo de bifosfonato, tiempo de ingesta y apego al tratamiento.

9. CONCLUSIONES

- La incidencia de Fracturas vertebrales incidentes fue de 3.1/100 personas año
- La columna lumbar fue la más afectada, siendo la deformidad bicóncava y el grado 1 las más comunes.
- Ninguno de los factores propuestos (edad, tiempo de evolución, dosis acumulada de esteroides, daño crónico, antecedente de fractura vertebral previa, densidad mineral ósea) se asoció a la presencia de fracturas vertebrales incidentes en mujeres con LES.

10. FORTALEZAS

El contar con una cohorte institucional permite llevar un seguimiento periódico lo que apoya una valoración sistematizada, tanto clínica como de laboratorio y gabinete, haciendo las mismas mediciones tanto a pacientes con y sin fracturas vertebrales.

El mayor control institucional, con utilización de menor dosis de esteroide diaria y acumulada, encontrándose casi todas las pacientes sin actividad o actividad leve.

La colaboración y disposición de radiólogo para la interpretación de radiografías, así como el método semicuantitativo utilizado, confiable, con una alta confiabilidad interobservador.

11. DEBILIDADES

La principal debilidad del estudio es el porcentaje de pérdidas durante el seguimiento, Otra limitante fue la falta de sistematización en la medición de la actividad de la enfermedad, contando sólo con dos mediciones.

No se investigó el apego a tratamiento farmacológico (bifosfonatos, calcio, calcitriol y esteroide).

No pudiendo ser generalizables los resultados a todas las pacientes con LES, por lo que es necesario incrementar el número de pacientes para poder corroborar los hallazgos.

12. OPORTUNIDADES

El tener una población cautiva hace que el seguimiento puede ser de forma más sistemática pudiendo valorar la actividad de la enfermedad en cada cita, e ir actualizando los daños crónicos, así como realizar un screening a través de radiografías y densitometría ósea que permita diagnosticar de manera temprana la presencia de fracturas vertebrales y realizar intervenciones pertinentes para poder valorar la salud ósea y mejorar de alguna manera la calidad de vida de las pacientes.

13.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Yi-Ning S, Xiu-Yuan F, Lan H, Ling-Xia Z, Zhi-Ming H, Xiao-Hong L, et al. Prevalence and possible Risk Factor of Low Bone Mineral Density in Untreated Female Patients with systemic Lupus Erythematosus. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 510514.
- 2 Stefanidou S, Gerodimos C, Benos A, Galanopoulou V, Chatziyannis I, Kanakoudi F, et al. Clinical expression and course in patients with late onset systemic lupus erythematosus. *HIPPOKRATIA.* 2013; 17 (2) :153-156.
- 3 Martínez MP, Gutiérrez E, Zapata M, Sánchez SH. Lupus Eritematoso Generalizado: Características Generales, inmunopatogenia y Antígenos de Relevancia. *Arh de Medicina.* 2012; 8 (2):1-7.
- 4 Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014; 384:1878-88.
- 5 Perreira J, Luna R, Gomes L, Duarte S, Leite L, Trindade AK, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2014; 89 (1):118-25.
- 6 Cooper G, Gilbert K, Greininger E, James J, Pfau J, Reinlib L, et al. Recent Advances and Opportunities in Research on Lupus: Environmental influence and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect.* June 2008;116 (6): 695-702.
- 7 Cervino A, Tsinoremas N, Hoffman R. A Genome-wide study of lupus preliminary analysis and date release. *Ann N.Y.Acad Sci.* 2007; 1110: 131-139.
- 8 Fernando MM, Stevens CR, Sabeti PC, Walsh EC, McWhinnie AJM, Shah A, et al. Identification of two independent risk factors for lupus within the MHC in United Kingdom families. *PLoS Genet.* 2007; 3 (11): e192.
- 9 Sánchez SH, Barajas G, Ramírez E, Moreno A, Barbosa O. Lupus eritematoso: enfermedad autoinmune sistémica y órgano específica. *Rev. Biomed.* 2004; 15 (3):173-180.
- 10 Genant HK, Wu CH, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fractures assessment using a semi quantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993; 8 (9):1137-1148.
- 11 Tomic A, Petrovic R, Radak M, Milovanovic D, Milovanovic S, Zivanovic S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1053-1058.
- 12 Cerovec M, Branimir A, Padjen I, Cikes N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Clinical Science.* 2013; 53 (149): 149-154.
- 13 Rúa I. Lo mejor del año en Lupus Eritematoso Sistémico. *Reumatol Clin.* 2015;11 (1):27-32.

- 14 Schousbone JT, McKiernan F, Fueher JT, Binkley N. Use of a performance algorithm improves utilization of vertebral fracture assessment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2014; 25:965-972
- 15 Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007; 18: 1617-162.
- 16 Puche R. Indefinición en el diagnóstico radiológico de fracturas vertebrales y su impacto en la predicción del riesgo de ocurrencia. *Actual Osteol.* 2014;10 (3): 270-277.
- 17 Bow C, Cheung E, Cheung C, Xiao S, Loong C, Soong C, et al. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk. *Osteoporos Int.* 2012; 23 :879-885.
- 18 Cymet-Ramirez C, Cisneros-Dreinhofer F, Álvarez-Martínez M, Cruz-González I, De la Fuente JC, Figueroa-Zuno JC, et al. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Position of the Mexican -college of Orthopedics and Traumatology. *Acta Ortop Mex.* 2011; 25 (5):303-312.
- 19 Middleton E, Steel S. Routine versus targeted vertebral fracture assessment for the detection of vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008; 19 :1167-1173.
- 20 Sanfelix-Genovés J, Sanfelix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martinez M. Agreement between semi-automatic radiographic morphometry and Genant semi-quantitative method in the assessment of vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012; 23 :2199-2134.
- 21 Kim y, Demissie S, Genant H, Cheng X, Yu W, Salmelson J, et al. Identification of prevalent vertebral fractures using CT lateral scout views: a comparison of semi-automated quantitative vertebral morphometry and radiologist semi-quantitative grading. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 1007-1016.
- 22 Almedhed K, Forsblad H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. *Rheumatology.* 2010; 46: 1185-1190.
- 23 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 systemic review and meta-analysis. *Osteoporosis In.* 2016; DOI 10.1007/s00198-015-3449-7.
- 24 García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Riebeling C, Sandoval-Cruz M, Nava A, Etchegaray I, et al. Influence of prevalent vertebral fractures on the Quality of life of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *IMAJ.* June 2011; 13: 333-337.
- 25 Bultink I, Lems W, Kostense P, Dijkmans B, Voskuyl A. Prevalence of and Risk for Low Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 54 (7): 2044-2050.
- 26 Wustrack R, Seeman E, Bucci C, Burch S, Palermo L, Black D. Predictors of new and severe vertebral fractures: results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 53-58.

- 27 Almedhed K, Hetényi S, Ohlsson C, Carlsten H, Forsblad-D'Elia H. Prevalence and risk factor of vertebral compression fractures in female SLE patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2010; 12: R153.
- 28 Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Muñoz-Guarneros M, Escárcega R, Jiménez-Hernández M, et al. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 579-585.
- 29 Rosales-Aujang E, Muñoz-Enciso J, Arias-Ulloa R. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su relación con factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82: 223-228.
- 30 Jacobelli S, Campusano C. Osteoporosis en Enfermedades Reumáticas. *Rev Med Clin Condes*. 2012; 23 (4): 425-431.
- 31 Furukawa M, Kiyohara Ch, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, et al. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2013; 23: 765-773.
- 32 Canseco-Lima J, González-Amaro R, Abud-Mendoza C. Osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado bajo tratamiento con metotrexato a largo plazo. *Rev Mex Reumat*. 2002; 17 (2): 123-127.
- 33 Canseco-Lima J, Martínez-Wagner R, Dent-Alvarado H, Mercado-Delgado E, Alvarado-Contreras G, Ramírez-Diez J, et al. Osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado bajo tratamiento con Metotrexate a largo plazo. *Endocrinol Nutr*. 2000; 8 (2): 56-61.
- 34 Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. Jul 2010; 69 (7): 1269-1274.
- 35 Middleton E, Steel S. Routine versus targeted vertebral fracture assessment for the detection of vertebral fractures. *Osteoporos Int*. Aug 2008;19 (8): 1167-73.
- 36 Casas G, García A, Márquez E. (2004). Clasificación y frecuencia de las fracturas vertebrales múltiples y su correlación neurológica. *Act Ortopédica Mexicana*; 18 (6) :251-255
- 37 Casas G, García A, Márquez EA. Clasificación y frecuencia de las fracturas vertebrales múltiples y su correlación neurológica. *Act Ortop Mex*. 2004; 18 (6) :251-255.
- 38 Miranda E, Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Densitometría Ósea. *Rev med Clin Condes*. 2013; 24 (1): 169-173.
- 39 Muñoz S, Paolinelli P, Astudillo C. Estudios por imágenes en reumatismo. *Rev Med Clin Condes*. 2012; 23 (4): 377-383.
- 40 Biswas D, Dutta D, Maisnam I, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Occurrence of osteoporosis & factors determining bone mineral loss in Young adults with graves disease. *Indian J Med Res*. March 2015; 141:322-329.

- 41 Tang X, Qin L, kwok W, Zhu T, Kun E, Hung V, et al. Alterations of bone geometry, density, microarchitecture, and biomechanical properties in systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid: a case-control study using HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 1817-1826.
- 42 Stagi S, Cavalli L, Bertini F, Matucci M, Brandi L. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass and quality in children and young adults with juvenile onset systemic lupus erythematosus (JSLE): role of bone mass determinants analyzed by DXA, PQCT and QUS. *Lupus.* 2014; 23: 57-68.
- 43 Rhew E, Lee Ch, Eksarko P, Dyer A, Tily H, Spies S, et al. Homocysteine, Bone Mineral Density, and Fracture Risk Over 2 Years of Follow-up in Women with and without Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2008; 35 (2): 230-236.
- 44 Chong H, Chee S, Goh E, Chow S, Yeap S. Dietary calcium and bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (2): 182-185.
- 45 Tang X, Griffith J, Qin L, Hung VW, Kwok AW, Zhu TY, et al. SLE disease per se contributes to deterioration in bone mineral density, microstructure and bone strength. *Lupus.* 2013; 22: 1162-1168.
- 46 Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal; *J Rheumatol.* 1999; 26 (6):1280-4.
- 47 Lee C, Almagor O, Dunlop D, Manzi S, Spies S, Chanha A, et al. Disease damage and low bone mineral density: analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology.* 2006; 45: 53–60.
- 48 Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Gladman D. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: Factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus.* 2004;13 (6): 436-441.
- 49 Becker A, Fisher R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus.* 2001;10 (11): 809-14.
- 50 Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* Jan 2001; 28 (1): 102-8.
- 51 Jacobs J, Korswagen L, Schilder A, Van L, Dijkmans B, Lems W, et al. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 1827-1833.
- 52 Petri M, Bechtel B, Dennis G, Shah M, McLaughlin T, Kan H, et al. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Delphi panel. *Lupus.* 2014; 23 (10): 1006-1011.
- 53 Maricic M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Treatment options and guidelines. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3 (1): 25-29.

- 54 Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2014; 81 (6): 493-501.
- 55 Anselm M, Jia Q, Liu Y, Ai-cia A, Chun-man R. Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals. *Rheumatol Int*. 2013; 33: 299-307.
- 56 Regio P, Bonfá E, Takayama L, Pereira R. The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008; 17: 787-792.
- 57 Bhattoa H, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. Bone Mineral Density in Women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2002; 21 :135-141.
- 58 Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2001 Nov; 21(3):97-102
- 59 Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, Round JM, Jacobs HS, Snaith ML, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. Aug 1990; 49 (8): 624-626.
- 60 Puisto V, Heliövaara M, Impivaara O, Jalanko T, Kröger P, Knekt P, et al. Severity of vertebral fracture and risk of hip fracture: a nested case-control study. *Osteoporos Int*. 2013; 22: 63-68.
- 61 Li-Ann F, Yu-Hor B, Tang-Ching L, Pao-Hsui F. Recurrent fractures in an elderly patient with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2009; 12: 256-263.
- 62 Zhu TY, Griffith JF, Au S-K, Tang X, Kwok AW, Leung P, et al. Incidence of and risk factors for non-vertebral and vertebral fracture in female Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a five-year cohort study. *Lupus*. 2014; 23: 854-861.
- 63 American Association of Clinical Endocrinologists Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause (AACE). *Endocrine Practice* 2011. Goodman Neil F, FACE; Rhoda H Cobin, MACE; Ginzburg SB; Katz IA, FACE; Woode DE;17(Suppl 6):1-26
- 64 Ziqian Wang, Yanhong Wang, Rongrong Zhu, Xinping Tian, Dong Xu, Qian Wang, et al. Long-Term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in china. *Medicine*, May.2015, 94 (17): e794
- 65 Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2002; 41:1095-1100
- 66 Panopalis P, Yazdany J. Bone Health in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Jul;11(3):177-84
- 67 Bultink I, Lems W. Lupus and fractures, *Curr Opin Rheumatol*, 2016. 28(0):1-7

- 68 Briggs A-M, Greig A-M, Wark J-D. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporosis Int* 2007; 18:575-584
- 69 Hansen M, Halberg P, Kollerup G Pedersen B, Horslev K, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of disease activity and glucocorticoid treatment. *Scand J Rheumatol*. 1998; 27 (3): 197-206
- 70 Yi-Ning S, Xiu-Yuan F, Lan H, Ling-Xia Z, Zhu-Ming H, Xiao-Hong L. Prevalence and possible Risk factors of low bone mineral Density in Untreated female patients with systemic lupus erythematosus. *BioMEd Research International*. 2015; Article ID 510514: 2-7
- 71 Soong Y-K, Tsai K-S, Huang H-Y, Yang R-S, Chen J-F, Huang K-E. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate Therapy in Taiwan. *Osteoporos Int*, 2003. 24:511-521
- 72 Houssian F, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer J, Nagant C. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rherumatology* 1996; 35:244-247

14 ANEXOS

- ANEXO 1 Criterios de Clasificación de LES

Criterios revisados en 1997 del Colegio Americano de Reumatología para Lupus Eritematoso Generalizado.

1.Rash Malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre las eminencias malares, que no comprende los surcos naso genianos
2. discoide	Placas eritematosas, elevadas con escamas adherentes y taponamiento folicular, atrofia cicatrizal en lesiones antiguas
3. Foto sensibilidad	Eritema en piel como resultado de reacción inusual a la luz por historia del paciente u observaciones del Médico
4.Ulceras Orales	Ulceración oral nasofaríngea, indolora observada por el médico.
5.Artritis	Artritis no erosiva que compromete a 2 o más articulaciones periféricas caracterizadas por edema, tensión o derrame
6.Serositis	a) Pleuritis-historia de dolor pleurítico o frote auscultado por un médico o evidencia de derrame. b) Pericarditis-documentada por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
7.Alteración Renal	a) Proteinuria persistente mayor de 0.5g/24hs o mayor de 3 b) Cilindros celulares de glóbulos rojos, hemoglobina de tipo granular, tubular, o mixtos
8.Alteración Neurológica	a) Ataque, pérdida conocimiento, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o alteraciones electrolíticas. b) Psicosis, en ausencia de medicamentos o alteraciones metabólicas: uremia, cetoacidosis, o alteraciones electrolíticas.
9.Alteración Hematológica	a) Anemia hemolítica, con reticulocitosis. b) Leucopenia, menor de 4,000/mm ³ total en dos o más ocasiones c) Linfopenia, menor de 1,500/mm ³ en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia, menor de 100,000/mm ³ en ausencia de medicamentos
10.Alteración inmunológica	a) Presencia de anticuerpos anti-DNA nativo. b) Presencia de anticuerpo anti-Sm. c) Hallazgo positivo de anticuerpos anti-fosfolípidos basados en anticuerpos antinucleares
11.Anticuerpos antinucleares	1) Niveles elevados en suero de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM. 2) Test positivo para anticoagulante lúpico 3) Test en suero para sífilis falso positivo por 6 Meses y confirmado por pruebas de inmovilización de treponema o absorción de anticuerpos fluorescentes

Tomado de Clinical Science, 2012

Los criterios de clasificación de LES fueron descritos por el Colegio Americano de Reumatología en 1982, revisados en 1997, reportando sensibilidad y especificidad del 96%. Se requieren al menos cuatro de éstos criterios para hacer el diagnóstico de LES. En la nueva clasificación, la nefritis confirmada con biopsia compatible con lupus en presencia de anticuerpos antinucleares o anticuerpos anti DNA de doble cadena suficiente para el diagnóstico.

- **Anexo 2 Hoja de Consentimiento Informado**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Factores asociados a Fracturas Vertebrales incidentes en mujeres con Lupus Eritematoso sistémico		
Lugar y fecha:	Puebla Pue a _____ de _____ del 201_		
Número de registro:	R-2014-2012-54		
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar los factores asociados a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico HGR 36		
Procedimientos:	Encuesta estructurada, Revisión de expediente, Radiografía Lateral de columna dorso lumbar y toma de densitometría ósea		
Posibles riesgos y molestias:	Exposición baja a radiación		
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	En caso de detección de fracturas vertebrales u osteoporosis, referencia a servicio correspondiente y/o ajuste de tratamiento		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se entregará resultado por escrito y derivará al servicio de traumatología a quienes así lo requieran		
Participación o retiro:	La participación es voluntaria, podrá retirarse en el momento que decida ya sea por motivos, personales, laborales, y no completar la encuesta sin que haya ninguna repercusión en su atención médica		
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la privacidad y confidencialidad del estudio, según la ley General de Salud en Materia de la investigación para la Salud donde el desarrollo de la investigación para la salud debe atender a aspectos éticos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta a investigación.		
EN caso de material biológico	No autoriza que se tome la muestra.		
	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.		
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):			
Beneficios al término del estudio:	Orientar a los pacientes que no tengan adecuada calidad de vida y función familiar		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:	Dr. Mario García Carrasco Tel. 2223233498		
Colaboradores:	Dra. Ma. De la Luz León Vázquez Tel 2223082887 Dra. Claudia Mendoza Pinto Tel. 2223931954		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx			
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento		
Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma		
Clave: 2810-009-013			

• **Anexo 3 Entrevista Estructurada**

No. Caso: ____NSS_____ Teléfono(s): _____
 _____ Fecha de la entrevista: _____ Fecha de nacimiento:
 __/_____/____

Escolaridad: 1) Sabe leer y escribir 2) Primaria 3) Secundaria 4) Preparatoria
 5) Licenciatura 6) postgrado

PESO _____KG TALLA ____ M IMC _____

Historia familiar de fracturas: si () no ()

Fractura vertebral si () no () Edad:_____

Fractura de cadera si () no () Edad:_____

Fractura de muñeca si () no () Edad:_____

Otra fractura: _____

Fractura previa después de los 45 años de edad 1) Si 2) No 3) No sabe

Traumatismo espinal después de los 45 años 1) Si 2) No 3) No sabe

HISTORIA GINECOLOGÍCA Y REPRODUCTIVA FUR _____

Menopausia 1) Si 2) No 3) No sabe

Edad de la menopausia _____AÑOS

Histerectomía 1) Si 2) No 3) No sabe. A qué edad _____

Oforectomía 0) No 1) unilateral 2) bilateral 3) no sabe

Tabaquismo _si () no () Etilismo si () no () Ejercicio si () no ()

Diagnóstico previo de Hipotiroidismo 1) si 2) no

HISTORIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Edad de inicio de manifestaciones de LES _____

Edad de la paciente al diagnóstico lupus eritematoso sistémico _____

Duración de la enfermedad en meses _____

OSTEOPOROSIS

Edad de la paciente al diagnóstico de Osteoporosis: ____duración _____meses

LABORATORIO

Calcio _____mg Creatinina:_____ T3_____ T4_____ TSH_____

T4 libre _____ Ácido úrico: _____ vitamina D_____

MEDICAMENTOS

	si	no		si	no		si	no
Bifosfonato			Levotiroxina			Leflunomida		

Calcio			Cloroquina			Anticoagulante		
Calcitriol			Metotrexate			Dexametasona		
Azatioprina						Pulsos Metilprednisolona		
Antiepiléptico						Prednisona		
						Deflazacort		

Corticoesteroides Dosis acumulada en gr _____

SLEDAI PUNTAJE: _____

SLICC: _____

DENSITOMETRIA 0) NORMAL 1) OSTEOPENIA 2) OSTEOPOROSIS

CADERA _____ GR/CM2 T-SCORE _____ Z SCORE _____

L1-L4 _____ GR/CM2 T-SCORE _____ Z SCORE _____

LATERAL _____ GR/CM2 T-SCORE _____ Z CORE _____

- **Anexo 4 Mex Sledai**

Calificación	Descripción
Trastorno neurológico (8)	<p>Psicosis Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad; incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis</p> <p>Evento vascular cerebral Evento nuevo se excluye de aterosclerosis.</p> <p>Convulsiones De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas infecciosas o secundarias a drogas.</p> <p>Síndrome orgánico cerebral Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes, tales como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente,</p>

	<p>insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas</p> <p>Mononeuritis</p> <p>Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más nervios craneales o periféricos</p> <p>Mielitis</p> <p>Paraplejia de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres</p> <p>Excluyendo otras causas</p>
Trastorno renal	Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL
Vasculitis (6)	Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas, biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis
Hemolisis/trombocitopenia	Hemoglobina menor de 12gr/dl y con reticulocitos corregidos mayor 3%, plaquetas menos de 100,000, no debidas a drogas u otras causas.
Miositis (3)	Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK
Artritis (2)	Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular
Afección cutánea (2)	Eritema malar de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar, úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de úlceras orales o nasofaríngeas. Áreas difusas de alopecia o caída de cabello.
Serositis (2)	Pleuritis: historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico. Pericarditis: historia contundente o frote pericárdico audible. Peritonitis: dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales).
Fiebre y fatiga (1)	Más de 38 grados centígrados después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable
Leucopenia – linfopenia (1)	Leucocitos menores de 4000 x mm ³ no secundaria al uso de drogas. Linfocitos menores de 1200 x mm ³ no secundaria al uso de drogas.

La actividad de la enfermedad define el grado de afección lúpica en algún momento dado y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa a la vida del paciente; toma en cuenta parámetros clínicos y de laboratorio.

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity) es un índice global, evalúa 9 sistemas, la puntuación oscila de 0 sin actividad y máxima actividad 105. En 1992, se realizó una adaptación para población mexicana, (MEX SLEDAI), tiene una sensibilidad del 58%, especificidad del 93%, consta de 32 preguntas, valora manifestaciones específicas de la actividad de 9 sistemas en los últimos 10 días, ha demostrado sensibilidad al cambio. No utiliza la determinación del complemento y de los anticuerpos anti DNA. Clasifica en actividad leve o inactiva (0 a 4), actividad moderada (4 y 8), y actividad severa, grave o un brote (mayor a 8).

- **Anexo 5 Daño Crónico (SLICC)**

Item	Score
Ocular (ambos ojos, por evaluación clínica)	
Catarata ¹	1
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1
Neurosiquiátrico	
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1

¹ Catarata: Opacidad de la lente en cualquier ojo, permanente, ya sea primaria o bien secundaria al tratamiento esteroideo, documentada por oftalmoscopio.

² Cambios en la retina: Documentados por examen oftalmoscopio, puede ser un defecto en la visión o ceguera legal. Atrofia óptica: Documentada por examen oftalmoscópico.

³ Afectación cognitiva: Déficit de memoria, documentada por examen clínico o por test neurocognitivos aceptados.

⁴ Psicosis mayor: Habilidad alterada para un normal equilibrio debido a razones psiquiátricas. Severa alteración en la percepción de la realidad, caracterizada por los siguientes hechos: ilusiones, alucinaciones (auditivas o visuales), incoherencias, marcada pérdida en la asociación, contenido pobre en el pensamiento, pensamiento ilógico, raro, desorganizado o comportamiento catatónico.

⁵ Convulsiones: Descarga eléctrica paroxística ocurrida en el cerebro y que produce alteraciones físicas características que incluyen movimientos tónicos y clónicos o ciertas alteraciones en el comportamiento. Sólo las convulsiones que requieran tratamiento durante 6 meses serán tomadas como daño.

⁶ ACV: Accidente cerebrovascular que produce clínica focal como paresia, debilidad, etc.

⁷ Neuropatía: Daño o afectación de un nervio craneal o periférico, excluyendo el nervio óptico, que produzca afectación motora o sensitiva.

Item	Score
Mielitis transversa ⁸	1
Renal	
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante)	3
Pulmonar	
Hipertensión pulmonar (aumento del ventrículo derecho o refuerzo del P2)	1
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1
Pulmón encogido (Rx)	1
Fibrosis pleural (Rx)	1
Infarto pulmonar (Rx)	1
Resección por causa distinta de neoplasia	1
Cardiovascular	
Angina o bypass coronarios	1
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
Sistema vascular periférico	
Claudicación durante 6 meses	1
Ulceración con pérdida de partes blandas	1
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo, pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o estasis venoso)	1
Gastrointestinal	
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)
Insuficiencia mesentérica	1
Peritonitis crónica	1
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1
Atrofia muscular o debilidad	1

⁸ Mielitis transversa: Debilidad o pérdida de la sensibilidad de las extremidades inferiores con pérdida del control del esfínter urinario o anal

Item	Score
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)
Cutáneo	
Alopecia crónica cicatricial	1
Cicatrices extensas	1
Ulceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1
Fallo gonadal prematuro	1
Diabetes (indistintamente del tratamiento)	1
Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1	1(2)
Total	

El daño crónico de la enfermedad es todo cambio irreversible no relacionado con inflamación activa, en 1992 los miembros del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) y en 1996 en conjunto con la American College of Rheumatology (ACR) desarrollaron el SLICC/ACR Damage Index, evaluó su validez de contenido y aparente. Consta de 41 ítems (12 dimensiones), distribuidos en 9 órganos o sistemas, cada ítem se puntúa considerando si hay presencia o ausencia, por lo menos 6 meses previos a la evaluación, el rango oscila de 0 (ausencia de daño orgánico) hasta 46 (daño orgánico severo, a partir de un puntaje de 1 se considera daño orgánico. A mayor puntaje el pronóstico es más desfavorable, además de ser un predictor de mortalidad.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2102
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM 36, PUEBLA

FECHA **14/11/2014**

DR. MARIO GARCÍA CARRASCO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES ASOCIADOS A FRACTURAS VERTEBRALES INCIDENTES EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2102-54

ATENTAMENTE


DR. (A). GLORIA RAMOS ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2102

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ANEXO 7

Dra. María De La Luz León Vázquez
M.C. Ma. Margarita Muñoz Guarneros

PRESENTES:

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- **Dra. María De La Luz León Vázquez**
- **M.C. Ma. Margarita Muñoz Guarneros**
- **D.C. Mario García Carrasco**
- **M.C. Claudia Mendoza Pinto**

Titulado:

”Factores asociados a fracturas vertebrales incidentes en mujeres con lupus eritematoso sistémico”

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 13 de Mayo del 2015.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 6

Número de Registro: 350

ATENTAMENTE
“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”
H. Puebla de Z., a 13 de Mayo del 2015.


DR. JAIME MENESES GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN





Dirección _____ de
Prestaciones Médicas



Unidad de Educación, Investigación: y Políticas de

Salud
Coordinación de Investigación en Salud

"2015, Año del **Generalísimo** José Maria Morelos y

CARTA COMPROMISO

Dr. Fabio Abdel Salamanca
Gómez Coordinador de
Investigación en Salud
Presente

Protocolo: FACTORES ASOCIADOS A FRACTURAS VERTEBRALES INCIDENTES EN
MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Número de Registro: R-2014-2102-54

Número en el Fondo: FIS/1MSS/PROT/MD15/1500

Por este conducto me comprometo a:

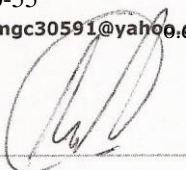
- Conducir el protocolo de investigación de manera responsable.
- Respetar las disposiciones institucionales y nacionales en materia de investigación en salud.
- Ejercer los recursos económicos asignados para el desarrollo del protocolo de investigación de acuerdo a la propuesta original y al desglose presupuestal autorizado, con apego a las disposiciones institucionales y nacionales correspondientes.
- Entregar a la Coordinación de Investigación en Salud los informes técnicos y financieros semestrales y extraordinarios del protocolo de investigación hasta su terminación, así como notificar oportunamente sobre las enmiendas autorizadas al protocolo y a la aplicación del presupuesto.
- Entregar a la Coordinación de Investigación en Salud, con cada informe ordinario o extraordinario y cuando se me solicite para su revisión, el sustento documental del desarrollo, la modificación, los avances, la terminación, los productos o la cancelación de la propuesta autorizada.

Atentamente

Dr.(a): Mario García Carrasco

Adscripción: CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA ORIEN

Teléfono: (22)22-48-30-55
Correo Electrónico: mgc30591@yahoo.com



10-11-2015

Firma

Fecha

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/carta_comp?idSolicitud—2015-2-36

10/11/2015