



## Artículo original

# Osteoporosis en pacientes con lupus eritematoso generalizado bajo tratamiento con metotrexato a largo plazo

Jesús Canseco-Lima,\* Rogelio Martínez-Wagner,\* Harol Dent-Alvarado,\* Eva Mercado-Delgado,\*  
Gerardo Alvarado-Contreras,\* Javier Ramírez-Díez,\* Roberto González-Amaro,\* Carlos Abud-Mendoza\*

\* Departamento de Medicina del Hospital Central "Ignacio Morones Prieto" y Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP México.

Correspondencia:  
J Canseco-Lima  
Sociedad Mexicana de Endocrinología.  
Vasco de Quiroga 15. Col. Sección XVI Edificio de Unidad Administrativa-PB. Tlalpan 14000.  
Tel. 56-55-17-68

Fecha de recepción: Mayo-2000  
Fecha de aceptación: Junio-2000

## Resumen

Los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) frecuentemente deben recibir esteroides para el control de su padecimiento y requieren de la adición de inmunomoduladores como el metotrexato (Mtx) tanto para el control de sus manifestaciones como para poder disminuir las dosis de esteroides y evitar los efectos colaterales de éstos. Estos medicamentos predisponen a osteoporosis (OP). Realizamos este estudio prospectivo transversal para analizar la presencia de OP en pacientes con LEG tratados con prednisona (Pdn), Mtx, calcio y vitamina D y su potencial asociación con el índice de actividad (Mex-SLEDAI), dosis y tiempo de consumo de Pdn y Mtx. Nuestro objetivo fue el evaluar la potencial asociación de OP en pacientes con LEG bajo tratamiento con Pdn y Mtx a largo plazo, que recibían además calcio y vitamina D como profilaxis para OP. Estudiamos 26 pacientes con LEG a los cuales se les administró Mtx a dosis bajas semanales y por vía oral, desde el momento del diagnóstico. Se incluyeron aquellos pacientes que recibieron Mtx por lo menos durante 1 año a dosis de 7.5 a 25 mg semanales. Los pacientes se evaluaron periódicamente con datos clínicos y de laboratorio y con densitometría radiocubital (DXA-DTX-200). Definimos OP cuando tuvieron  $-2.5$  DE por debajo de lo normal y como osteopenia, cuando los niveles de densidad ósea estuvieron entre este límite y lo normal (entre  $-2.5$  y  $-1$  DE) de acuerdo a la OMS. Todos los pacientes recibían calcio y vitamina D.

La mayoría de los pacientes eran del género femenino (24/26) y 4 estaban en etapa posmenopáusica pero no recibían terapia de reemplazo hormonal. Del grupo total, 23% tuvieron osteopenia y 15% OP; el 62% de los enfermos tuvieron densitometría normal. La edad de aquellos con OP fue mayor ( $41 \pm 17$  años) que la de los pacientes con osteopenia ( $36 \pm 12$ ) y de aquellos que tuvieron densidad ósea mineral normal ( $27 \pm 9$ ), al igual que el tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica que fue de 8, 6 y 4 años, respectivamente. El tiempo de administración de Pdn no fue diferente entre los pacientes que tuvieron densidad mineral ósea normal o aquellos que cursaron con osteopenia (4 años), pero fue mayor en los pacientes que tuvieron OP (8 años), esta misma tendencia se observó en el tiempo de consumo de Mtx ( $3.8$  vs  $5.75$  años) y en las dosis acumulativas de Mtx ( $3$  vs  $4$  g). Los pacientes con LEG con densidad mineral ósea normal tuvieron dosis acumulativa de Pdn de  $31.4 \pm 51.5$  que fue mayor que los que tuvieron osteopenia ( $12.5 \pm 6$ ) pero menor que aquellos con OP ( $78 \pm 118$ ). Los pacientes con LEG bajo tratamiento con esteroides, tienen mayor proclividad para el desarrollo de OP. Este problema óseo metabólico no se evita con la administración conjunta de calcio y vitamina D. La adición de Mtx, puede incrementar el riesgo de OP, a pesar de disminuir tanto la actividad de la enfermedad, como las dosis de los esteroides.

**Palabras clave:** Osteoporosis, lupus eritematoso, metotrexato.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(2)(Abril-Junio.56-61).

## Abstract

**Background:** Patients with Systemic lupus erythematosus (SLE) frequently have to receive steroids for the control of their disease; also, they require immunomodulators such as Mtx to control SLE's

manifestations as well as to decrease the dose of steroids in order to avoid their side effects. These drugs predispose to OP. We developed this prospective and transversal study to assess the presence of OP in patients with SLE treated with prednisone (Pdn), Mtx, calcium and Vitamin D, and its potential association with the activity index (Mex-SLEDAI), dose and time taking Pdn and Mtx. We evaluate the potential association of OP in patients with SLE under long term Pdn and Mtx treatment. **Methods:** We studied 26 patients with SLE who upon diagnosis began to receive small oral doses of Mtx weekly. The patients included were those who had been taking Mtx for at least 1 year under doses of 7.5 to 25 mg weekly. All of them were evaluated with clinical data, laboratory and radiocubital densitometry (DXA-DTX-200). We diagnosed OP in our patients when they had a standard deviation of -2.5 out of the normal values (from -2.5 to -1 standard deviations) given by the WHO. All of the patients received calcium and Vitamin D.

**Results:** The majority of the group were female (24/26) and 4 of the 24 were in the postmenopause category but did not receive any hormonal replacement therapy. From the group 23% had osteopenia and 15% OP, while 62% had a normal bone densitometry. OP was found more frequently than osteopenia and normal bone densitometry in older patients ( $41 \pm 17$  yrs) and with 8 yrs evolution of SLE, whereas osteopenia occurred more frequently in the  $36 \pm 12$  yrs range at 6 yrs of evolution of the disease with normal bone densitometry following in the  $27 \pm 9$  yrs range with 4 yrs of disease evolution. The Pdn administration time did not show any difference between the patients with a normal bone densitometry or those with osteopenia (4 yrs), but it was higher in those patients with OP (8 yrs). This same tendency was seen in the Mtx administration time (3.8 vs 5.75 yrs) and in the cumulative doses of Mtx (3 vs 4 g). The patients with SLE who had a normal bone densitometry has cumulative doses of Pdn of  $31.4 \pm 51.5$  mg which were higher than those with osteopenia ( $12.5 \pm 6$  mg) but smaller than those with OP ( $78 \pm 118$ ). **Conclusions:** Patients with SLE under steroid medication have more proclivity to develop OP. This osteo-metabolic problem cannot be avoided by the co-administration of calcium and vitamin D. The addition of Mtx may increase the risk of OP; however, it decreases SLE activity as well as the steroid dose needed.

**Key words:** Osteoporosis, systemic lupus eritematosus, metotrexato.  
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(2)(Abril-Junio.56-61).

El lupus eritematoso generalizado (LEG) predispone a osteoporosis (OP) debido a su asociación con pérdida de hueso trabecular.<sup>1</sup> Así mismo los pacientes con LEG reciben medicamentos que predisponen a OP. La patogénesis de OP inducida por corticoesteroides (CE) es causada por anomalías en la secreción gonadal hormonal, en la absorción y excreción de calcio, así como por el efecto directo de los CE sobre el hueso.<sup>2,4</sup> Los CE disminuyen la secreción de gonadotropinas por la glándula pituitaria y suprimen la producción de andrógenos; también los CE incrementan la actividad de los osteoclastos, disminuyen la actividad de los osteoblastos, además de incrementar la sensibilidad a la hormona paratiroidea (PTH), disminuir la absorción de calcio a nivel intestinal y de inhibir la síntesis de calcitriol.<sup>5</sup> Al igual que lo que se ha descrito asociado a LEG, la pérdida de hueso por CE, es principalmente trabecular y está relacionada con la dosis y tiempo de administración de estos medicamentos. La pérdida ósea también puede ser secundaria al hiperparatiroidismo por CE, el que puede potencialmente evitarse al emplear conjuntamente vitamina D y calcio.<sup>3,6</sup> Recientemente Weinstein y cols. informaron que uno de los mecanismos más importantes del porqué los CE median osteoporosis es el de la apoptosis de osteoblastos.<sup>7</sup>

El metotrexato (Mtx) se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, vasculitis, uveitis, y otros padecimientos, en los que ha demostrado ser efectivo, bien tolerado y asociado a pocos efectos colaterales.<sup>8,9</sup> Si embargo, este medicamento disminuye la formación ósea y en particular, puede disminuir el hueso trabecular;<sup>1,10</sup> la administración de este medicamento condiciona disminución de la actividad osteoblástica y aumento de la función osteoclástica.<sup>11,12</sup>

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudiamos a 26 pacientes consecutivos con LEG que acudían a la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Central "Ignacio Morones Prieto". El diagnóstico de LEG fue hecho por un reumatólogo experimentado y todos los pacientes reunían 4 ó más de los criterios del Colegio Americano de Reumatología.<sup>13</sup> Realizamos este estudio prospectivo transversal para analizar la asociación de OP en pacientes con LEG tratados con prednisona (Pdn) y Mtx a largo plazo. Los pacientes iniciaron con 7.5 mg a la semana de Mtx, dosis que se incrementó de acuerdo a tolerancia y a las manifestaciones del padecimiento hasta 25 mg/semana. To-

dos los enfermos recibieron además desde el inicio de todo tratamiento, suplementos de calcio y vitamina D. Evaluamos la potencial asociación con el índice de actividad de la enfermedad (Mex-SLEDAI),<sup>14</sup> dosis y tiempo de administración Pdn y Mtx.

La evaluación de la enfermedad varió de 1 a 14 años. La mayoría<sup>24</sup> de los pacientes eran del género femenino y de éstos, 4 estaban en etapa posmenopáusica sin terapia de reemplazo hormonal; 2 pacientes eran del género masculino. Cada uno de ellos se evaluó con datos clínicos, datos de laboratorio y con densitometría radiocubital (DXA-DTX-200). Definimos osteopenia cuando el valor de la densitometría ósea estuvo por debajo de los valores normales entre -1 y -2.5 desviaciones estándares (DE) y OP cuando tuvieron -2.5 DE por debajo de lo normal de acuerdo a la OMS.

Todos los pacientes recibían o habían recibido Pdn a dosis variable y Mtx de 7.5 semanalmente y de acuerdo a la expresión clínica de la enfermedad y a la tolerancia al medicamento, se incrementaron hasta 25 mg/semana vía oral. El grupo total de pacientes también recibía ácido fólico 5 a 15 mg/semana, vitamina D .5 a .75 mg/d y calcio 1 a 1.5 g/d; la mayoría además, estaban bajo trata-

miento con dosis bajas de aspirina y aquellos con daño renal, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a dosis variables.

## RESULTADOS

La edad del grupo en promedio fue de 31 años (límites de 11 a 53), el tiempo de evolución del padecimiento 5.38 años (con límites de 2 a 14), el tiempo de administración de Mtx 4.11 años (límites de 1 a 4) y con dosis total de 3.39 g (límites de 3 a 12.4). La administración de Pdn fue de 4.76 años (límites de 1 a 14) y la dosis total de 34.4 g (límites de 2.5 a 164 g).

Del grupo total, 23% de los pacientes desarrollaron osteopenia, 15% desarrollaron OP y el 62% de los enfermos tuvieron densitometría normal (Figura 1).

Observamos que la OP fue más prevalente en los pacientes con LEG de mayor edad y con mayor tiempo de evolución del padecimiento. De igual manera aquellos pacientes que tuvieron OP, en general habían recibido mayor dosis acumulativa tanto de esteroides como de Mtx y el tiempo de administración de ambos medicamentos también fue mayor que en los pacientes con LEG que tuvieron densidad ósea normal. Si bien, estos valores no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa, la tendencia de estas asociaciones es evidente, excepto lo observado en los pacientes con LEG que tuvieron densidad ósea mineral normal, que recibieron mayor dosis acumulada de Pdn al compararlos con aquellos con osteopenia ( $31.4 \pm 51.5$  vs  $12.5 \pm 6.3$  g), pero los pacientes con OP tuvieron mayor dosis acumulada de Pdn ( $78 \pm 118.5$ ), tal como se observa en el cuadro 1.

Los 2 pacientes del género masculino tuvieron valores normales de densidad ósea mineral por densitometría. Del grupo de pacientes que desarrollaron osteopenia, 2 eran posmenopáusicas, mientras que del grupo de pacientes con OP, 2 pacientes eran posmenopáusicas. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento estrecho desde su diagnóstico hasta la fecha del estudio.

La relación entre la presencia de OP y el tiempo de recibir tratamiento con Mtx y con Pdn se ve en la figura 2.

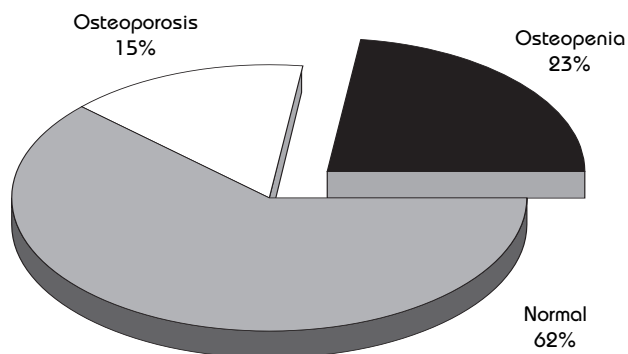
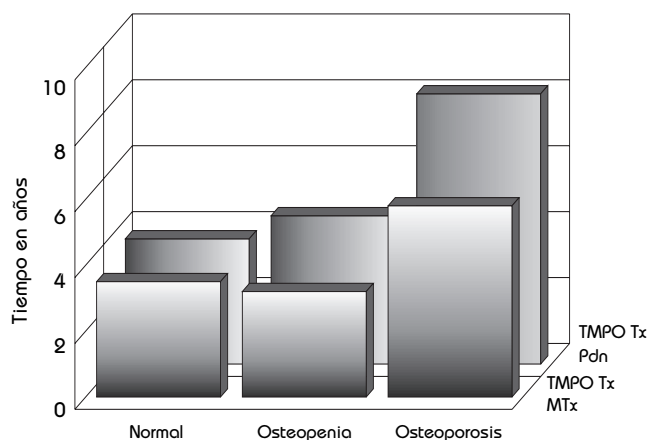


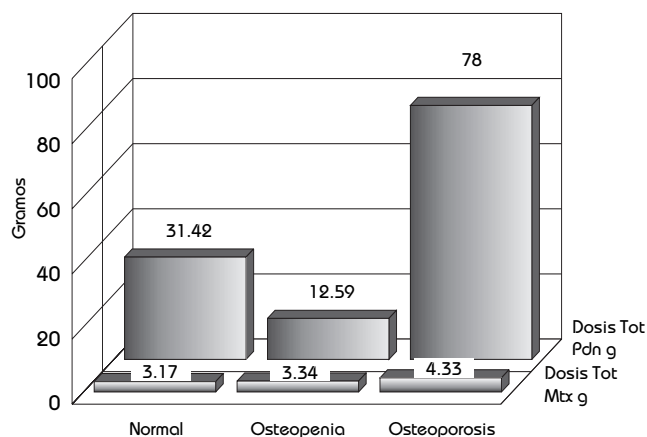
Figura 1. Densidad ósea.

Cuadro 1.

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	p
TMPO EVCN LEG	4.18 ± 3.33	6.33 ± 4.58	8.75 ± 4.11	< 0.7
Edad	27.31 ± 9.13	36.33 ± 12.27	41 ± 16.79	< 0.7
TMPO Tx Mtx	3.81 ± 3.1	3.83 ± 1.47	5.75 ± 5.5	< 0.9
TMPO Tx Pdn	4 ± 3.27	4.5 ± 2.25	8 ± 4.96	< 0.8
Dosis TOT Mtx g	3.17 ± 3.36	3.34 ± 1.54	4.33 ± 3.03	< 0.9
Dosis TOT Pdn g	31.42 ± 51.55	12.59 ± 6.31	78 ± 118.55	< 0.9
MEX-SLEDAI	7.62 ± 3.38	7 ± 5.44	7 ± 3.46	< 0.7



**Figura 2.** Relación OP con Mtx y Pdn.



**Figura 3.** Op y dosis total Mtx y Pdn.

Claramente vemos una tendencia a incrementar la presencia de OP en pacientes que han recibido Pdn por más tiempo.

Así mismo encontramos una relación parecida en la presencia de OP y la dosis total de Mtx y Pdn en la figura 3.

En nuestro grupo de pacientes no encontramos diferencias entre el índice de actividad del LEG y la densidad mineral ósea.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Particularmente los CÉ se asocian a OP por diversos mecanismos tales como supresión hormonal, catabolismo óseo, disminución de la absorción intestinal de calcio, hiperparatiroidismo secundario y disminución de actividad de factores de crecimiento óseo.<sup>15,16</sup> Además los CÉ condicionan apoptosis de células óseas.<sup>7</sup> Estas alteraciones están directamente relacionadas a la dosis y tiempo

de exposición a los CÉ. En nuestro estudio resultó evidente la asociación entre la dosis total acumulativa del empleo de estos medicamentos con el desarrollo de OP. Observamos también que hubo una fuerte asociación entre aquellos pacientes con LEG que desarrollaron OP y el tiempo de consumo de los CÉ.

El Mtx es una excelente modalidad y alternativa terapéutica para diversas enfermedades autoinmunes, particularmente reumatológicas y aunque es en general bien tolerado y su uso está universalmente aceptado y difundido, puede asociarse a efectos colaterales múltiples, más frecuentemente gastrointestinales, estomatitis aftosa, elevación de enzimas hepáticas y rara vez a hemocitopenia, neumonitis intersticial y excepcionalmente condiciona hepatotoxicidad grave.<sup>17-20</sup> Hay evidencias que este medicamento disminuye la formación ósea y en particular, puede disminuir el hueso trabecular, lo que puede potenciar esta anomalía metabólica ósea asociada de por sí al LEG y sobre todo en los pacientes que reciben CÉ; la administración del Mtx, condiciona disminución de la actividad osteoblástica y aumento de la función osteoclástica.<sup>21</sup> Algunos estudios han demostrado lo que se conoce como osteopatía por Mtx la que puede observarse consecutiva a tratamiento con este medicamento a largo plazo y a dosis elevadas, particularmente en pacientes con leucemia.<sup>22</sup> De manera interesante, nuestro grupo de pacientes que recibieron Mtx, lo hicieron con la finalidad de poder disminuir la dosis de CÉ por un lado, así como de abatir la actividad del padecimiento, por el otro. Esto último se alcanzó (datos no mostrados), sin embargo observamos una relación o asociación estrecha entre el tiempo de administración y dosis acumulada de este medicamento y la presencia de OP.

También en el LEG se observa frecuentemente OP consecutiva a la conjunción de diversos mecanismos como la menor exposición a la luz solar, ya que a estos pacientes se les recomienda que eviten ésta ante la posibilidad de exacerbación de la enfermedad a través de las alteraciones inmunológicas asociadas a la luz ultravioleta; la artropatía, miopatía, el dolor y la fatiga, pueden contribuir a la pobre movilidad que dificulta el que los pacientes realicen adecuada actividad física, la que es indispensable para mantener una adecuada densidad ósea mineral; algunos de los pacientes con LEG cursan con hiperprolactinemia que puede asociarse a niveles bajos de hormonas gonadales; en este mismo sentido, reconocemos las alteraciones menstruales y gonadales que se asocian al LEG y al tratamiento, el que puede conllevar a insuficiencia ovárica; los mediadores proinflamatorios como diversas citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, etc.), pueden alterar el adecuado metabolismo óseo, además algu-

nas citocinas dependientes de linfocitos B pueden condicionar resorción ósea. También en la etapa terminal de la nefropatía hay alteración en la formación de calcitriol con hiperparatiroidismo secundario y mayor resorción ósea y osteoporosis.<sup>23-27</sup>

El empleo conjunto de estos tratamientos en el LEG, es decir la asociación de esteroides aunado al Mtx, puede incrementar el riesgo de OP, sin embargo, la asociación de estos medicamentos disminuye la dosis de esteroides y la actividad de la enfermedad, hechos que hemos informado previamente (Abud-Mendoza y cols.);<sup>28,29</sup> lo anterior, pudiera relacionarse a un menor riesgo de OP. El adicionar a estas modalidades terapéuticas calcio y vitamina D desde el inicio del diagnóstico y tratamiento de cada paciente, pudiera modificar o disminuir el riesgo para desarrollo de OP.

Aunque las diferencias que observamos en nuestros pacientes no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa, resultó evidente en nuestro grupo de pacientes con LEG la asociación de menor densidad ósea mineral y osteoporosis con mayor edad de los pacientes, con el mayor tiempo de evolución del padecimiento, con el tiempo y la dosis acumulativa de Pdn y Mtx, por lo que podemos aseverar que en nuestro estudio:

1. Hay una fuerte asociación entre la edad del paciente y OP, es decir a mayor edad del paciente, mayor prevalencia de OP.
2. Los pacientes con mayor tiempo de exposición a tratamiento con Mtx y Pdn presentaron menor densidad ósea mineral y mayor frecuencia de OP.
3. Los pacientes que presentaron OP tuvieron dosis acumulativas mayores, tanto de Pdn como de Mtx, que aquellos con densidad mineral ósea normal.
4. Para algunos pacientes con LEG, no parece ser suficiente la administración de calcio y vitamina D como profilaxis para el desarrollo de OP.
5. Es probable que algunos de los pacientes con LEG requieran de la administración conjunta de otros antirresortivos óseos para prevenir la presentación de OP o para disminuir el riesgo de desarrollar esta enfermedad ósea metabólica.<sup>30,31</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Int* 1999; 18: 137-40.
2. Ramos-Remus C, Sibley J, Russell AS. Steroids in rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited. *J Rheumatol* 1992; 19: 667.
3. Hahn TJ, Haistead LR, Teitelbaum SL et al. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979; 64: 655.
4. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112:352.
5. Mazanec DJ, Grisanti JM. Drug-induced osteoporosis. *Cleveland Clin J Med* 1989; 56: 297-303.
6. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791.
7. Weinstein RS, Jika RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
8. Kipen Y, Littlejohn GO, Morand EF. Methotrexate use in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 385-9.
9. Gansauge S, Breitbart A, Rinaldi N, Schwarz-Eywill M. Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus (exclusion of renal and central nervous system disease). *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 382-5.
10. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 582-5.
11. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baaron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. *J Bone Joint Surg* 1984; 66: 602-7.
12. May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE. The effect of low dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-6.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries J et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
14. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-8.
15. Glucocorticoid induced osteoporosis. In osteoporosis: R Marcus, D Feldman, and J Kelsey editors. Academic press. San Diego, CA: 801-20.
16. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Op Rheumatol* 2000; 12: 171-177.
17. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23(4): 883-915.
18. Iqbal MP. Accumulation of methotrexate in human tissues following high-dose methotrexate therapy. *JPMJ Pak Med Assoc* 1998; 48(11): 341-3.
19. Weinblatt ME. *Methotrexate, in Textbook of Rheumatology*, by Kelley, Harris, Ruddy and Sledge, eds., fifth ed., 1997: 771-86.
20. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1999; 134(1): 47-52.

21. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1489-94.
22. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate Osteopathy. *Skeletal Radiol* 1984; 11: 13-6.
23. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced-osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 629-50.
24. Manalagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-11.
25. Segal LG, Lane NE. Osteoporosis and systemic lupus erythematosus. Etiology and treatment strategies. *Ann Intern Med* 1996; 147: 281-9.
26. Seitz M, Hunstein W. Enhanced prostanoid release from monocytes of patients with rheumatoid arthritis and active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 438-45.
27. Tanaka Y, Watanabe K, Suzuki M et al. Spontaneous production of bone-resorbing lymphokines by B-cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1989; 9: 415-20.
28. Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean et al. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 731-3.
29. Abud-Mendoza C, Cuevas E, Gonzalez-Amaro R. Long-term methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus with renal involvement. *Arthritis Rheum* 1998 (suppl); 41: 463.
30. Saag K, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G et al. Alendronate for the prevention and treatment glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
31. Cunnane G, Lane EN. Steroid-induced osteoporosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 311-29.