

11244



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

10
zey

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES
SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACION CRÓNICA DE
CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA EN PACIENTES
CON NEFROPATIA LÚPICA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MINERVA RODRIGUEZ FALCON



MEXICO, D. F.

MARZO, 1995



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

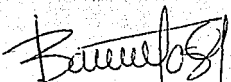
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTOR.

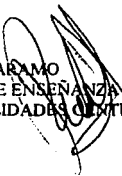
JUAN MANUEL MIRANDA LIMON
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

ASESOR.



DRA. RAQUEL BANUELOS ALVAREZ
MEDICO ADSCITO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
LA RAZA



Ho. Tar. de Especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DEDICATORIAS

A Dios :

Por permitir mi estancia en éste planeta

A mis padres:

Por el respaldo inagotable que me brindan
por ése amor desinteresado y sin medida
que orientan mi vida.

A mis hermanos:

Porque con nobleza y enorme cariño
me apoyan siempre.

VIVIR ES TENER ALGO QUE HACER
VIVIR ES UNA META
UNA OBJETIVO, UNA TAREA
UNA OBRA EN LA CUAL DEDICAR EL TIEMPO,
LA ENERGIA,
Y DEDICAR LA VIDA.

FIDEL CASTRO

DEDICATORIAS

A mis tíos Olivia y Arcadio
A mis primos Olivia G. y Francisco:

Porque han contribuido en un éxito más de mi vida.

Dr. Ricardo Anzures:

Con profundo agradecimiento.

Dr. Juan Manuel Miranda:

Por su asesoría, comprensión, su gran calidad humana
De todo corazón.

Dr. Mauricio Ibañez del Campo:

Quien siempre tiene la palabra precisa de aliento
en momentos difíciles, mi apoyo que no me permite
caer.

Dr. Roberto Licona:

Por compartir éste reto y triunfo, bellos momentos
alegrías, las mejores épocas de mi vida.

A Francisco Xavier:

La ausencia nos ha unido más, siempre estarás conmigo

PROFESORES, COMPAÑEROS, AMIGOS

POR LOS MOMENTOS VIVIDOS

POR EL APOYO SINCERO QUE ME

BRINDAN Y QUE VALORO TANTO

CUANDO NO TIENE UN OBJETIVO

CLARO MI CAMINO.

INDICE

	PAGINA
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
OBJETIVO	6
HIPOTESIS ESPECIFICACION DE VARIABLES	
MATERIAL Y METODOS	7
UNIVERSO DE TRABAJO PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA	
CRITERIOS DE INCLUSION	8
CRITERIOS DE EXCLUSION CRITERIOS DE NO INCLUSION	
METODO ESTADISTICO	9
ESPECIFICACION DE VARIABLES DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	
SISTEMA DE CAPTACION DE INFORMACION	10
VALORES HORMONALES	11
RESULTADOS	12
TABLAS	16
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFIA	33
AMBITO GEOGRAFICO DONDE SE DESARROLLA LA INVESTIGACION FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARON	34

RECURSOS MATERIALES QUE SE UTILIZARON	35
CONSIDERACIONES ETICAS	
CONSIDERACIONES DE LAS NORMAS INSTRUCTIVAS	
INSTITUCIONALES EN MATERIA DE INVESTIGACION	
DIFUSION DE LOS RESULTADOS	

INVESTIGADOR.

MINERVA RODRIGUEZ FALCON

TITULO.

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES SECUNDARIAS A LA
ADMINISTRACION CRONICA-DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA EN
PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA.**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La terapia inmunosupresora en padecimientos mediados inmunológicamente, se requiere en enfermedad activa con afección a órgano mayor que no ha respondido a regimenes de drogas convencionales, y por lo tanto, el clínico tiene que enfrentarse a múltiples efectos adversos de éstas drogas. (1,3,4,5)

La terapia inmunosupresora por periodos prolongados puede resultar en una remisión total ó parcial de la enfermedad mas el riesgo de éste tratamiento puede ser una gran desventaja para el paciente (1,3,17,18) . Los protocolos convencionales emplean dosis bajas y continuas de inmunosupresores que producen una remisión lenta del padecimiento o una remisión parcial.(1,4)

La ciclofosfamida (CFM) , pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas, cuyos estudios datan de 1942, y que en el año de 1963, con el advenimiento de la era moderna en la quimioterapia del cáncer, se advierten sus primeras aplicaciones clinicas.(2,8,12)

En la actualidad, el descubrimiento de múltiples aspectos de la fisiopatología de las enfermedades reumatológicas que implican fenomenos autoinmunes, han establecido la trayectoria terapeutica de la ciclofosfamida considerando como efectos inmunosupresores básicos : (1,5,6,7,8,)

- a) linfopenia con afección a ambas series: T Y B con una preferencia inicial para la depleción de los linfocitos B (2,6)
- b) supresión significativa *in vitro* de la blastogénesis linfocitica en respuesta a un estímulo antigénico específico, con solo una moderada supresión de la respuesta al estímulo nitrogenico (2,3,6)
- c) supresión de la respuesta de anticuerpos e hipersensibilidad cutánea (2,6,9)
- d) reducción de los niveles séricos de inmunoglobulinas (2,6,9)

Sin embargo, a pesar de su gran valor como agente inmunosupresor, se han establecido múltiples efectos tóxicos de este agente como:

- 1) supresión medular con predominio de la neutropenia (1,2,9)
- 2) alopecia (1,5)
- 3) Intolerancia gástrica (5)
- 4) cistitis hemorrágica (5)
- 5) hipogammaglobulinemia (1,5)
- 6) fibrosis intersticial pulmonar (1,5)
- 7) oncogénesis (5,6)
- 8) alteraciones de la función ovárica y testicular (8,10,12)

En el pulso de ciclofosfamida existe una dosis acumulativa baja de la droga y la exposición del organismo al riesgo de efectos secundarios en un periodo corto. (3)

También inducción de mutación celular por la administración continua a dosis bajas de CFM. (5)

Estudios recientes del uso de la quimioterapia coadyuvante postoperatoria para la prevención de la recurrencia del cáncer de mama sugieren que la amenorrea ó alteraciones menstruales están relacionadas directamente con la edad de la paciente, duración de la quimioterapia (12,14) y la dosis total administrada. (3,12)

Koyaman y cols. reportan desarrollo de amenorrea en 17 de 18 pacientes tratadas con CFM por 3 a 14 meses postoperatorios (12), presentando ausencia de menstruación después de una dosis total de 5.2 gr a todas las pacientes mayores de 40 años. (12,13)

También desarrollaron amenorrea 4 de 5 mujeres menores de 40 años después de una dosis de 9.3 gr. Posteriormente 2 de éstas pacientes presentaron periodo menstrual después de 6 meses suspendida la terapia. (10,15)

Las drogas inmunosupresoras se están utilizando en forma importante en el tratamiento de pacientes con nefropatía lúpica. (4)

La eficacia de éste tratamiento ha sido demostrado en múltiples estudios clínicos, basados en los resultados de estudios de lupus murino. (4,7)

Tanto en estudios al azar, como un seguimiento prolongado del NIH, Steinberg y cols. refieren la superioridad de la administración de la ciclofosfamida intravenosa, en relación al estado de la función renal, tras un seguimiento de 220 meses en forma comparativa con prednisona, azatioprina, y ciclofosfamida oral (4)

Es alarmante el reporte frecuente de la azoospermia en hombres y amenorrea en mujeres que reciben ciclofosfamida en el tratamiento de condiciones no malignas. (15,16,19)

Es controversial lo que se conoce de la patología de la ciclofosfamida y la inducción de amenorrea. Aunque en estudios previos se refiere a una mujer prepúber que fallece después de 29 meses de terapia con ciclofosfamida, en la cual la descripción histológica, refiere la ausencia de alteraciones. (3,10)

En otros reportes de pacientes oncológicos, se refiere la presencia de fibrosis y destrucción del folículo como lesión histológica primaria, con elevación sérica de niveles de FSH y LH asociada con una disminución del estradiol y progesterona séricos.

Clinicamente existe atrofia del epitelio vaginal, hipoplasia endometrial y desarrollo de amenorrea (8,9)

Warne y cols. estudiaron 20 mujeres con nefropatía lúpica tratadas con ciclofosfamida ,utilizando para su evaluación estrógenos urinarios y gonadotropina urinaria como parámetros, así como realización de seis biopsias de ovario.

Se encontró que 17 pacientes desarrollaron amenorrea secundaria y solo 2 de las biopsias presentaron alteraciones histológicas . (8,9)

BOUMPAS y cols refieren haber estudiado recientemente a 31 pacientes con nefropatía lúpica o lupus neuropsiquiátrico y aumento de riesgo relativo de amenorrea (9)

Por lo anterior decidimos investigar la frecuencia de alteraciones menstruales en pacientes con nefropatía lúpica tipo IV de la población de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, tratadas con ciclofosfamida en forma crónica por medio de pulsos intravenosos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ CUAL ES LA FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA CRONICA COMPARADO CON EL GRUPO DE PACIENTES TRATADAS CON PULSOS DE METILPREDNISOLONA EN LA POBLACION DE REUMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA?

OBJETIVO

DETERMINAR LA FRECUENCIA Y TIPO DE ALTERACIONES MENSTRUALES SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACION CRONICA DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA COMPARADO CON EL GRUPO DE PACIENTES TRATADAS CON METILPREDNISOLONA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA, DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA , Y CORRELACIONAR ESTOS DATOS CON DETERMINACIONES HORMONALES.

HIPOTESIS

LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DE CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA, PRODUCE ALTERACIONES MENSTRUALES, COMO EFECTO DE DISFUNCION HORMONAL.

AL APLICAR CICLOFOSFAMIDA TRIMESTRAL O AL SUSPENDER SU ADMINISTRACION , LAS PACIENTES RECUPERARAN FUNCION MENSTRUAL.

ESPECIFICACION DE VARIABLES

A) VARIABLE INDEPENDIENTE

TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA MENSUAL Y TRIMESTRAL

B) VARIABLE DEPENDIENTE

ALTERACIONES MENSTRUALES Y HORMONALES

MATERIAL Y METODO

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes del sexo femenino con nefropatía lúpica atendidas en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza de agosto de 1993 a septiembre de 1994, y que reúnan criterios de inclusión.

TIPO DE ESTUDIO

- A) Prospectivo y retrospectivo
- B) Longitudinal
- C) Observacional
- D) Descriptivo y comparativo

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA

Nombres de las pacientes y número de afiliación, fueron recabados del control de la clínica de nefropatía lúpica, tratadas con ciclofosfamida y metilprednisolona intravenosos.

Una vez localizadas las pacientes se les aplicó el cuestionario con la finalidad de obtener las características de las alteraciones menstruales.

A las pacientes seleccionadas se les tomó una muestra sanguínea para estudio de FSH, LH, estradiol, progesterona, prolactina, testosterona séricos que se procesaron en el servicio de Medicina Nuclear

Se realizarían biopsias ováricas en caso de presentar alteraciones hormonales importantes que justificaran dicho procedimiento, pero no fue posible, ya que se descompuso el laparoscopia.

Las pacientes continuaron su seguimiento en el servicio de Reumatología y endocrinología si se consideró necesario.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Derechohabientes del IMSS
- 2) Pacientes con nefropatía lúpica tipo IV
- 3) Pacientes tratadas con pulsos de ciclofosfamida intravenosos mínimo por 6 meses
- 4) Pacientes tratadas con pulsos de metilprednisolona intravenosos
- 5) Femeninas de 18 a 40 años de edad

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1) Alteraciones menstruales previas a la administración de ciclofosfamida
- 2) Pacientes que hayan recibido otros inmunosupresores
- 3) Pacientes que reciban tratamiento hormonal ó que altera la función ovárica (Danazol, bromocriptina)
- 4) Pacientes tratadas con anticonceptivo
- 5) Pacientes embarazadas

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Intolerancia a la ciclofosfamida o metilprednisolona
- 2) Necesidad de recibir otro inmunosupresor
- 3) Presencia de infecciones graves ó frecuentes que provoquen la interrupción de la terapia con ciclofosfamida ó metilprednisolona.

METODO ESTADISTICO

Se llevó a cabo prueba X^2 (Chi cuadrada)
T para 2 medias utilizando prueba de T para 2 muestras.

DETERMINACION ESTADISTICA DE LA MUESTRA

De un total de 600 pacientes con lupus eritematoso sistémico, se obtuvo un total de 30 pacientes como muestra significativa, utilizando la siguiente fórmula :

$$N = \frac{Z^2 p Q}{d^2}$$

Además se estudiaron 15 pacientes como controles (tratadas con metilprednisolona).

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

- * Pacientes con nefropatía lúpica : lesión renal secundaria a lupus eritematoso sistémico.
- * Pulsos de ciclofosfamida : aplicación del medicamento (ciclofosfamida) intravenoso diluido en 250 cc de solución glucosada o fisiológica y pasar en 30 min., en ciclos mensuales y trimestrales. calculado en 700 ó 1000 mgs por metro cuadrado de superficie corporal.

TRANSTORNOS MENSTRUALES

- * Amenorrea: ausencia de sangrado transvaginal por un periodo de 3 ciclos o 90 días
- * Prioménorrea: (proio: precoz) ciclos cortos de menos de 21 días
- * Opsoménorrea: (opso-tarde) la menstruación se presenta después de 35 días.
- * Poliménorrea : Menstruación larga de más de 6 días
- * Hiperménorrea :Menstruación de abundante cantidad-sangrado abundante.
- * Oligoménorrea: Menstruación corta, menor de 3 días.
- * Hipoménorrea: Menstruación de escaso volumen.

ESCALA DE MEDICIONES

- * Nominal
- * Variable
- * Finita.

SISTEMA DE CAPTACION DE INFORMACION

CUESTIONARIO	
Nombre:	Cédula:
Edad:	Sexo
Superficie corporal (m2):	
Inicio de Lupus:	
Inicio de pulsos de CFM ó MTP, y dosis (m2 SC)	
No. de pulsos de CFM ó MTP y dosis acumulada:	
Fecha de último pulso:	
Menarca:	
IVSA: gesta: para: cesarea: aborto:	
Método anticonceptivo:	
ALTERACIONES MENSTRUALES:	
	Ritmo Dias Cant Dolor Coágulos Otros
Previo a pulsos CFM ó MTP	
Post-pulsos de CFM ó MTP	
Papanicolaou:	
Biopsia de ovario:	
Prolactina	
FSH	
LH	
Progesterona	
Estrógenos	
Testosterona	
Creat Dep creat Hb Hto. Na. K Leuc Linf. VSG C3,C4 ANA aDNA	

VALORES NORMALES

FSH	
Fase folicular	2.12 8.84 mUI/ml.
Fase ovulatoria	1.85 9.81 "
Fase lútea	0 7.31 "

LH	
Fase folicular	0 9.73 "
Fase ovulatoria	0 19.02 "
Fase lútea	0 15.06 "

ESTRADIOL	
Fase folicular	25 87 pg/ml
Fase ovulatoria	162 347 "
Fase lútea	71 236 "

PROGESTERONA	
Fase folicular	0.1 1.1 "
Fase ovulatoria	3.0 20.0 "
Fase lútea	0.1 1 "

TESTOSTERONA	
LIBRE	0.3 3.25 "

PROLACTINA	
	2.4 16 ng/ml.

RESULTADOS

Se estudió un total de 30 pacientes femeninas con nefropatía lúpica tipo IV tratadas con ciclofosfamida, con una media de edad de 27.5 años y rango entre 19 - 38 años. D.E.=5.62. La duración del padecimiento fué en promedio de 8 años con un rango de 1 a 16.

Adicionalmente se estudiaron 15 pacientes femeninas con nefropatía lúpica tipo IV tratadas con metilprednisolona como control, con una media de edad de 29.2 años y rango entre 20-37. D:E =4.93. La duración del padecimiento fué en promedio 9 años con un rango de 3 a 12 años.

La duración del tratamiento fué de 2 años para ambos grupos con una dosis media de 15.9+6.6 para ciclofosfamida y 14.9+5.34 para metilprednisolona.

No encontrando diferencia al comparar ambos grupos. TABLA 1.

Se encontraron más de una alteración menstrual en ambos grupos por lo que el total de alteraciones menstruales es de 55 para el grupo de ciclofosfamida y 30 para el grupo de metilprednisolona, destacando hipomenorrea en 12 pacientes (40%) y amenorrea en 17 pacientes (56.6%) con una significancia estadística en el grupo de ciclofosfamida. Se destaca la polimenorrea en 7 pacientes (46.6%) e hipermenorrea en 7 pacientes (46.6%) en el grupo de metilprednisolona con significancia estadística.

Sólo en la oligomenorrea no encontramos diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon ambos grupos en tratamiento. ($p < 0.05$). TABLA 2.

En la TABLA 3 destacamos en forma gráfica la hipomenorrea (40%) y amenorrea (56.6%) en el grupo de ciclofosfamida así como polimenorrea e hipermenorrea ambas de 46.6% en el grupo de metilprednisolona.

En relación a oligomenorrea entre el grupo de ciclofosfamida y metilprednisolona no se encontró diferencia estadísticamente significativa, como ya lo habíamos mencionado antes. TABLA 4.

La proiomenorrea se presentó en 9 pacientes del grupo de ciclofosfamida y 4 pacientes del grupo de metilprednisolona y se encontró una diferencia significativa con una X^2 experimental de 4.43 ($p > 0.05$). TABLA 5.

La hipomenorrea se presentó en 12 pacientes del grupo de ciclofosfamida, destacando en éste grupo, y 4 pacientes del grupo de metilprednisolona, y se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una X^2 experimental de 9.38 ($p < 0.05$). Esta alteración por el daño a gónadas más importante en el grupo de ciclofosfamida. TABLA 6

La opsomenorrea se presentó en 5 pacientes del grupo de ciclofosfamida y 3 pacientes del grupo de metilprednisolona y se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una X^2 experimental de 14.03 ($p < 0.005$). TABLA 7

La polimenorrea e hipermenorrea se presentó en 3 pacientes (para cada variable) en el grupo de ciclofosfamida y 7 pacientes en el grupo de metilprednisolona. Para ambas con una diferencia estadísticamente significativas con una X^2 experimental de 7.79 - ($p < 0.01$) TABLA 8 y 9.

La amenorrea se presentó más frecuente en el grupo de ciclofosfamida= 17 pacientes y en el grupo de metilprednisolona en 2 pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa con una X^2 experimental de 7.71 ($p < 0.01$). Lo que sugiere mayor daño ovárico y endometrial en el grupo de pacientes tratadas con ciclofosfamida. TABLA 10.

ALTERACIONES HORMONALES: Los valores promedio y \pm una desviación estandar, se muestra en la TABLA 11, existiendo en todas diferencia estadisticamente significativas, entre lo valores del grupo de ciclofosfamida comparada con el grupo control.

Realizamos la prueba de T para 2 muestras, la T de tabla es de 2.7 y la T calculada de ambos grupos fueron los siguientes: FSH = 5.86, LH = 3.16, Estradiol = 3.49, Progesterona = 3.58 Testosterona = 10.53, Prolactina = 5.73, siendo en todas mayores que la T de tabla, por lo que existe una diferencia estadisticamente significativa. ($p < 0.005$).

En cuanto a las alteraciones hormonales en el grupo de ciclofosfamida y que se compara con la presencia ó no de amenorrea, se destaca que en el grupo de amenorrea existe elevación de FSH y LH (media = 36.10 y 38.46 respectivamente) y disminución de estrógenos y progesterona (media: 55.39 y 1.94 respectivamente) y la testosterona (media 1.19) disminuida en comparación con el grupo que no presentó amenorrea, así mismo la prolactina estuvo disminuida (18.14) en la misma comparación que hicimos previamente. TABLA 12.

Dividimos en 3 grupos por edades a las pacientes que presentaron amenorrea y tenemos los siguientes resultados: en el grupo de menores de 25 años con un total de 11 pacientes, 6 de ellas presentaron amenorrea, de las cuales 2 tienen amenorrea sostenida durante un año y sólo 4 pacientes se recuperan 6 meses después de terminada la terapia con pulsos de ciclofosfamida y la dosis media acumulada del medicamento para este grupo fué de 9.45 gr para presentar amenorrea; para el grupo de 25 a 30 años de edad con un total de 8 pacientes, 4 de ellas presentan amenorrea, una de las cuales tiene amenorrea sostenida durante un año y 3 pacientes se recuperan 6 meses después de terminada la terapia con pulsos de ciclofosfamida y la dosis media acumulada de éste medicamento para desarrollar amenorrea en éste grupo fué de 6.65 gr.

En el grupo de mayores de 30 años tenemos 11 pacientes, 7 de ellas presentaron amenorrea, 5 de éstas tienen amenorrea sostenida por un año y solo 2 se recuperan 6 meses después de concluida la terapia con pulsos de ciclofosfamida y la dosis media acumulada para desarrollar amenorrea fue de 6.20gr. Queremos especificar en esta tabla que las pacientes del grupo de mayor de 30 años de edad requirieron menor dosis de ciclofosfamida para presentar amenorrea, que en los otros 2 grupos. TABLA 13

La hiperprolactinemia la encontramos en 11 pacientes del grupo total de las pacientes tratadas con ciclofosfamida, en la columna de la izquierda detallamos el No. de caso de cada paciente y en la columna de la derecha su valor sérico encontrado en ng/ml, hicimos una correlación de cuáles pacientes estaban activas y solo 3 de ellas lo estaban, lo que corresponde al 27.7% de un total de 11 pacientes con hiperprolactinemia. (La hiperprolactinemia la determinamos si la paciente tenía una cifra igual o mayor a 20 ng/ml). TABLA 14

En la TABLA 15 dividimos en 3 grupos a las pacientes que presentaron amenorrea del grupo de ciclofosfamida y correlacionamos con la dosis total acumulada para presentar esta alteración.

Del grupo de 1 a 5 gr como dosis total recibida 7 pacientes presentaron amenorrea, de las cuales 3 pacientes se recuperaron y 4 tuvieron amenorrea sostenida por un año, del grupo de 5.1 gr recibidos, 6 pacientes presentaron amenorrea de las cuales 4 se recuperaron y 2 tuvieron amenorrea sostenida, del grupo de pacientes que recibieron más de 10 gramos total para desarrollar amenorrea 4 tuvieron amenorrea, 2 de ellas se recuperaron y 2 pacientes tuvieron amenorrea sostenida.

TABLA 1

ALTERACIONES MENSTRUALES EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
 CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA.

MEDICAMENTO	No. DE PACIENTE	EDAD			TRATAMIENTO		TIEMPO EVOLUCION DE ENFERMEDAD \bar{X} (Años)
		RANGO	\bar{X}	DE	DURACION	DOSIS \bar{X}	
CFM	30	19-38	27.5	5.62	2 AÑOS	159 ± 66	8
MTP	15	20-37	29.2	4.93	2 AÑOS	149 ± 53.4	9

TABLA 2

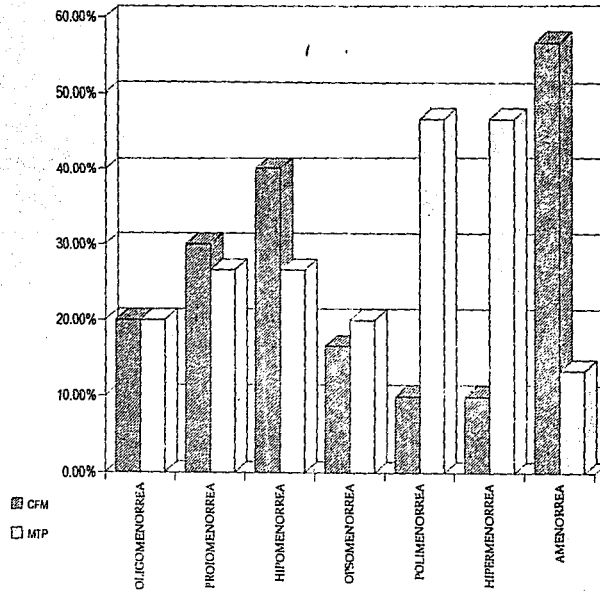
**ALTERACIONES MENSTRUALES EN PACIENTES TRATADAS CON
PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA**

TIPO DE ALTERACION MENSTRUAL	TRATAMIENTO		VALOR P
	CFM (N=30)	MTP (N=15)	
OLIGOMENORREA	6	3	<NS
PROIOMENORREA	9	4	<0.05
HIPOMENORREA	12	4	<0.005
OPSO MENORREA	5	3	<0.005
POLIMENORREA	3	7	<0.01
HIPERMENORREA	3	7	<0.01
AMENORREA	17	2	<0.01
TOTAL	55 **	30 **	

** Existen mas de 1 alteración menstrual en las pacientes por lo que el total es mayor que la n

TABLA 3

ALTERACIONES MENSTRUALES DE PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA (n=30) ó METILPREDNISOLONA (n=15)



FALLA DE ORIGEN

TABLA 4

**OLIGOMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA
LUPICA TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.**

VARIABLE TRATAMIENTO	OLIGOMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	6	24	30
MTP	3	12	15
TOTAL	9	36	45

X Crítica = 384

X Experimental = 0

No. SIG. P<0.05

TABLA 5

PROIOMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.

TRATAMIENTO \ VARIABLE	PROIOMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	9	21	30
MTP	4	11	15
TOTAL	13	32	45

X Critica = 3.84

X Experimental = 4.43

P < 0.05

TABLA 6

HIPOMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA
LUPICA TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.

TRATAMIENTO \ VARIABLE	HIPOMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	12	18	30
MTP	4	11	15
TOTAL	16	29	45

X Crítica = 3.84

X Experimental = 9.38

P < 0.005

TABLA 7

**OPSOMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.**

TRATAMIENTO \ VARIABLE	OPSOMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	5	25	30
MTP	3	12	15
TOTAL	8	37	45

X Crítica = 3.84

X Experimental = 14.03

P < 0.005

TABLA B

**POLIMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.**

TRATAMIENTO \ VARIABLE	POLIMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	3	27	30
MTP	7	8	15
TOTAL	10	35	45

X Crítica = 3.84

X Experimental = 7.79

P<0.01

TABLA 9

**HIPERMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.**

TRATAMIENTO \ VARIABLE	HIPERMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	3	27	30
MTP	7	8	15
TOTAL	10	35	45

X Crítica = 3.84

X Experimental = 7.79

P<0.01

TABLA 10

AMENORREA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.

TRATAMIENTO \ VARIABLE	AMENORREA		TOTAL
	SI	NO	
CFM	17	13	30
MTP	2	13	15
TOTAL	19	26	45

X Crítica = 3.84

X Experimental = 7.71

P < 0.01

TABLA 11

**ALTERACIONES HORMONALES EN PACIENTES TRATADAS
CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA.**

HORMONA	CFM (n=39)	MTP (n=15)	Valor P	PRUEBA T
FSH	236 ± 38.1 mV/ml	9 ± 17.6 mV/ml	P<0.005	5.86
LH	27.8 ± 42.5 mV/ml	17.1 ± 30.5 mV/ml	P<0.005	3.16
ESTRADIOL	107.8 ± 104.3 pg/ml	191 ± 269.8 pg/ml	P<0.005	3.49
PROGESTERONA	2.46 ± 4.3 pg/ml	56.8 ± 195.5 pg/ml	P<0.005	3.58
TESTOSTERONA	2.11 ± 2.25 ng/ml	0.74 ± 0.67 ng/ml	P<0.005	10.53
PROLACTINA	24.4 ± 33.6 ng/ml	13.22 ± 8.29 ng/ml	P<0.005	5.73

TABLA 12

ALTERACIONES HORMONALES EN PACIENTES
TRATADAS CON CILOFOSFAMIDA (n=30)

HORMONA \ AMENORREA	NUMERO DE PACIENTES	\bar{x} FSH	\bar{x} LH	\bar{x} ESTRADIDL	\bar{x} PROGESTERONA	\bar{x} TESTOSTERONA	\bar{x} PRL
SI	17	36.10	38.46	55.39	1.94	1.19	18.14
NO	13	7.37	13.87	173.30	3.13	2.55	34.30

TABLA 13

**AMENORREA EN PACIENTES TRATADAS
CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA.**

EDAD	AMENORREA	SOSTENIDA	RECUPERACION EN 6 MESES POST-PULSOS	DOSIS ACUMULADA (GRAMOS) \bar{x}
(n=11) menores de 25 Años	6	2	4	9.45
(n=8) 25 a 30 Años	4	1	3	6.65
(n=11) Mayores de 30 Años	7	5	2	6.20
TOTAL	17	8	9	

TABLA 14

**HIPERPROLACTINEMIA EN PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA
TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA.**

CASOS	ng/ml
** 1	193
** 2	20
8	286
9	22
15	40
16	28
** 20	51,4
21	27
24	232
26	43,6
27	20

** ACTIVAS 27,7 %

TABLA 15

**AMENORREA EN PACIENTES TRATADAS
CON PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA.**

CFM DOSIS TOTAL	AMENORREA (N = 17)	RECUPERACION	SOSTENIDA
1-5 gr (n = 7)	7	3	4
51-10 gr (n = 6)	6	4	2
•10 gr (n = 4)	4	2	2
TOTAL	17	9	8

DISCUSION

La amenorrea se ha estudiado en pacientes con nefropatía lúpica tratadas con pulsos de ciclofosfamida, ya que la toxicidad ovárica representa un problema importante.

En el pulso de ciclofosfamida existe una dosis acumulativa baja de la droga y la exposición del organismo al riesgo de efectos secundarios en un periodo corto, por lo que decidimos estudiar la frecuencia de alteraciones menstruales en nuestra población.

El mecanismo de toxicidad ovárica ha sido estudiado en modelos animales (15), una inyección intraperitoneal de ciclofosfamida de 100 mgs/kg disminuye el número de folículos ováricos en ratones, cerca de 65% (15) y los folículos medianos y grandes son más vulnerables que los pequeños.

Se ha demostrado que el estradiol, la FSH y LH están disminuidas en estas pacientes (8,9) situación que corroboramos en nuestro estudio, aunado con disminución de progesterona, testosterona e hiperprolactinemia; ésta última se ha relacionado en daño renal terminal en pacientes no lúpicos.

Además disminuye el número de células de la capa granulosa de cada ovario, por su ataque rápido y directo (15), sugiriendo entonces que la ciclofosfamida tiene un efecto prolongado en las células de la capa granulosa, y que éste origina un círculo vicioso perpetuo,

En éste estudio nosotros demostramos asociación significativa entre amenorrea (56.6%), VS metilprednisolona, así como lo dió a conocer el Dr Boumpas en 1993 en un 60 % de las pacientes estudiadas.

Para contrarrestar éste efecto se han llevado a cabo varias estrategias para proteger el ovario, como son el uso de anticonceptivos orales; pero habrá que usarse con reserva por la actividad lúpica que producen.

CONCLUSIONES

1. LAS ALTERACIONES MENSTRUALES SON FRECUENTES EN LAS PACIENTES CON NEFROPATIA LUPICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO A BASE DE PULSOS MENSUALES.

2. LAS PACIENTES QUE RECIBIERON PULSOS DE METILPREDNISOLONA TUVIERON TENDENCIA A PERIODOS IRREGULARES, MAYOR VOLUMEN DE SANGRADO Y MAYOR DURACION DE LA MENSTRUACION

3. LAS PACIENTES QUE RECIBIERON CICLOFOSFAMIDA TIENEN SANGRADOS MAS ESPORADICOS Y EN MENOR CANTIDAD, DESTACANDO LA AMENORREA.

4. LA AMENORREA ES MAS FRECUENTE Y SOSTENIDA EN LAS PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS DE EDAD, SIN RELACION CON LA DOSIS TOTAL ACUMULADA DEL MEDICAMENTO

5. EN PACIENTES TRATADAS CON CICLOFOSFAMIDA LAS PRUEBAS HORMONALES DE FUNCION OVARICA REFLEJARON LOS CAMBIOS CLINICOS ENCONTRADOS.

6. EL TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA EN PULSOS DEBE UTILIZARSE CON RESERVA EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS.

BIBLIOGRAFIA

1. S de Vita, R.Neri, N. Bombardieri. Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic disease update. Clin. Exp. Rheumatol. 1991; 9: 179-93.
2. Struck R. Alberts D. Plasma Pharmacokinetics of Cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after intravenous versus oral administration in a randomized, cross over trial. Cancer Res. 1987; 47:2723-6
3. Schilsky R. Lewis B. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. Ann. Intern. Med. 1980; 93:109-14.
4. Steinberg A. Steinberg S. : Longterm preservation of renal function in patient with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum 1991;34:945-50.
5. Gibbons R. Westerman E. : Acute nonlymphocytic leukemia following short-term, intermittent, intravenous cyclophosphamide treatment of lupus nephritis . Arthritis Rheum 1988;31:1552-4.
6. Brock N. : Oxazaphosphorine cytostatics: Past-present-future. Cancer Res 1989;49:1-7.
7. Austin A. Dimitrus T. Boumpas. Risk of amenorrhea in lupus patients treated with pulse cyclophosphamide therapy. (Abstr) ACR Congress 1992.
8. Gradishar W. Schilsky L. : Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. Sem Oncol 1989;16:425-36.
9. Boumpas T. Dimitros. Austin III H. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy . Ann Intern Med 1993;119:366-9.
10. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB: Cyclophosphamide induced ovarian failure. N. Engl. J. Med. 1973;289:1159-62.
11. Undall PR, Kerr NDS, Tacchi D. : Sterility and cyclophosphamide. Lancet 1972;1:693-4
12. Kayama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanzawa T Aoki cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer 1977;39:1403-9.
13. Chapman RM : Effect of cytotoxic therapy in sexuality and gonadal function . Sem Oncol 1982;9:84-5.
14. Dnistrian AM, Schwartz MK, Fracchia AA, Et Al. : Endocrine consequences of CFM adjuvant therapy in menopausal and postmenopausal breast cancer patients. Cancer 1983;51:803-7.
15. Ataya K, Pydyn E, Young J. The Uptake and metabolism cyclophosphamide by the ovary. Sel. Cancer Ther 1990;6:83-92.
16. Ataya KM, Valeriote FK, Ramahi-Ataya A. : Effects of cyclophosphamide on the immature rat ovary. Cancer Res 1989;49: 1660-4
17. Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy. Cancer 1976;37:11111-20.
18. Alderson MR, Jackson SM. Long term follow-up of patient with menorrhagia treated with irradiation. Br. J. Radiol. 1971;44:295-8.
19. Miller JJ, Williams GF, Leiseering JC : Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. Am. J. Med 1971;50:531-5.

AMBITO GEOGRAFICA DONDE SE DESARROLLO LA INVESTIGACION

En el servicio de Reumatología-Endocrinología, Medicina Nuclear, Archivo, laboratorio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO.

Autofinanciamiento, debido a que los recursos son por parte del Instituto para la atención de sus derechohabientes.

RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARON

1. Reumatólogo adscrito al servicio del Hospital de Especialidades CMR
2. Endocrinólogo adscrito al servicio del Hospital de Especialidades CMR
3. Médico residente de 3er año del servicio de Reumatología .
4. Personal del servicio de Medicina Nuclear.
5. Personal de Enfermería.
6. Personal de Archivo.

RECURSOS MATERIALES QUE SE UTILIZARON

1. Expedientes clínicos
2. Libretas de registro de datos
3. Muestras serológicas
4. Material del laboratorio
5. Cuestionario aplicado a las pacientes
6. Elementos para análisis estadístico.

CONSIDERACIONES ETICAS

Solo obtuvimos muestras serológicas e información recabada por medio del cuestionario aplicado a las pacientes, que no compromete su vida ni la evolución clínica.

Las respuestas obtenidas del cuestionario son confidenciales y solo se divulgaron los resultados estadísticos.

CONSIDERACIONES DE LAS NORMAS INSTRUCTIVAS INSTITUCIONALES EN MATERIA DE INVESTIGACION CIENTIFICAS

El presente trabajo se apega a lo establecido en la Ley General de Salud y las Normas de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DIFUSION QUE SE LE DIO A LOS RESULTADOS

Este trabajo se presentó en el XXIII Congreso Mexicano de Reumatología en Aguascalientes, y también en las Jornadas para Médicos Residentes del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.