

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

4

201

TERAPIA ESTROGENICA EN LA MUJER
CLIMATERICA Y EL RIESGO PARA DESA-
RROLLAR ENFERMEDAD AUTOINMUNE:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION
HUMAN A

P R E S E N T A

VLADIMIR GARCIA RENDON

ASESOR: DR. AQUILES R. AYALA RUIZ



MEXICO, D. F.

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

260533



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

A MI MADRE:

POR QUE GRACIAS A SU APOYO Y ORIENTACION HE
LOGRADO ALCANZAR UNA DE LAS METAS QUE ME HE
TRAZADO, SIENDO ESTA LA HERENCIA MAS VALIOSA QUE
HE RECIBIDO.

A MIS HERMANOS:

POR SU APOYO Y COMPRESION QUE ME IMPULSARON A
SEGUIR ADELANTE.

A MIS MAESTROS:

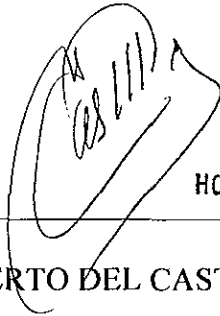
DR. AQUILES R. AYALA RUIZ

DR ROBERTO CERVERA AGUILAR

UN PROFUNDO AGRADECIMIENTO POR LAS ENSEÑANZAS
RECIBIDAS.



DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA

JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

INDICE

TITULO.....	1
OBJETIVO GENERAL.....	2
OBJETIVO ESPECIFICO.....	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
TIPO DE ESTUDIO.....	9
JUSTIFICACION.....	9
HIPOTESIS.....	10
CRITERIOS DE INCLUSION.....	10
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	11
VARIABLES.....	11
ANALISIS ESTADISTICO.....	12
PACIENTES Y METODOS.....	12
HOJA DE CAPTACION DE DATOS.....	14
RESULTADOS.....	16
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	32

**TERAPIA ESTROGENICA EN LA MUJER CLIMATERICA Y
EL RIESGO PARA DESARROLLAR ENFERMEDAD
AUTOINMUNE: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.**

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación que la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos tiene en el desarrollo de enfermedad autoinmune.

OBJETIVO ESPECIFICO.

Analizar los haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad de las pacientes bajo THR y de pacientes con diagnóstico de LES

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación que la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos tiene en el desarrollo de enfermedad autoinmune.

OBJETIVO ESPECIFICO.

Analizar los haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad de las pacientes bajo THR y de pacientes con diagnóstico de LES

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Con la declinación en la secreción de estrógenos por el ovario el cual es un proceso lento y gradual que continúa varios años después que ha cesado la menstruación aparecen los síntomas característicos de la menopausia, que se ha visto son mas severos luego de eliminarse abruptamente el estrógeno como sucede en la ooforectomía.

En otros casos los síntomas vasomotores aparecen por primera vez o se hacen más intensos si los ovarios se extirpan después de la menopausia. Por otro lado la formación de pequeñas cantidades de estrógenos por tejidos no ováricos a partir de precursores androgenicos, puede ser importante por que en algunos pacientes hacen mas lenta la reducción de los estrógenos y el comienzo de los síntomas de la menopausia (1).

El tratamiento con estrógenos ha demostrado ser específico y efectivo, sin duda la terapia hormonal de reemplazo (THR) alivia los síntomas vasomotores así como la vaginitis atrófica, sin embargo

algunos médicos no son partidarios de prescribir estrógenos en la menopausia y otros solo prescriben estrógenos durante periodos de meses o de unos pocos años. Los médicos con este punto de vista están preocupados acerca de los posibles efectos secundarios menores y mas importantes de los estrógenos como son: el riesgo de trombosis venosa , hiperplasia y/o cáncer de endometrio, cáncer de mama, etc.(2-5).

Estos autores argumentan: que no es aconsejable para todas las pacientes postmenopáusicas el uso de THR ya que puede condicionar graves efectos adversos que no son justificados por la mejoría sintomática, siendo sus principales indicaciones la prevención de enfermedad coronaria y de osteoporosis (4,6,7).

Como otro efecto adverso de la THR, recientemente se ha descrito que su uso en la postmenopausia se relaciona con un incremento en el riesgo relativo (RR) para el desarrollo de lupus eritematoso sistémico (LES) (8), al respecto ya se han descrito las propiedades inmunoreguladoras y antiinflamatorias de los esteroides sexuales,

sugiriendo que poseen actividad moduladora de la respuesta inmune e inflamatoria (9, 10).

Estudios in vitro han revelado que los estrógenos como grupo, poseen propiedades inmunosupresivas e inmunoestimuladoras. Como una muestra de la complejidad de efectos inmunológicos de los estrógenos Carlsten y cols. (11) mostraron que en ratas MRL/lpr (un modelo de lupus) la terapia con estrógenos incremento la activación policlonal de células beta y elevo los niveles de anticuerpos anti DNA y los complejos inmunes circulantes, guiando a una forma mas severa de glomerulonefritis por complejos inmunes. No obstante los mismos animales tuvieron una disminución de la inflamación periarticular mediadas por células T , vasculitis y sialoadenitis. Estos resultados fueron interpretados como evidencia de que los estrógenos estimulan la inmunidad mediada por células B, pero suprimen la inmunidad mediada por células T.

Como resultado de estas aseveraciones algunos investigadores han intentado llevar cabo un entendimiento mas complejo de la etiología y patogénesis de las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LES etc.) a través de estudios de función inmunoendocrina, la comprensión de ello podría ayudar al clínico a predecir si un paciente mejorara o empeorara durante su estado de *modulación natural* o iatrogénico de hormonas sexuales (embarazo, THR) y ha decidir el uso de esteroides sexuales como agente auxiliar o terapéutico, sin embargo la gran variedad de efectos inmunes no permite hacer una generalización de tales acciones, además muchos de los datos sobre estos efectos vienen de estudios in vitro y por lo tan tanto no son necesariamente aplicables al funcionamiento in vivo.

El sexo femenino es considerado un fuerte factor para el desarrollo LES (12-14), la relación mujer-hombre de LES varia con la edad de inicio o diagnóstico y se incrementa con la pubertad de 2:1 a aproximadamente 6:1, con un pico máximo en la cuarta decada de la

vida 8:1, disminuyendo en forma importante con la menopausia en la sexta década de la vida.

Otras observaciones que apoyan la implicación de los estrógenos en el desarrollo de enfermedades autoinmunes son los variados estados fisiológicos y farmacológicos que los incriminan en el desarrollo o la exacerbación de la enfermedad como son: la administración de estrógenos sintéticos mediante anticonceptivos bucales y la exacerbación de LES (15-16), aparición de LES con los tratamientos de inducción de la ovulación (17), el efecto adverso de el embarazo sobre el LES (18-20) y la observación de una alta incidencia de LES en los pacientes con síndrome de Klinefelter (21,22).

Existen otros medicamentos que se ha visto son capaces de producir un síndrome similar al lupus sistémico (23-25). El fármaco que más comúnmente causa el cuadro es la procainamida que induce la aparición de anticuerpos antinucleares en un 50 a 75 % de los individuos en termino de meses, y hasta un 20% terminan por mostrar LES farmacoinducido y de tipo clínico. La hidralacina por su parte

induce la aparición de anticuerpos antinucleares en un 20 a 25 % de los individuos y síntomas lupoides en 10%. Al igual que como ocurre con los estrógenos, el lupus inducido por procainamida e hidralacina afecta con mayor frecuencia a mujeres. Todos los individuos con lupus inducido por fármacos muestran posibilidad en la detección de anticuerpos antinucleares y muchos tienen anticuerpos contra histonas, pero rara vez se detectan anticuerpos contra DNA e hipocomplementenemia, aspecto útil para diferenciar el lupus farmaco-inducido, de el idiopático (25).

TIPO DE ESTUDIO

Longitudinal, retrospectivo, comparativo y análítico.

JUSTIFICACION

La THR con estrógenos es común en las mujeres con síntomas climatéricos siendo sus principales indicaciones la prevención de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis. Recientemente se ha descrito la implicación de la THR en la génesis del LES en la postmenopausia, tales observaciones contraindicarían su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes particularmente aquellas del tejido conectivo. Resulta conveniente por ello determinar las características de la población expuesta a estrogénoterapia durante el climaterio, investigar sobre factores predisponentes y correlacionarlos con el tiempo de su administración, los resultados de este estudio permitirán identificar pacientes de alto riesgo para desarrollar enfermedad autoinmune, en particular LES.

TIPO DE ESTUDIO

Longitudinal, retrospectivo, comparativo y antico.

JUSTIFICACION

La THR con estrógenos es común en las mujeres con síntomas climatéricos siendo sus principales indicaciones la prevención de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis. Recientemente se ha descrito la implicación de la THR en la génesis del LES en la postmenopausia, tales observaciones contraindicaran su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes particularmente aquellas del tejido conectivo. Resulta conveniente por ello determinar las características de la población expuesta a estrogeneroterapia durante el climaterio, investigar sobre factores predisponentes y correlacionarlos con el tiempo de su administración, los resultados de este estudio permitirán identificar pacientes de alto riesgo para desarrollar enfermedad autoinmune, en particular LES.

HIPOTESIS

La THR con estrógenos en la postmenopausia predispone al desarrollo de enfermedad autoinmune (LES), lo cual probablemente este determinado por las características génicas y ambientales del individuo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- diagnóstico de menopausia natural o artificial.
- edad entre 40 a 60 años.
- terapia hormonal de reemplazo por 6 meses o más.

HIPOTESIS

La THR con estrógenos en la postmenopausia predispone al desarrollo de enfermedad autoinmune (LES), lo cual probablemente este determinado por las características génicas y ambientales del individuo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- diagnóstico de menopausia natural o artificial.
- edad entre 40 a 60 años.
- terapia hormonal de reemplazo por 6 meses o más.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- antecedente o diagnóstico actual de enfermedad autoinmune.
- ingesta crónica de fármacos relacionados con LES.
- tratamiento médico con esteroides.
- hiperprolactinemia..

VARIABLES

- edad.
- tiempo de exposición a estrógenos

CRITERIOS DE ELIMINACION

- antecedente o diagnóstico actual de enfermedad autoinmune.
- ingesta crónica de fármacos relacionados con LES.
- tratamiento médico con esteroides.
- hiperprolactinemia..

VARIABLES

- edad.
- tiempo de exposición a estrógenos

ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION

Se presenta en forma narrativa y en tablas utilizando números y porcentajes.

PACIENTES Y METODOS

Durante febrero y marzo de 1997 en el Hospital Juárez de México se captaron 30 pacientes(grupo I) tratadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, su edad oscilo entre 40 a 60 años con una media de 56 años, todas con un mínimo de 6 meses de THR (estrógenos conjugados 0.625mgs/día), sin antecedentes de enfermedad autoinmune, hiperprolactinemia o de haber estado expuesta a fármacos relacionados con LES

ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION

Se presenta en forma narrativa y en tablas utilizando números y porcentajes.

PACIENTES Y METODOS

Durante febrero y marzo de 1997 en el Hospital Juárez de México se captaron 30 pacientes(grupo I) tratadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, su edad oscilo entre 40 a 60 años con una media de 56 años, todas con un mínimo de 6 meses de THR (estrógenos conjugados 0.625mgs/día), sin antecedentes de enfermedad autoinmune, hiperprolactinemia o de haber estado expuesta a fármacos relacionados con LES

Se incluyó a un segundo grupo formado por 30 pacientes con diagnóstico establecido de LES con la finalidad de hacer un análisis comparativo de los haplotipos encontrados. A todas las pacientes del grupo I se les aplicó un cuestionario (hoja de captación de datos) para investigar datos clínicos sugestivos de LES, así como tiempo de exposición a los estrógenos. Los datos obtenidos fueron complementados con estudios de laboratorio dirigidos a identificar LES e incluyeron: biometría hemática completa (BHC), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TPT), velocidad de sedimentación globular (VSG), VDRL, proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR), química sanguínea (QS), exámen general de orina (EGO), proteína en orina de 24 horas, células LE, componentes del complemento C3 y C4, anticuerpos antinucleares (ANA), y haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Los criterios utilizados para identificar o descartar LES fueron los del American College of Rheumatology (26).

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

NOMBRE _____ EXPEDIENTE _____

EDAD _____ TA _____ PESO _____ TALLA _____ IMC _____

ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE si () no ()

TIPO _____

OTRO DIAGNOSTICO _____

FACTORES PREDISPONENTES PARA ENFERMEDAD AUTOINMUNE si () no ()

anotar _____

ESTROGENOS _____ TIPO DE ESTRÓGENO _____

TIEMPO DE EXPOSICION _____

oposición con progestinas _____ tipo _____

AMBIENTALES _____ tipo _____

TIEMPO DE EXPOSICION _____

MANIFESTACIONES CLINICAS:

SISTEMICAS _____

MUSCULOESQUELETICO _____

CUTANEAS _____

HEMATOLOGICAS _____

NEUROLOGICAS _____

CARDIOPULMONARES _____
RENALES _____
GASTROINTESTINALES _____
TROMBOSIS _____
TROMBOSIS _____
OCULARES _____

LABORATORIO.

LEUCOCITOS(menos de 4000/mm³) si () no () _____
LINFOCITOS (menos de 1500/mm³) si () no () _____
TROMBOCITOPENIA (menos de 100 000/mm³) si () no () _____
VDRL _____ PCR _____ FR _____
QS _____ EGO _____ COLESTEROL _____
TRIGLICERIDOS _____ PROTEINA EN ORINA DE 24 hrs. _____
ANTI DNA nativo _____ ANTI DNA desnaturalizado _____
ANTI RNP _____ ANTI Ro _____
ANTI La _____ ANTICARDIOLIPINA _____
CELULAS LE _____ C3 _____ C4 _____
HLA DR2 _____ HLA DR3 _____
OTROS _____

RESULTADOS

El análisis de datos realizados en el grupo 1, no mostró evidencia de enfermedad autoinmune, el tiempo de exposición a los estrógenos oscilo entre 6 meses a 5 años, siendo la administración vía oral en todos casos. tabla I. Se encontró además que de 23 pacientes (76.6%) que manifestaron osteoartralgias antes del inicio de la THR, presentaron una mejoría significativa en 6 casos(26%).tabla II.

Manifestaciones clínicas sistémicas, hematológicas, neurológicas, cardiovasculares, renales y oculares no fueron identificadas. Por su parte los estudios de laboratorio únicamente mostraron incremento en la VSG en 11 casos (36.66%),pero sin relación alguna con el tiempo de la THR. gráfica 1. Otros dos pacientes (6.66%) tuvieron incremento aislado de la PCR.

En relación con los haplotipos del MHC del grupo 1, al compararlos con los identificados en pacientes del grupo 2, se pudo

observar que los pacientes del grupo 1 presentaron porcentajes mayores para algunos haplotipos: B5 (26% contra 5.3%), DR7 (21.9% contra 10%), DQ1 (25.9% contra 2.3%), DQ8 (14.8% contra 4.6%). Mientras que a la inversa otros fueron más frecuentes en el grupo 2: A28 (13.7% contra 4.3%), B35 (21.4% contra 4.34%) y DR4 (18% contra 4.8%). tablas III y IV.

Otra observación interesante es el hecho de que algunos haplotipos solo se identificaron en alguno de los dos grupos. Grupo 1 (A19,A24,B13,B18,DR3DR12 y DR18), y grupo 2 (A10,BW4,B6,DR14,DQ3,DQ7 y DQ9). Los hallazgos antes comentados muestran únicamente la variada expresión y el polimorfismo que envuelve a el MHC.

TABLA 1. TIEMPO DE EXPOSICION A TRH - POSTMENOPAUSICAS

<u>AÑOS</u>	<u>No.</u>	<u>PORCENTAJE</u>
0.5 a 1	10	33.33
1.0 a 2	11	36.66
2.0 a 3	6	20.00
3 ó mas	3	10.00
<u>TOTAL</u>	<u>30</u>	<u>100 %</u>

TABLA II. DATOS CLINICOS PREVIOS A TRH (N = 30)

<u>MANIFESTACIONES CLINICAS</u>	<u>SINTOMATICAS</u>	<u>ASINTOMATICAS</u>
SISTEMICAS	NO	30 (100.00 %)
MUSCULO-ESQUELETICAS	23 (76.66 %)	7 (23.33 %)
HEMATOLOGICAS	NO	30 (100.00 %)
NEUROLOGICAS	NO	30 (100.00 %)
CARDIOVASCULARES	NO	30 (100.00 %)
RENALES	NO	30 (100.00 %)
GASTROINTESTINALES	NO	30 (100.00 %)
TROMBOSIS	NO	30 (100.00 %)
OCULARES	NO	30 (100.00 %)

N= Pacientes.

TRH Y SU RELACION CON LA VSG

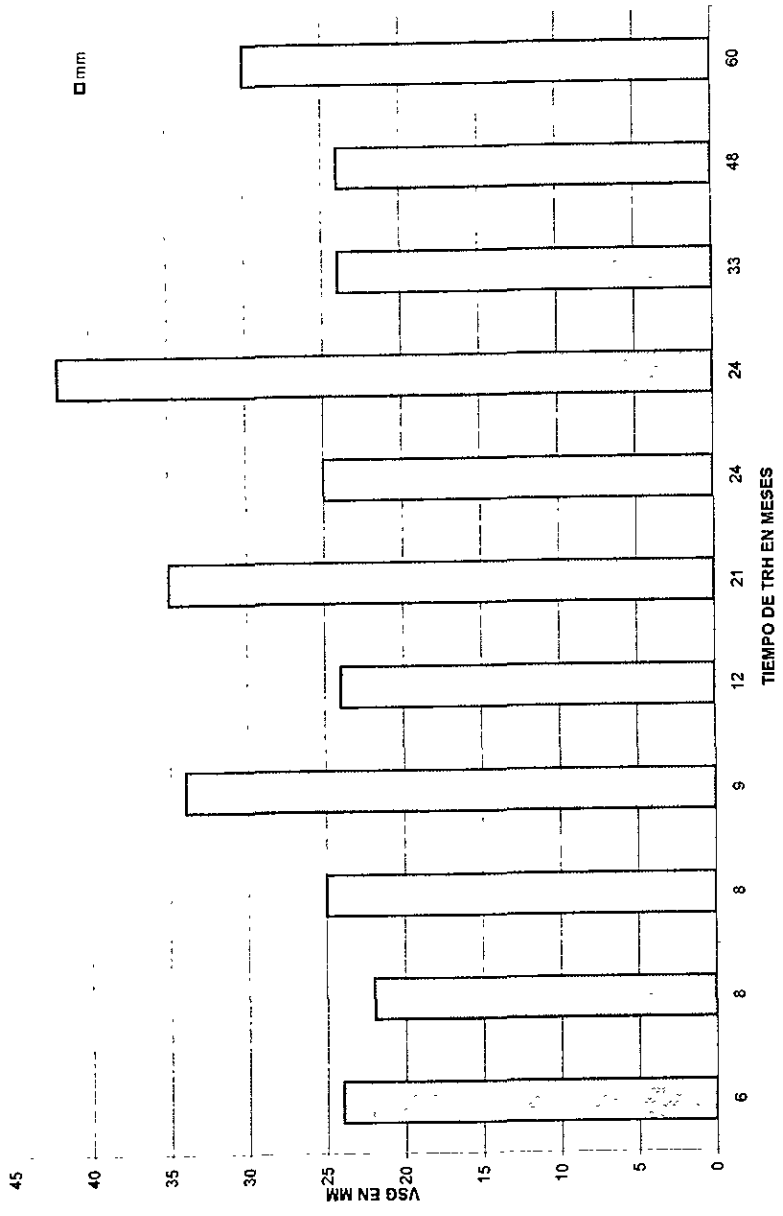


TABLA III. FRECUENCIA DE HAPLOTIPOS DE HLA CLASE I EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS CON TRH (N=30) Y PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LES (N=30)

HLA-A	LES (%)	POST-MENOP(%)	HLA-B	LES(%)	POST-MENOP(%)
A 1	8.6	10.8	Bw	3.5	0.0
A 2	31.0	30.4	B 5	5.3	26.0
A 3	10.3	13.0	B 6	5.3	0.0
A 9	13.7	10.8	B 7	10.7	13.0
A10	10.3	0.0	B 8	5.3	2.1
A11	1.7	6.5	B12	12.5	13.0
A19	0.0	2.1	B13	0.0	4.3
A24	0.0	2.1	B15	3.5	2.1
A28	13.7	4.3	B16	14.2	10.8
A29	8.6	6.5	B17	3.5	2.1
Blanco	1.7	13.0	B18	0.0	8.6
			B21	5.3	2.1
			B27	1.7	4.3
			B35	21.4	4.3
			B37	3.5	0.0
			B40	7.1	6.5

TABLA IV. FRECUENCIA DE HAPLOTIPOS DE HLA CLASE II EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS BAJO THR (n=30) Y PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LES (n=30)

HLA-DR	LES (%)	POST-MENOP (%)	HLA-DQ	LES (%)	POST-MENOP (%)
DR 1	12.0	7.3	DQ1	2.3	25.9
DR 3	0.0	9.7	DQ2	11.6	18.5
DR 4	18.0	4.8	DQ3	27.9	0.0
DR 7	10.0	21.9	DQ4	6.9	11.1
DR 8	6.0	7.3	DQ5	16.2	11.1
DR 9	8.0	7.3	DQ6	11.6	18.5
DR10	6.0	2.4	DQ7	16.2	0.0
DR11	10.0	4.8	DQ8	4.6	14.8
DR12	0.0	4.8			
DR13	6.0	2.4			
DR14	2.0	0.0			
DR15	16.0	12.1			
DR17	2.0	4.8			
DR18	0.0	2.4			
DR52	4.0	7.3			

CONCLUSIONES

Aunque la etiología del LES se desconoce, la aparición de un número incontable de anticuerpos en estos pacientes contra componentes propios, indica que el defecto fundamental en el LES se halla en los mecanismos reguladores que conservan la autotolerancia inmunológica, es decir en la falta de reactividad a los propios antígenos del individuo, siendo que ahí radica la capacidad de vivir en armonía con nuestros propios tejidos. La patogenia del LES es poligénica e incluye factores genéticos, ambientales, fármacos y de hormonas sexuales.

Los factores genéticos están principalmente relacionados con el MHC, que en el humano se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y posee tres tipos de genes.(27,28). Los genes clase I más conocidos son el HLA-A,HLA-B y el HLA-C. Estos codifican glicoproteínas expresadas en todas las células nucleadas del organismo y su estructura ha sido plenamente definida ,otros genes clase I son los genes HLA-E,HLA-F y HLA-G los que probablemente sean pseudogenes.

La región clase II tiene genes alfa y beta, así como también otros pseudogenes (DO y DN). Los heterodímeros que sí se expresan son: HLA-DR, DP y DQ. La expresión de los genes clase II, está restringida a ciertos tipos de células, tales como las células presentadoras de antígenos particularmente monocitos, macrófagos, linfocitos B, y linfocitos T activados.

Los genes clase III se sitúan entre las regiones HLA-B y HLA-DR, y son los genes estructurales para los componentes del complemento C2, factor B, C4A, C4B, así como también los genes de la 21-hidroxilasa.

Otros genes "clase IV" son el factor de necrosis tumoral alfa y beta (linfotóxica), proteínas de choque térmico (hsp 70), el gen RD (función desconocida) y 5 genes adicionales llamados BAT (transcritos asociados al HLA-B).

Desde 1971 se describieron asociaciones entre LES y el HLA-B8, posteriormente se describió en caucásicos la asociación de LES con DR2 y DR3, así como deficiencias congénitas del complemento, sobre todo deficiencias del gen C4A al cual se le conoce como alelo nulo (27,29,30). Estudios mas recientes utilizando tipificación de DNA , han identificado haplotipos asociados a la enfermedad y han extendido esta asociación inicial a otros grupos raciales, buscando con ello poder seleccionar los alelos que primariamente confieren la susceptibilidad o la enfermedad, observándose que el grado de asociación varía considerablemente de un grupo étnico a otro, y por razones obvias en los estudios de asociación con enfermedades se requiere que los individuos sanos que servirán de control, sean étnicamente parecidos a los pacientes.

Otro fenómeno importante es el desequilibrio genético, entendiendose por esto, la ocurrencia de dos alelos en un mismo

haplotipo con una frecuencia mayor a lo esperado de acuerdo a las frecuencias génicas individuales, y cuando los haplotipos muestran desequilibrio genético se les conoce como haplotipos extendidos. La asociación de algunos haplotipos con grupos raciales específicos ya ha sido determinada, pacientes caucásicos con LES muestran incremento de haplotipos A1, B8, Cso1, DR3 y DQ2; mientras que en pacientes españoles con LES se ha observado principalmente A30, B18, CF130, DR3 y DQ2 (31,32).

Recientemente se ha demostrado que en México-americanos que comprende un grupo de una mezcla predominantemente de españoles y nativos americanos, los alelos predominantes asociados son HLA-DRB1 y el alelo nulo C4A (33). Sin embargo el dato más constante en todos los grupos estudiados hasta ahora (europeos, americanos, negros, mexicanos, griegos, japoneses y chinos) es la asociación de los alelos nulos del gen C4A (región clase III del MHC). (27, 33).

En relación a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos decir que el encontrar en las pacientes del grupo 1 una mayor frecuencia de algunos haplotipos o bien su ausencia, podría estar relacionado con algún efecto protector para el desarrollo de LES, mientras que estos mismos datos trasladados al grupo 2 , nos podría estar indicando dos posibilidades: su frecuencia aumentada en relación a una mayor susceptibilidad para LES, y su ausencia la pérdida de algún efecto protector. Es obvio que existe un factor genético relacionado y nuestros resultados también muestran que la expresión de los diferentes haplotipos implicados como previamente se comento, dependen de la raza.

Aunque ya se ha comprobado la participación de otros agentes farmacológicos en la génesis del LES, el papel de la THR con estrógenos durante la menopausia no ha sido plenamente estudiado, sin embargo la capacidad que tienen los esteroides gonadales para alterar el

curso de las enfermedades autoinmunes ha sido observado en un marco clínico de mas de 100 años, pero la evidencia de tal modulación hormonal ha sido circunstancial o anecdótica, sin embargo son muchos los estudios que han demostrado que los estrógenos facilitan la expresión del LES. Otros hechos que lo reafirman, es que los hombres hipogonadicos pueden tener una mas alta prevalencia de enfermedad autoinmune incluyendo LES (18,34,35), mientras que mujeres que padecen LES también se ha visto que poseen niveles de androgenos más bajos que sus controles sanas (36).

Actualmente esta plenamente comprobada la participación que el embarazo y el uso de contraceptivos orales tienen en la génesis del LES, observándose que muchos de los casos de LES inician después de la administración de anticonceptivos orales lo cual lo hace muy interesante por que ello, parece ocurrir principalmente en individuos predispuestos. Recientemente también se ha visto que otra hormona, la prolactina (PRL), participa en la génesis del LES pues posee un potente efecto

sobre la respuesta del sistema inmune (37,38), la importancia de esto radica en que la secreción de PRL es incrementada por la 16-hidroxiestrone y se ha observado que algunos pacientes con LES tienen una mayor 16 alfa hidroxilación del estradiol.(39,40).

Contrariamente a los hallazgos de Sánchez Guerrero (8), respecto a la participación de la THR con estrógenos en la génesis del LES, nuestra población en estudio no mostró efecto deletéreo con la ingesta prolongada de estrógenos (hasta 5 años), es probable que en estos resultados tenga importante influencia el factor racial , ya que el estudio inicialmente citado incluyo en su mayoría a pacientes caucásicas en quienes se ha comprobado ya la susceptibilidad genética para LES.

En relación a la eritrosedimentación globular aumentada en 11 pacientes, se considera que es un análisis sensible pero inespecífico (41), el cual puede aportar los primeros datos de enfermedad, cuando otros

signos químicos o físicos aún son normales pudiendo encontrarse significativamente incrementado en procesos inflamatorios, infecciosos y autoinmunitarios etc. Por otro lado existen otros factores que pueden alterar los valores de la VSG acelerándola (42) como son: el no utilizar la cantidad exacta de anticoagulante, no mezclar adecuadamente la muestra, retardar su envío al laboratorio, hemólisis y la constricción prolongada con el torniquete que en ocasiones causa hemoconcentración.

En apoyo a nuestros resultados cabe comentar que los hallazgos de Sánchez Guerrero, ya han sido cuestionados en relación a que dicho estudio fue prospectivo-observacional-omnibus y no una prueba diseñada para evaluar la asociación entre la THR, y el riesgo para desarrollar lupus, lo cual probablemente llevo a la sobreestimación de la enfermedad teniendo como principal explicación el haber realizado una mala selección de las pacientes, pudiendose haber incluido a sujetos con otros padecimientos autoinmunes no reumáticos que pudieran verse

afectados por la THR, o bien el haber diagnosticado y tratado en forma errónea a pacientes con síndrome climatérico, realizándose en ellas un diagnóstico tardío de LES.

Existen muchas evidencias clínicas y experimentales (modelos de lupus) que apoyan la creencia de que los estrógenos y el LES no se llevan, pero la hipótesis de un papel determinante de los esteroides sexuales no ha sido aún probado en el humano; sin embargo son muchos los efectos de los estrógenos durante la menopausia y toman importancia en el LES por lo siguiente: el riesgo incrementado de osteoporosis exagerada por la menopausia y glucocorticoides y la disminución de hasta un 40% en el riesgo de enfermedad coronaria (44,45).

Por lo expuesto previamente y con base en los hallazgos de nuestro estudio podemos concluir que no existe relación entre la THR con estrógenos y la aparición de LES en pacientes postmenopáusicas sin riesgo para enfermedad autoinmune (lupus) , y su aparición podría estar determinada por otros factores involucrados en la génesis del LES.

BIBLIOGRAFIA.

1. Goodman GA y cols. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA 7ma ed. Buenos Aires :Panamericana ,1987:1348-1349.
2. Dunne P et al. HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND DIABETES MELLITUS Clinical Endocrinology 1996,44:615-620.
3. Shirley A. et al. RISK OF ENDOMETRIAL CÁNCER IN RELATION TO USE OF OESTROGEN COMBINED WITH CYCLIC PROGESTAGEN THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN The Lancet 1997,349:458-461.
4. Edward G, Steven J. POSTMENOPAUSAL ESTROGEN THERAPY Elsevier Science 1995,6:50-54.
5. Sillero M. et al. MENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND BREAST CANCER: A META-ANALISIS Obstetrics and Gynecology 1992,79:286-294.

6. S. Gupta , J Rimer. HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND CARDIOVASCULAR DISEASE. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996,52,119-125.
7. Thorneycroft Y. PRACTICAL ASPECS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY Hormone Therapy 1995,38:243-255.
8. Sanchez GJ. et al. POSTMENOPAUSAL ESTROGEN THERAPY AND THE RISK FOR DEVELOPING SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Annals of Internal Medicine 1995,122:430-433.
9. Ronald E, Van V,McGuire. ESTROGEN,PROGESTERONE AND TESTOSTERONE CAN THEY BE USED TO TREAT AUTOINMUNE DISEASE Cleveland Clinic Journal of Medicine 1994,61:276-284.
10. Olsen N,Kovacs W. GONADAL STEROIDS AND IMMUNITY Endocrine Rewiews 1996,17:369-384.

11. Carlsten H. et al. ESTROGEN ACCELERATES IMMUNE COMPLEX GLOMERULONEPHRITIS BUT AMELIORATES T CELL-MEDIATED VASCULITIS AND SIALOADENITIS IN AUTOIMMUNE MRL 1pr/1pr MICE. *Cell Immunol* 1992,144:190-202.
12. Masi AT,Kaslow RA. SEX EFFECTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A CLUE TO PATHOGENESIS *Arthritis Rheum* 1978,21:480-484.
13. Kornreich H. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDHOOD *Clin Rheum Dis* 1976,2:249-254.
14. Beeson B. AGE AND SEX ASSOCIATIONS OF 40 AUTOIMMUNE DISEASES *The american Journal of Medicine* 1994,96:457-462.
15. Jungers P et al. INFLUENCIA OF ORAL CONTRACEPTIVE THERAPY ON THE ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Arthritis Rheum* 1982,25:618-623.

16. Petri M, Robinson C. ORAL CONTRACEPTIVES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Arthritis Rheum 1997,40:797-803.
17. Ben-Chetrit A, Ben Chetrit E. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS INDUCED BY OVULATION INDUCTION TREATMENT Arthritis Rheum 1994,37:1614-1617.
18. Lima F et al. OBSTETRIC OUTCOME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Seminars in Arthritis Rheumatis 1995,25:184-192.
19. Petri M. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY Rheumatic Disease Clinics of North America 1994,20:89-110.
20. Petri M, Howard D, Repke J. FREQUENCY OF LUPUS FLARE IN PREGNANCY Arthritis and Rheumatism 1991,34:4538-4545.
21. Stern R. et al. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ASSOCIATED WITH KLINEFELTERS'S SYNDROME Arthritis and Rheumatism 1977,20:18-22.

22. Talal N. SEX STEROID HORMONES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Arthritis Rheum* 1981,24:1054-1056.
23. Fritzler J. DRUGS RECENTLY ASSOCIATED WITH LUPUS SYNDROMES *Lupus* 1994,3:455-459.
24. Yung L. Richardson C. DRUG-INDUCED LUPUS *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1994,20:61-86.
25. Braunwald E. y cols. HARRINSON-PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA 11va. ed. Mexico: Interamericana-McGraw-Hill,1989:1731-1738.
26. Tan EM. et al. THE REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS *Arthritis Rheum* 1982,25:1271-1277.
27. Granados A,Yamamoto F. LAS BASES GENETICAS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES *Revista de Endocrinología y Nutricion* 1996,4:6-14.

28. Guizar V. GENETICA CLINICA 2da. ed. Mexico: Manual Moderno 1994:389-402.
29. Howard PF. et al. RELATIONSHIP BETWEEN C4 NULL GENESHLA-D REGION ANTIGENS AND GENETIC SUCEPTIBILITY TO SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CAUCASIANS AND BLACK AMERICANS Am J Med 1986,81:187-193.
30. Dong R. et al. DIFFERENCE IN HLA-LINED GENETIC BACKGROUND BETWEEN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Tissue Antigens 1993,41:20-25.
31. Gomez-Reino JJ. et al. IMMUNOGENETICS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN SPANISH PATIENS: DIFFERENTIAL HLA MARKERS Immunobiology 1991,182:465-471.
32. De Juan D. et al. DIFFERENTIAL CONTRIBUTION OF C4 AND HLA-DQ GENES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS SUSCEPTIBILITY Human Genet 1993,91:579-584.

33. Reveille D, Moulds M, Arnett C. MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX CLASS II AND C4 ALLELES IN MEXICAN AMERICANS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS
Tissue Antigens 1995,45:91-97.

34. Bizzarro A. et al INFLUENCE OF TESTOSTERONE THERAPY ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF AUTOIMMUNE DISEASES ASSOCIATED WITH KLINEFELTER'S SYNDROME J Clin Endocrinol Metab 1987,64:32-36.

35. Olsen NJ, Kovacs WJ. CASE REPORT :TESTOSTERONE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A PATIENT WITH KLINEFELTER'S SYNDROME Am J Med Sci 1995,310:158-160.

36. Lahita G. et al. LOW PLASMA ANDROGENS IN WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Arthritis and Rheumatism 1987,30:241-248.

37. McMurray W. et al. LONGSTANDING HYPERPROLACTINEMIA ASSOCIATED WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: POSSIBLE HORMONAL

STIMULATION OF AN AUTOIMMUNE DISEASE The Journal of Rheumatology 1994,21:843-850.

38. Berezi L. THE IMMUNOLOGY OF PROLACTIN Semin Reprod Endocrinol 1992,10:196-219.

39. Lahita G. et al. INCREASED 16 ALFA -HYDROXILATION OF ESTRADIOL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Journal of Clinical Endocrinology and Metabolis 1981,53:174-178.

40. Lahita G. et al. DETERMINATION OF 16 ALFA-HIDROXIESTRONE BY RADIOIMMUNOASSAY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS Arthritis Rheum 1985,28:1122-1127.

41. Todd-Sanford-Davidson. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO CLINICO POR EL LABORATORIO 8va. ed. Barcelona :Salvat,1988:773-774.

42. Hamilton H,Rose M. DIAGNOSTICO CLINICO Ira. ed. Mexico:Interamericana 1985:18-19.

43. Buyon P,Belmont H. LETTER TO THE EDITOR "POSMENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND SYSTEMIC

42. Hamilton H, Rose M. DIAGNOSTICO CLINICO 1ra. ed. Mexico: Interamericana 1985:18-19.
43. Buyon P, Belmont H. LETTER TO THE EDITOR "POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS" Annals of Internal Medicine 1995,123:161.
44. Belchetz PE. HORMONAL TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN N Engl J Med 1994,330:1062-1070.
45. Nabulsi AA. et al. ASSOCIATION OF HORMONE-REPLACEMENT THERAPY WITH VARIOUS CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN N Engl J Med 1993,328:1069-1075