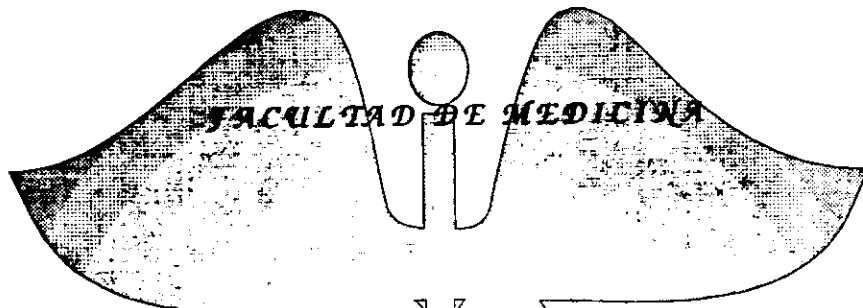


11244
10
29.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO



FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES,
SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA
DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA, EN
PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA.

TESIS QUE PRESENTA

ADELFA URENDA QUEZADA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA

TUTOR RESPONSABLE

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN

Jefe del servicio de REUMATOLOGÍA del Hospital de
Especialidades Centro Médico " La Raza "

266060

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

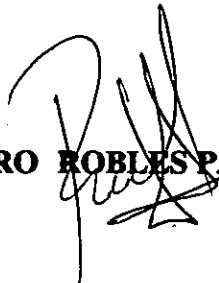


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

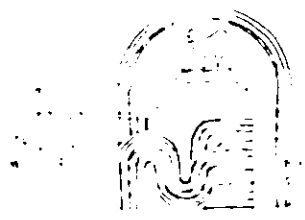
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



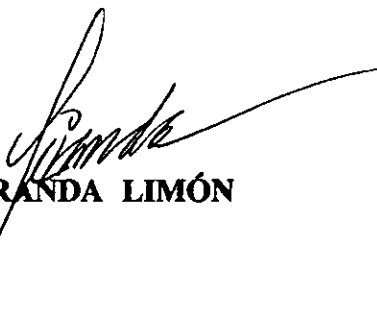
DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

**Jefe de enseñanza
Centro Médico " La Raza "**



DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN

**Jefe del Departamento de Reumatología
Hospital de Especialidades
Centro Médico " La Raza "**

FACULTAD
DE MEDICINA
OCT. 21 1996 ☆
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
ACV

TITULO :

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES MENSTRUALES
SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE
CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA EN PACIENTES CON
NEFROPATÍA LÚPICA.**

TUTOR RESPONSABLE:

Dr. Juan Manuel Miranda Limón.

Jefe del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades
Centro Medico "La Raza".

INVESTIGADOR:

Dra. Adelfia Urenda Quezada.

Residente III de la Especialidad de Reumatología.
Hospital de Especialidades Centro Medico "La Raza".

AGRADECIMIENTOS

A Dios en primer lugar, por haberme permitido vida, facultades y entereza para mi realización como profesionista.

A mis padres por ser el gran apoyo y baluarte primordial a lo largo de toda mi vida, pero sobre todo en estos importantes años de estudio.

A mis hermanos, por escucharme, comprenderme y tolerar mis abruptos cambios en mi estado de ánimo, en todos estos años.

A mis amigos y familiares por todo lo que significa sentir a alguien a tu lado en los momentos de gran presión.

A mis maestros, por ser los escultores de nuestro desarrollo como profesionistas y en muchas ocasiones, como patrón de comportamiento en el desenvolvimiento como médicos.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social y a mis pacientes por ser el instrumento para el desarrollo de mi enseñanza.

A mi asesor, por brindarme el apoyo de una idea y un camino a seguir, además de su paciencia y tiempo.

A todos ustedes : GRACIAS

ADELFA URENDA QUEZADA.

DEDICO ESTA TESIS

**A MIS PADRES, POR TODO LO QUE
QUE SIGNIFICAN EN MI VIDA**

OBJETIVO:

**DETERMINAR LA FRECUENCIA DE ALTERACIONES
MENSTRUALES SECUNDARIAS A LA ADMINISTRACIÓN
CRÓNICA DE CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA EN
PACIENTES CON NEFROPATÍA LÚPICA.**

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

La terapia inmunosupresora en enfermedades mediadas inmunológicamente, se requiere en enfermedad activa con afección a órgano mayor que no ha respondido a regímenes de drogas convencionales, y que por lo tanto, el clínico tenga que enfrentarse a los múltiples efectos adversos de estas drogas. (6, 5, 3,1)

La terapia inmunosupresora por periodos prolongados, puede resultar en una remisión total ó parcial de la enfermedad, más el riesgo de este tratamiento puede ser una gran desventaja para el paciente. (1, 3, 19, 20). Los protocolos convencionales emplean dosis bajas y continuas de inmunosupresores, que producen una remisión lenta del padecimiento ó una remisión parcial. (1, 5)

La ciclofosfamida pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas, cuyos estudios iniciales datan de 1942, y que posteriormente en el año de 1963, con el advenimiento de la era moderna en la quimioterapia del cáncer, se advierten sus primeras aplicaciones clínicas. (2, 9, 14).

En la actualidad, el descubrimiento de múltiples aspectos de la fisiopatología de las enfermedades reumatológicas que implican fenómenos autoinmunes. Han establecido la trayectoria terapéutica de la ciclofosfamida, considerando como efectos inmunosupresores básicos de esta: (6,1, 7, 8, 10)

a) Linfocitopenia, con afección en ambas series : T y B , con una preferencia inicial para la depleción de linfocitos B.(7, 2).

b) Supresión significativa in vitro de la blastogénesis linfocítica, en respuesta a un estímulo antigénico específico, con solo una moderada supresión de la respuesta al estímulo nitrogenado (2,7,11).

c) Supresión de la respuesta de anticuerpos e hipersensibilidad cutánea, (2,7,10).

d) Reducción de los niveles séricos elevados de inmunoglobulinas. (2,7,10).

Sin embargo, a pesar de su gran valor como agente inmunosupresor, se han establecido múltiples efectos tóxicos de este agente, como es el caso de : (1,2).

1.- Supresión medular con predominio de neutropenia. (1,2, 10).

2.- Alopecia (1,6).

3.- Intolerancia gástrica (6)

4.- Cistitis hemorrágica (6)

5.- Hipogammaglobulinemia (1, 6)

6.- Fibrosis intersticial pulmonar (1, 6)

7.- Oncogénesis (6,7)

8.- Alteraciones de la función ovárica y testicular (9, 12, 14)

En el pulso de ciclofosfamida existe una dosis acumulativa baja de la droga, a diferencia de la administración oral. Así mismo la exposición del organismo al riesgo de efectos secundarios en un período corto es más bajo con la administración intravenosa. (11)

Sin embargo, existe el efecto de la inducción de mutación celular por la administración continua a bajas dosis de ciclofosfamida. (6)

Estudios recientes del uso de quimioterapia coadyuvante post-operatoria, 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, (14, 16) y la dosis total administrada (14, 11).

Koyaman at col, reportan el desarrollo de amenorrea en 17 de 18 pacientes tratados con ciclofosfamida por 3 a 14 meses post-operatorios. (14) Presentando ausencia de menstruación después de una dosis total de 5.2 grs., en todas las pacientes mayores de 40 años . (14, 15)

También desarrollaron amenorrea, 4 de 5 mujeres menores de 40 años después de una dosis de 9.3 grs. . Posteriormente, dos de estas pacientes presentaron periodo menstrual después de seis meses de suspendida la terapia.(12, 17)

Las drogas inmunosupresoras se están utilizando en forma importante, en el tratamiento de pacientes con nefropatía lúpica. (5)

La eficacia de este tratamiento, ha sido demostrado en múltiples estudios clínicos, basados en los resultados de estudios de lupus murino. (5,8)

Así mismo, en los pacientes con nefropatía lúpica, se ha estudiado el tratamiento con metilprednisolona en pulsos mensuales, en donde se ha referido buena respuesta en un aceptable porcentaje de pacientes. (5)

Tanto en estudios al azar, como en seguimiento prolongado del NIH, Steinberg at col. refieren la superioridad de la administración de ciclofosfamida IV, en relación al estado de la función renal, tras un seguimiento de 220 meses en forma comparativa con Prednisolona, Azatioprina y Ciclofosfamida oral.(5)

Es alarmante el reporte frecuente, de la presencia de azoospermia en hombres y amenorrea en mujeres, que reciben ciclofosfamida en el tratamiento de condiciones no malignas.(17, 18, 21)

Es controversial lo que se conoce de la patología de la ciclofosfamida en la inducción de la amenorrea. Aunque en estudios previos, se refiere a una mujer prepuber que fallece después de 29 meses de terapia con ciclofosfamida, en la cual la descripción histológica, refiere la ausencia de alteraciones.(11, 12)

Mientras que en otros reportes de pacientes oncológicos, se refiere a la presencia de fibrosis y destrucción del folículo como lesión histológica primaria, con elevación sérica de los niveles de FSH y hormona luteinizante, asociada a una disminución del estradiol sérico. Clínicamente con atrofia del epitelio vaginal, hipoplasia endometrial y desarrollo de amenorrea.(9, 10)

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

Se encontró que 17 pacientes desarrollaron amenorrea secundaria, y solo 2 de las biopsias, presentaron alteraciones histológicas.(13)

Boumpas at col., refieren en estudio reciente de 39 pacientes, con nefropatía lúpica ó LES neuropsiquiátrico la presencia de aumento del riesgo relativo de amenorrea, al ser tratadas con ciclofosfamida.

(10)

Por lo que decidimos investigar la frecuencia de alteraciones menstruales en nuestra población de pacientes con NEFROPATIA LUPICA, y tratada con ciclofosfamida en forma crónica, por medios de pulsos intravenosos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones menstruales que se presentan en las pacientes con NEFROPATÍA LÚPICA, que reciben pulsos de ciclofosfamida ?

ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES :

Dentro del planteamiento del problema contamos con dos variables:

a)VARIABLE INDEPENDIENTE :

"Pacientes con nefropatía lúpica, tratados con ciclofosfamida en forma crónica ".

b)VARIABLE DEPENDIENTE :

"Pacientes que presentan alteraciones menstruales".

HIPÓTESIS :

- A) Hipótesis de Nulidad:** La **ciclofosfamida** en pulsos produce menos alteraciones menstruales que la **metilprednisolona**.
- B) Hipótesis alternativa:** La **ciclofosfamida** en pulsos, produce más alteraciones menstruales que la **metilprednisolona**.

TIPO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio :

- a) Retrospectivo
- b) Observacional
- c) Transversal
- d) Comparativo

UNIVERSO DE TRABAJO :

Pacientes de sexo femenino con glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica, que ameriten manejo con pulsos de ciclofosfamida ó de metilprednisolona.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes derechohabientes del IMSS.
- 2.- Pacientes con glomerulonefritis proliferativa difusa..
- 3.- Pacientes dentro del protocolo de manejo con pulsos de ciclofosfamida intravenosa ó metilprednisolona.
- 4.- Pacientes que acepten participar en el trabajo.
- 5.- Pacientes femeninos de 18 a 40 años de edad.

CRITERIO DE NO INCLUSIÓN :

- 1.- Amenorrea previa a la administración de ciclofosfamida.**
- 2.- Infección crónica ó recurrente.**
- 3.- Pacientes que reciban tratamiento hormonal ó que altere la función ovárica (Danazol, bromocriptina, etc)**
- 4.- Toxicidad a ciclofosfamida ó metilprednisolona.**
- 5.- Embarazo ó lactancia.**

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Falta de tolerancia a la ciclofosfamida ó metilprednisolona.

- 2.- Falta de adhesión al protocolo.

- 3.- Necesidad de recibir otro inmunosupresor.

- 4.- Infecciones intercurrentes frecuentes ó graves u otros eventos que ocasionen interrupción de la terapia con ciclofosfamida ó metilprednisolona.

ÁMBITO GEOGRÁFICO EN QUE SE DESARROLLA LA INVESTIGACIÓN :

Se desarrollará dentro del área correspondiente al servicio de Quimioterapia de consulta externa del Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico La RAZA , del Instituto Mexicano del Seguro Social.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO :

Será por medio de autofinanciamiento, debido a que los recursos son parte de los servicios propios del Instituto, en la atención de sus derechohabientes.

RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARÁN :

- 1.- Médico reumatólogo adscrito HECMR.

- 2.- Médico residente de reumatología Hospital de Especialidades Centro Médico LA RAZA

- 3.- Personal de enfermería.

- 4.- Personal de archivo.

RECURSOS MATERIALES QUE SE UTILIZARÁN

- 1.- Expedientes clínicos.
- 2.- Libreta de registro de datos.
- 3.- Cuestionarios aplicados a las pacientes.
- 4.- Elementos para análisis estadístico.

LÍMITES DE TIEMPO PARA LA INVESTIGACIÓN

Se inició el trabajo desde junio de 1993 y se terminará el 15 de diciembre de 1993.

Su inicio se marca recabando la información al respecto, continuando con el desarrollo de la investigación en el mes de octubre, hasta el 15 de noviembre para concentrar los resultados y realizar el análisis estadístico posteriormente. Completando la investigación durante la primera mitad del mes de diciembre.

CRONOLOGÍA DEL ESTUDIO :

Revisión de bibliografía	8 semanas
Diseño de protocolo	4 semanas
Corrección y aprobación	3 semanas
Recolección de información	4 meses
Concentración de información	2 semanas
Análisis estadístico de datos	1 semana
Elaboración de informe final	8 días
Presentación de resultados	1 semana
Difusión de resultados	3 días

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de manejo de información ya establecida, complementándose con información recabada por interrogatorio dirigido, que no pone en peligro la evolución clínica del paciente, ni - representa riesgo adicional para la vida del paciente.

Por lo tanto, las respuestas de la encuesta mencionada como información confidencial, solo se divulgarán los resultados - estadísticos.

El tratamiento se dio a conocer a las pacientes, las cuales dieron su autorización para entrar al protocolo.

PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA

Los nombres de los pacientes y su afiliación serán recabados del control de la clínica de nefropatía lúpica, con manejo a base de Ciclofosfamida intravenosa y metilprednisolona en pulsos, que hallan completado un año de tratamiento bajo estos regímenes.

La aplicación posterior del cuestionario anexo a este proyecto, es con la intención de evaluar las características de las alteraciones menstruales.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

El grupo control tendrá las mismas características del grupo de pacientes de estudio, pero serán pacientes a los cuales se les manejará solamente con pulsos de metilprednisolona, por un tiempo similar al de los pacientes con ciclofosfamida.

TÉCNICA PARA CONTROLAR LA DIFERENCIA ENTRE LOS SUJETOS EN ESTUDIO

Se realizará una selección homogénea de estos grupos con una distribución aleatoria

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

- 1.- Se llevará a cabo la prueba exacta de Fisher para comparar los grupos.
- 2.- Manejo estadístico por medio de la X^2 (chi cuadrada)

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN MENSTRUAL

Nombre del paciente _____

Sexo _____ Edad _____ Cédula _____

DATOS PREVIOS AL INICIO DE CICLOFOSFAMIDA O METILPREDNISOLONA INTRAVENOSA

Ritmo _____ Menarca _____ IVSA _____ FUR _____

FUP _____ Gestas _____ Partos _____ Cs. _____ Ab. _____

Número de toallas sanitarias utilizadas _____

Observaciones _____

Inicio de LES _____

Dosis promedio de esteroides _____

DATOS DESPUÉS DEL USO DE CICLOFOSFAMIDA VS METILPREDNISOLONA POR UN MÍNIMO DE UN AÑO.

Dosis acumulada _____

Crs _____ Dep. Cr _____ Hb _____ HTO _____ K _____

Na _____ Ác. úrico _____ urea _____ Leuc _____ Linf _____

VSG _____ C3 _____ C4 _____ ANA _____ ADNA _____

Ritmo _____ Dismenorrea _____

Núm. de toallas sanitarias en su día más relevante _____

ALT. MENSTRUALES

OBSERVACIONES

Polimenorrea () _____

Proiomenorrea () _____

Opsomenorrea () _____

Hipermenorrea () _____

Oligomenorrea () _____

Hipomenorrea () _____

Nictomenorrea () _____

Amenorrea () _____

TRASTORNOS MENSTRUALES

- AMENORREA.-** Ausencia de sangrado transvaginal por un periodo de 3 ciclos ó 90 días.
- PROIOMENORREA.-** Proio = precoz, frecuente; ciclos cortos de menos de 21 días.
- OPSOMENORREA.-** Opso = tarde; la menstruación se presenta después del 35o. día.
- POLIMENORREA.-** Menstruación larga de más de seis días .
- HIPERMENORREA.-** Menstruación en mucha cantidad, sangrado abundante (mayor volumen)
- OLIGOMENORREA.-** Menstruación corta. Menor de tres días.
- HIPOMENORREA.-** Menstruación en escaso volumen.
- NICTOMENORREA.-** Aumento en la cantidad de sangrado durante la noche.

RESULTADOS

Se estudiaron treinta pacientes de sexo femenino con nefropatía lúpica, siendo en todos los casos del tipo IV según la clasificación de NIH. Todas las pacientes se encontraban en etapa reproductiva con una edad promedio de 25.9 años con un rango de 19 a 33 años -(previamente al manejo con ciclofosfamida eran eumenorreicas)-- Las pacientes se manejaron con ciclofosfamida en pulsos en una dosis de 0.75 a 1.00 gramos / m² de superficie corporal con administración mensual en un lapso de por lo menos seis meses. Se continuó con administración cada tres meses completando un seguimiento de un año.

La dosis acumulada de ciclofosfamida en promedio para nuestras pacientes fue de 10.86 gr. con un rango de 9.60 a 12.80 gr acumulados en un año.

El tiempo de evolución de lupus eritematoso sistémico al inicio del manejo con ciclofosfamida fue de 3.2 años con un rango de 1 a 8 años.

El grupo control estuvo formado por quince pacientes con nefropatía lúpica tipo IV según NIH, con una edad promedio de 24.8 años con un rango de 19 a 33 años. El tiempo de evolución del LES en estas pacientes fue de 3.4 años, con un rango de 1 a 7 años. (fig. 1)

Las pacientes se manejaron con metilprednisolona en pulsos mensuales de un gramo, por seis meses, continuando trimestralmente hasta completar como mínimo un año.

La evaluación de ambos grupos se realizó en forma retrospectiva, en relación a las alteraciones menstruales observadas, encontramos que en el grupo A (pacientes con manejo a base de ciclofosfamida)

Presentaron: (fig. 2)

a) Proiomenorrea	12 pacientes	40.0 %
b) Opsomenorrea	19 pacientes	63.3 %
c) Polimenorrea	13 pacientes	43.3 %
d) Hipermenorrea	22 pacientes	73.3 %
e) Oligomenorrea	20 pacientes	66.6 %
f) Hipomenorrea	22 pacientes	73.3 %
g) Nictomenorrea	10 pacientes	33.3 %
h) Amenorrea	24 pacientes	80.0 %

Encontrando que en este grupo de pacientes se presentaron alteraciones menstruales en un 96.6 %, que corresponde a 29 de las pacientes. (fig. 3)

Mientras tanto en el grupo B (pacientes manejadas con metilprednisolona) encontramos las siguientes alteraciones menstruales: (fig. 4)

a) Proiomenorrea	2 pacientes	13.3 %
b) Opsomenorrea	1 paciente	6.6 %
c) Polimenorrea	1 paciente	6.6 %
d) Hipermenorrea	2 pacientes	13.3 %

e) Oligomenorrea 5 pacientes	33.3 %
f) Hipomenorrea 7 pacientes	46.6 %
g) Nictomenorrea 4 pacientes	26.6 %
h) Amenorrea 1 paciente	6.6%

Encontrando que el 73% de los pacientes de este grupo presentaron alteraciones menstruales que corresponde a 11 de los pacientes.

Realizamos la comparación entre los grupos por medio de la X^2 encontrando que : (fig, 5)

	X^2	P
a) . - Proiomenorrea	2.19	0.05
b) . - Opsomenorrea	10.81	0.001
c) . - Polimenorrea	4.6	0.05
d) . - Hipermenorrea	2.5	0.05
e) . - Oligomenorrea	3.2	0.05
f) . - Hipomenorrea	2.04	0.05
g) . - Nictomenorrea	0.012	NS (no significativo)
h) . - Amenorrea	18.91	0.0001

Comparamos también la presencia de alteraciones menstruales, agrupando a las pacientes entre mayores de 25 años y menores, encontrando que no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, cuando agrupamos a nuestras pacientes entre las que acumularon más de 10.9 gr y las de menor cantidad, si encontramos una $X^2 = 3.58$ y $P = 0.05$ (fig. 5)

ALTERACIONES MENSTRUALES/CFM

CARACTERISTICAS DE GRUPO

<u>CARACTERISTICAS</u>	<u>CFM</u>	<u>MPD</u>
EDAD (promedio y rango)	25.9 a 19 a 32 a	24.8a 19 a 33a
TIEMPO DE TX	1 a	1 a
DOSIS ACUMULADA (promedio)	10.86grs	10grs
TIPO DE NEFROPATIA	IV.-	IV
TIEMPO EVOLUCION LES (promedio)	3.2 a	3.4 a

HECMN LA RAZA

NEFROPATIA LUPICA / TX. CFM

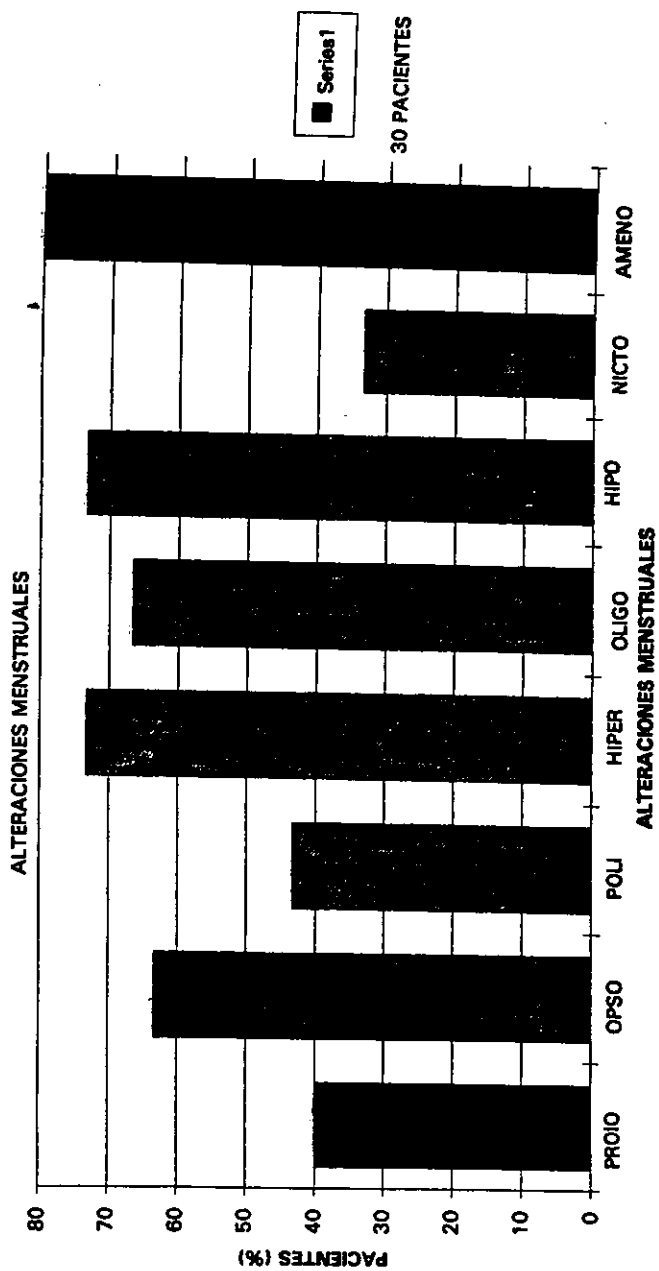
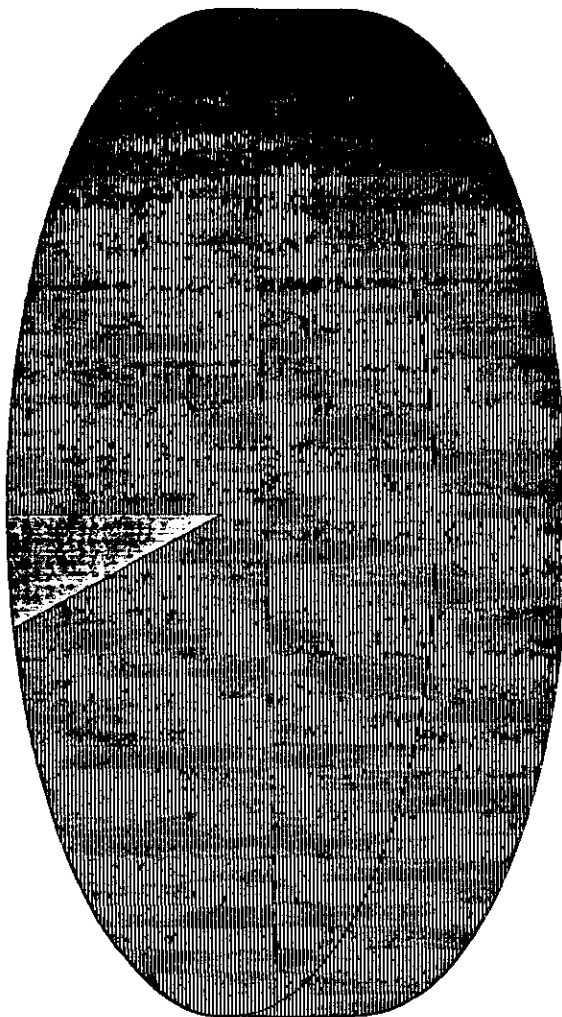


FIG. 2

ALT. MENSTRUALES/CFM

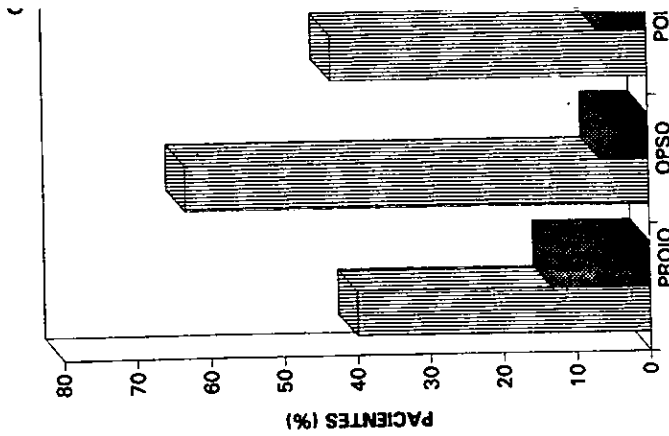
NLS 3.40%



ALT.MENS 96.60%

FIG. 3

NEFROPA



Series1 Series2
CFM MPD

NEFROPATIA LUPICA/TX.MPD

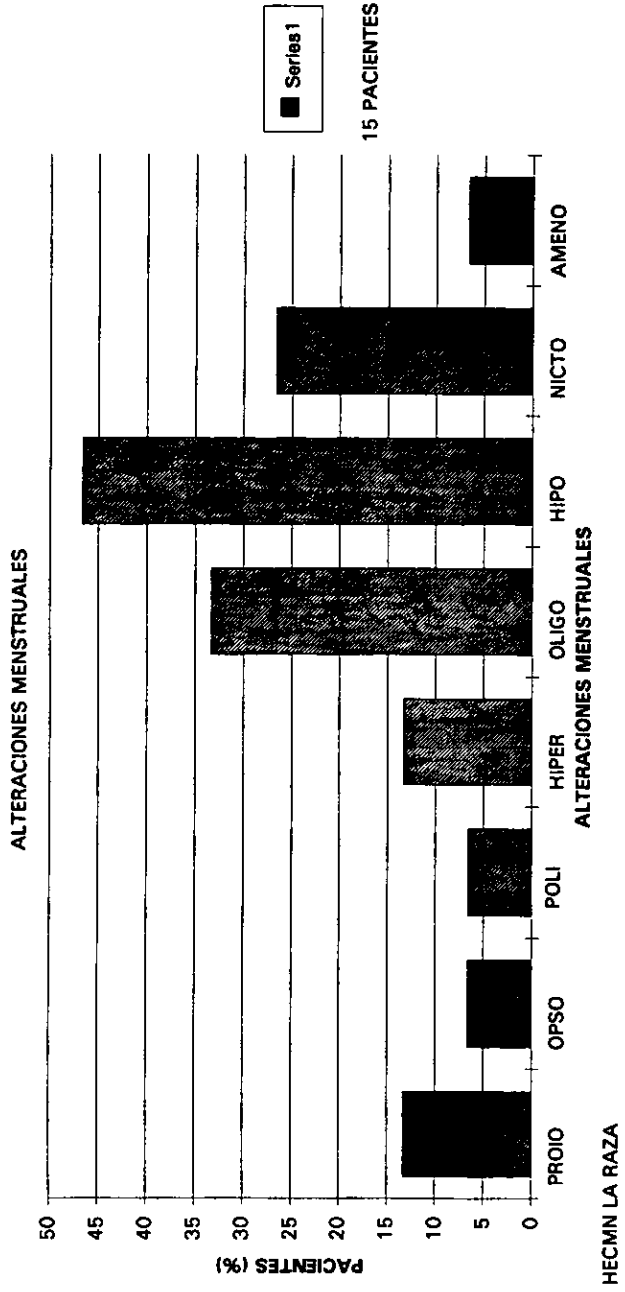


FIG. 4

CONCLUSIONES

La ciclofosfamida pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas . Es una droga de uso común en la terapia inmunosupresora de las enfermedades mediadas inmunológicamente. (1, 3, 9, 14)

En el Lupus Eritematoso Sistémico, existen múltiples alteraciones inmunológicas, dentro de todas sus presentaciones se incluye la nefropatía lúpica. En donde se ha establecido a la ciclofosfamida como una de las principales opciones terapéuticas. (1, 5, 6)

Sin embargo, se ha observado que la Ciclofosfamida presenta múltiples efectos secundarios; uno de los cuales es la **afección ovárica** objetivo de nuestras observaciones . (1, 6, 9, 12)

La traducción clínica de la afección ovárica son las alteraciones menstruales. (10, 11, 12)

Según los resultados obtenidos, la alteración menstrual más frecuente fue la amenorrea en un 80 % de nuestras pacientes. Comparadas con otros estudios, en donde se ha referido que 17 de 18 pacientes con manejo de ciclofosfamida por problemas oncológicos, llegaron a amenorrea, lo que representa un 94 %. (14)

Por lo tanto, ambos resultados son similares. En los pacientes con cáncer la dosis acumulada de ciclofosfamida fue de 5.2 gr . y todas las pacientes fueron mayores de 40 años. (14) **Mientras que en nuestro estudio, la dosis acumulada fue de 10.86 gr con rango de 9.60 gr a 12.80 gr.**

Sin embargo, el rango de edad de nuestras pacientes fue de 19 a 33 años con un promedio de 24.8 años factor importante que puede ser causal de la diferencia.

En nuestro grupo de estudio, la hipermenorrea y la hipomenorrea se presentaron en un 73.3 %. Siendo la nictomenorrea la menos frecuente con un 33.3 %

En comparación con nuestro grupo control, encontramos diferencias estadísticamente significativas, en amenorrea con una $P = 0.0001$ y en opsomenorrea con una $P = 0.001$

Estos hallazgos clínicos, pueden ser indicadores importantes para la modificación de las dosis de ciclofosfamina, o bien, para adoptar algunas medidas de protección ovárica durante el uso de ciclofosfamida. Sobre todo en nuestras pacientes en edad fértil ó con paridad incompleta.

Por lo que consideramos que estudios prospectivos, con un mayor número de pacientes y en algunos casos la toma de biopsia ovárica que apoye nuestros hallazgos, ya que son de gran importancia predominantemente en nuestras pacientes jóvenes.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- S. De Vita, R. Neri, S. Bombardieri. Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases update. *Clin Exp Rheumatol* : 1991 ; 9 : 179 - 193 .
- 2.- Struck Robert F. , Alberts David S. Plasma Pharmacokinetics of Cyclophosphamide and its cytotoxic metabolites after Intravenous versus oral administration in a randomized, cross over trial . *Cáncer Res* 1987 ; 47 : 27 23-26.
- 3.- Schilsky Richard L. , Lewis Brian J. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cáncer. *Ann intern Med* 1980; 93: 109-114 .
- 4.- Warne G. L. MB. , Fairley K. F. MD. Cyclophosphamide -- induced ovarian failure. *N. Engl J. Med* 1973; 289: 1159-1162
- 5.- Steinberg Alfred, Steinberg Susan C. Longterm Preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991; 34 : 945-950.
- 6.- Gibbons Robert B. , Westerman Eric. Acute nonlymphocytic --- leukemia following short-term, intermitten, intravenous cyclophosphamide treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31: 1552-54
- 7.- Brock Norbert . Oxazaphosphorine cytostatics: Past- Present- future. *Cancer Res* 1989 ; 49: 1-7.
- 8.- Austin A. , Dimitrus T. , Boumpas. Risk of amenorrhoea in lupus patients treated with pulse cyclophosphamide therapy. (abstr) *ARA Congress* 1992.
- 9.- Gradishar Willam J., Schilsky L. Ovarian Function Following radiation and Chemotherapy for cáncer. *Sem Oncol.* 1989: 16 : 425 - 436
- 10.- Boumpasm T. Dimitros, Austin III Howard A. Risk for sustained amenorrhoea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy *Ann Inter Med* 1993; 119: 366 - 369

- 11.- Schilsky RL, Lewis BJ. Gonadal Dysfunction in patients receiving Chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 109 - 14
- 12.- Warne GI., Fairley KF. Hobbs JB. Cyclophosphamide induced - ovarian Failure. *N. Engl J. Med* 1973; 289: 1159-62
- 13.- Uldall PR., Kerr DNS. , Tacchi D. Sterility and Cyclophosphamide. *Lancet* 1972; 1: 693-4
- 14.- 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
- 15.- Chapman R. M. Effect of Cytotoxic Therapy in sexuality and --- gonadal function. *Semin oncol* 1982 ; 9 : 84-5
- 16.- Dnistrian A.M., Schwartz M.K., Fracchia A. A. Kaufman R. J. - Hakes T.B. , Curre V.E. Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in menopausal and postmenopausal breast cancer patients. - *cancer* 1983; 51: 803-7
- 17.- Ataya K., Pydyn E., Young J., Struck R. The uptake and metabolism of cyclophosphamide by the ovary. *Sel Cancer Ther* 1990; 6: 83-92
- 18.- Ataya KM., Valeriote FA. , Ramahi-Ataya A. Effects of Cyclophosphamide on the immature rat ovary. *Cancer Res* 1989; 49: 1660-4
- 19.- Lushbaugh C. C. , Casarett G. W. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy. *Cancer* 1976; 37: 1111-20
- 20.- Alderson MR., Jackson SM. : Long Term follow-up of patients with-menorrhagia treated by irradiation. *Br J Radial* 1971; 44: 295-98
- 21.- Miller JJ. , Williams GF., Leissring JC. Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide , including ovarian destruction . *Am J Med* 1971; 50: 531-5