

11262
8



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**"EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE
REEMPLAZO SOBRE LA ACTIVIDAD CLINICA Y LA
OSTEOPOROSIS EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO"**

**T E S I S
PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS
P R E S E N T A**

DRA. MARISOL GONZALEZ PEREZ

Tutor: DR. FCO. JORGE SANCHEZ-GUERRERO

Cotutor: DR. JORGE ALCOCER VARELA

MEXICO. D. F.

2000

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LA ACTIVIDAD CLINICA DE LA ENFERMEDAD Y LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

I.- INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes
2. Justificación

II.-HIPÓTESIS

III.-OBJETIVOS

- 1.Principal
- 2.Secundarios

IV.-METODOLOGÍA

- 1.- Diseño
- 2.- Elegibilidad
- 3.- Definición de términos
- 4.- Criterios: Inclusión
Exclusión
De Terminación temprana del estudio
- 5.- Tamaño de la muestra
- 6.- Descripción del método
- 7.- Apego al tratamiento
- 8.-Monitoreo del progreso del estudio

V.-CONSIDERACIONES ÉTICAS

VI.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

VII.-APOYO FINANCIERO

VIII.-RESULTADOS

IX.-DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

X.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I.-INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune de causa desconocida que predomina en las mujeres en la edad fértil. Se han propuesto diversos factores en su etiopatogenia incluyendo factores genéticos, ambientales, hormonales junto con alteraciones en la inmunorregulación (1). Diversos estudios han mostrado cómo la supervivencia de pacientes con esta enfermedad se ha incrementado de manera importante, del 51% a 5 años en 1955 a 95% a 5 años y 87% a 10 años en esta década (2). Como consecuencia de ello con mayor frecuencia estamos observando pacientes con LEG que alcanzan la menopausia. Las grandes series mundiales de pacientes con LEG reportan que entre el 25-35% de sus pacientes son peri o posmenopáusicas. En el INNSZ el porcentaje de mujeres de edad mayor a 40 años es del 34.5% de un total de 1565 pacientes femeninos.

La menopausia es un cambio endocrinológico que provoca efectos negativos en la calidad de vida de las mujeres con incremento en la morbilidad y mortalidad secundaria a osteoporosis y/o enfermedad cardiovascular. El empleo de Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) se ha demostrado seguro en la población general de mujeres posmenopáusicas, mejora su calidad de vida, es el tratamiento de elección para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y hasta la publicación reciente de un ensayo clínico aleatorizado (estudio HERS) del empleo de THR para prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (3) se consideraba un tratamiento útil en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, hecho que en la actualidad está en cuestionamiento negativo en cuanto a la prevención secundaria sin una respuesta clara en cuanto a la prevención primaria por falta de estudios adecuados.

En pacientes con LEG, el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis es aún mayor que en la población general a estas edades, ya que existen diversos factores directamente relacionados con la enfermedad o con el tratamiento que favorecen el desarrollo de las mismas. Recientemente, en un estudio conducido en el Departamento de Reumatología e Inmunología del INNSZ en 291 pacientes consecutivas con LEG se encontró que la edad promedio de la menopausia fue de 40 años, edad significativamente menor que la observada en la población general que es de 48 años (4). En otro estudio también realizado en el mismo Departamento se observó una prevalencia del 8% de amenorrea mayor de un año, no quirúrgica, antes de los 40 años de edad entre 580 pacientes con LEG entrevistadas en consulta externa. Se desconocen con certeza cuáles son las causas de la menopausia más temprana en estas pacientes, sin embargo, ésta sería un factor adicional para incrementar los riesgos anteriormente mencionados.

De lo expuesto hasta el momento surgiría la idea de que las pacientes con LEG posmenopáusicas podrían ser candidatas para recibir la THR, sin embargo en mujeres con enfermedades autoinmunes, en particular el LEG, no se ha estudiado adecuadamente ni la seguridad de la THR sobre la actividad, ni la eficacia sobre la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis o la enfermedad cardiovascular. El empleo de estrógenos exógenos es visto con cierto temor en estas pacientes ya que existen múltiples estudios que demuestran la importancia de las hormonas sexuales en la etiopatogenia del LEG y otras enfermedades autoinmunes en humanos. Se considera que el pertenecer al género femenino es uno de los factores más importantes para el desarrollo de la enfermedad (5). Las mujeres son de 9 a 12 veces más susceptibles al desarrollo de LEG que los hombres durante la edad fértil, esta preponderancia es menos marcada si la enfermedad comienza antes de la menarquia o tras la menopausia (la relación en estas etapas mujer/hombre es de 3/1). Esta desigual proporción en la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad en ambos sexos sugiere la importancia de las hormonas sexuales en la regulación de la misma. Recientemente en 2 estudios se ha encontrado un incremento superior al doble en el riesgo relativo de desarrollar LEG o lupus discoide en mujeres de la población general en edad posmenopáusica tratadas con estrógenos comparadas con mujeres de la misma edad sin este tratamiento. Este incremento en el riesgo está directamente asociado al tiempo de utilización, a la dosis acumulada y al tipo de THR (6-7). En series de casos se ha observado la reactivación de la enfermedad en pacientes inactivas que tomaban anticonceptivos orales que contenían estrógenos en su composición (8-13) y en etapas con variación importante en las concentraciones en suero de hormonas sexuales

como son la menarquia, los días previos a la menstruación, el embarazo y el puerperio (14-16). Por otra parte se ha observado una disminución en el número de brotes de actividad en pacientes con LEG que desarrollan insuficiencia ovárica secundaria a ciclofosfamida cuando se comparan con el número de brotes desarrollados por pacientes premenopáusicas, lo que nos hablaría del probable efecto protector del estado de hipostrogenismo secundario (17). En pacientes de ambos sexos con LEG se ha encontrado de manera consistente una alteración en el metabolismo de los estrógenos y los andrógenos. El metabolismo anormal de los estrógenos en pacientes de ambos sexos conduce a un incremento en la 16-alfa-hidroxiación de la estrona, lo que da como consecuencia el incremento de metabolitos con mayor poder estrogénico (18), además en las pacientes con LEG se ha detectado un aumento en la oxidación de la testosterona con una disminución paralela de la androstendiona (tanto en el lupus activo como en remisión) y en los varones un aumento del estradiol con una disminución de la testosterona (19-20). En las mujeres con LEG, independientemente del tratamiento, existe con mayor frecuencia alteraciones menstruales, fundamentalmente amenorrea (21). En los estudios publicados sobre tratamiento hormonal en pacientes con LEG se ha visto una diferente respuesta según el género: en las mujeres tratadas con danazol (22-23) y 19-nortestosterona (24-25) se produce una mejoría clínica de la enfermedad al contrario de lo que sucede en los varones tratados con este último fármaco. La ciproterona, que actúa como antiestrógeno, parece mejorar la enfermedad en los estudios publicados (26). En un estudio abierto realizado en 10 pacientes lúpicas con Dehidroepiandrosterona (hormona suprarrenal con moderada actividad androgénica) se observa una mejoría importante en el estado clínico de los pacientes, junto a una disminución en los requerimientos de glucocorticoides (27).

En modelos animales también se pone de manifiesto la importancia de las hormonas femeninas en el desarrollo y curso clínico de la enfermedad. En el modelo murino de lupus las hembras NZB/W F1 tienen títulos mas elevados de autoanticuerpos, desarrollan un cuadro clínico de nefropatía y fallecen precozmente comparadas con los machos (28). El tratamiento de las mismas con andrógenos prolongan su supervivencia, disminuyendo el depósito de inmunocomplejos y el posterior desarrollo de nefropatía (29). La castración prepuberal de los ratones machos NZB/W F1, unido a la administración de estrógenos, causa un patrón similar de enfermedad al que se desarrolla en las hembras (30).

Los mecanismos por los cuales los estrógenos pueden contribuir al incremento en la actividad de la enfermedad son complejos, no están bien definidos y poseen además un gradiente dosis-respuesta. Se conoce su efecto estimulador en los linfocitos B y su efecto supresor sobre la inmunidad celular y la actividad mediada por las células NK y neutrófilos (31-33). Se ha demostrado in vitro que los estrógenos pueden prolongar la supervivencia de células autoinmunes al disminuir la apoptosis de células mononucleares y reducir la producción del factor de necrosis tumoral alfa, lo que podría provocar una exacerbación de la enfermedad (34).

De lo expuesto hasta el momento, se puede afirmar que existe una interacción importante entre el sistema inmune y los estrógenos en la etiopatogenia del LEG. Sin embargo, hasta el momento no existe en la literatura mundial ningún estudio con un diseño experimental sólido que nos oriente sobre la posibilidad o no de tratar a pacientes lúpicas con hormonas sexuales.

El propósito de este estudio es establecer el efecto de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en pacientes con LEG posmenopáusicas en los siguientes aspectos:

I.- EFECTO SOBRE LA ACTIVIDAD DEL LEG

Existen publicadas series de casos clínicos que ponen de manifiesto la reactivación de la enfermedad en pacientes lúpicas que consumían anticonceptivos orales que contienen estrógenos en su composición (8-13). A diferencia de los estrógenos sintéticos empleados en las píldoras anticonceptivas, los estrógenos empleados como THR tienen sólo una sexta parte de la potencia estrogénica y las concentraciones en suero de estradiol alcanzadas tras la toma de THR son sólo de un 20% si las comparamos con el pico menstrual de estradiol alcanzado durante la edad fértil de la mujer, lo que haría que la exposición estrogénica fuese menor en pacientes tratadas con THR que la que existe durante su vida fértil (35).

Existen 2 estudios publicados que valoran cuál es el riesgo para desarrollar LEG en la población general de mujeres posmenopáusicas a tratamiento con THR:

1) En un estudio de cohorte prospectivo de 69,435 mujeres, con un seguimiento de 631,551 años-persona, se observó un riesgo relativo ajustado (RR) de 2.1 (IC95% de 1.1 a 4) para el desarrollo de

masa ósea incluyen: hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica, protección frente a la radiación solar (lo que conlleva a un déficit secundario de vitamina D), inmovilización por artritis, períodos de anovulación, menopausia prematura, bajos niveles de andrógenos, corticoterapia y factores relacionados con la propia enfermedad.

La mayor parte de los autores concluyen que es el tratamiento crónico con glucocorticoides el que influye en mayor medida en la pérdida de masa ósea observada en pacientes con LEG (43-44). Se ha puesto de manifiesto que el riesgo de fracturas de cadera y vertebrales se incrementa en un 50% y un 35%, respectivamente, en aquellos pacientes sometidos a tratamientos a largo plazo con corticoesteroides (45). Los mecanismos de acción implicados son: inhibición directa de la actividad osteoblástica, estimulación de la actividad osteoclástica, disminución de la reabsorción intestinal y renal de calcio (por mecanismos independientes de la vitamina D) que indirectamente producen una estimulación de la hormona paratiroidea con el consiguiente aumento de la resorción ósea y disminución en la producción de las hormonas sexuales. Además poseen un efecto catabólico sobre la masa muscular y esto a su vez puede afectar de forma adversa al metabolismo óseo. La pérdida de la masa ósea afecta a todo el esqueleto, aunque de forma más significativa al hueso trabecular (predominante en el esqueleto axial), siendo la pérdida mayor en los primeros 6 meses de tratamiento. En cuanto a los efectos dosis-repuesta, debido a las variaciones en la susceptibilidad, ha sido difícil de demostrar en forma objetiva (46). Ciertamente existe un grado de incertidumbre acerca de si las dosis bajas de glucocorticoides reducen invariablemente la masa ósea. Algunos estudios indican que la masa ósea a nivel del esqueleto axial en las mujeres premenopáusicas no se ve afectada por la administración de dosis bajas de tratamiento (dosis equivalentes a 7.5 mg de prednisona). Sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas el tratamiento con dosis similares de glucocorticoides sí acelera la pérdida de masa ósea.

Si bien la terapia en días alternos parece tener un efecto benéfico sobre el crecimiento y la supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, no reduce los efectos adversos sobre la masa ósea. En el LEG los glucocorticoides constituyen, en aquellas manifestaciones generalizadas graves, un tratamiento de primera línea, de ahí la importancia en la prevención de sus efectos adversos más importantes.

El tratamiento con la THR, si no existiesen contraindicaciones, estaría indicado en pacientes posmenopáusicas con LEG, en las cuales se añadiría el efecto aditivo del hipogonadismo fisiológico asociado a la menopausia con la pérdida de masa ósea posterior al efecto colateral de los glucocorticoides y de la propia enfermedad. Existen pocos estudios que evalúen la utilidad de la THR en la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis inducida por esteroides: en un estudio retrospectivo de Lukert y cols en pacientes asmáticas posmenopáusicas, en tratamiento con glucocorticoides, observaron que la THR previene la pérdida de masa ósea inducida por los mismos al menos durante un año (47); Hall y cols en un ensayo clínico aleatorizado que evalúa el empleo de THR en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con glucocorticoides observaron a los 2 años de tratamiento un incremento a nivel de la masa ósea en columna lumbar del 3.75% en el grupo con THR, sin cambio alguno en el cuello femoral (48). El único estudio que valora el efecto de la THR en pacientes con LEG hipogonadales a tratamiento crónico con esteroides es el de Kung y colaboradores (39), en éste al cabo de 2 años de tratamiento se observó un incremento en la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar del $2 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$) en el grupo de THR, sin cambio alguno en la cadera. Esta respuesta fue similar a la reportada por los autores anteriores. Independientemente de las causas de la osteoporosis en el LEG, una complicación importante de la misma: las fracturas (fundamentalmente en el ámbito de cadera, cuerpos vertebrales y de extremidad distal del radio) constituyen un grave problema sanitario ya que implican un gasto económico importante en cuidados sanitarios directos, además del gasto ocasionado por incapacidades residuales incrementando la morbimortalidad en estos pacientes. En la población general (en mujeres sin incremento del riesgo para el desarrollo de cáncer mamario) la terapia de elección en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica es la THR. Los estrógenos inhiben la resorción ósea por diferentes mecanismos: protegen al hueso de la acción resortiva de la PTH, estimulan la secreción de calcitonina e inhiben la producción de citocinas con una importante acción resortiva ósea, como la IL-1 e IL-6. Su efecto no sólo se establece al inhibir la pérdida de masa ósea sino que incrementa la misma en las mujeres posmenopáusicas. La dosis mínima de estrógeno necesario es de 0.625 mg/día (si se trata de estrógenos conjugados). Este tratamiento debe de instaurarse en un período de tiempo prolongado, mínimo entre 5 y 10 años (49-53). En la disminución del riesgo de

con THR (71-74). No existe ningún estudio publicado que valore el riesgo de trombosis en pacientes lúpicas en tratamiento con THR.

Ya como efectos colaterales menores del tratamiento, en un 5 a un 10% de las mujeres, aparecen migraña en relación con el inicio de las menstruaciones, urgencia mamaria, flatulencia, ganancia de peso, que se resuelven con la disminución de las dosis de progestágenos y no motivan una suspensión del tratamiento. Los estrógenos modifican la composición de la bilis provocando, en pacientes con predisposición a la formación de cálculos biliares, la posibilidad de enfermedad a nivel de vesícula biliar (75). El reinicio de las menstruaciones constituye un inconveniente en este grupo de pacientes, lo que puede motivar abandono del tratamiento en muchos casos.

2.- JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" son seguidos regularmente 1636 pacientes con el diagnóstico de LEG, de los cuales 1565 son mujeres y de éstas aproximadamente 540 (34.5%) son mujeres mayores de 40 años. Ésta fue la población que directamente recibió los beneficios de este estudio. En México, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) del Gobierno Federal en 1995 la población femenina entre los 40 y 65 años fue de 7,751.767. Considerando que la prevalencia de la enfermedad reportada es de 50-100 casos/100000 habitantes, esperaríamos encontrar entre 3,876-7,752 mujeres con el diagnóstico de LEG en esa franja de edad. Al no existir criterios unánimes sobre la seguridad y la eficacia en el empleo de la THR en la población de mujeres afectas de LEG en edad posmenopáusica, fue necesario establecer correctamente la seguridad y determinar su eficacia en esta área hasta ahora desconocida. Si bien la población estudiada fue sólo de pacientes con LEG, existen otras enfermedades autoinmunes, que afectan predominantemente a mujeres, a quienes podríamos extrapolar, al menos indirectamente, en un futuro los resultados.

No existe consenso en cuanto a la edad máxima a tener en cuenta para la utilización de la THR. En lo que sí coinciden todos los autores es que se necesitan tratamientos superiores a los 5 años para obtener un efecto beneficioso a nivel de la prevención del riesgo de fractura y complicaciones cardiovasculares (75-76).

II.- HIPOTESIS DE TRABAJO

La THR en pacientes lúpicas posmenopáusicas no incrementa la actividad de la enfermedad lúpica, siendo las indicaciones y contraindicaciones similares a las de la población general.

III.-OBJETIVOS

3.1-PRINCIPAL

Determinar el efecto de la THR sobre la actividad clínica de la enfermedad en pacientes lúpicas posmenopáusicas.

3.2-SECUNDARIOS

3.2.1 Determinar el efecto sobre la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas.

3.2.2. Determinar el efecto sobre los síntomas de supresión estrogénica en este grupo de pacientes.

3.2.3. Determinar el efecto sobre la calidad de vida.

3.2.4. Determinar su efecto a nivel de perfil de lípidos.

con THR (71-74). No existe ningún estudio publicado que valore el riesgo de trombosis en pacientes lúpicas en tratamiento con THR.

Ya como efectos colaterales menores del tratamiento, en un 5 a un 10% de las mujeres, aparece migraña en relación con el inicio de las menstruaciones, urgencia mamaria, flatulencia, ganancia de peso, que se resuelven con la disminución de las dosis de progestágenos y no motivan una suspensión del tratamiento. Los estrógenos modifican la composición de la bilis provocando, en pacientes con predisposición a la formación de cálculos biliares, la posibilidad de enfermedad a nivel de vesícula biliar (75). El reinicio de las menstruaciones constituye un inconveniente en este grupo de pacientes, lo que puede motivar abandono del tratamiento en muchos casos.

2.- JUSTIFICACIÓN

En el Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" son seguidos regularmente 1636 pacientes con el diagnóstico de LEG, de los cuales 1565 son mujeres y de éstas aproximadamente 540 (34.5%) son mujeres mayores de 40 años. Ésta fue la población que directamente recibió los beneficios de este estudio. En México, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) del Gobierno Federal en 1995 la población femenina entre los 40 y 65 años fue de 7,751.767. Considerando que la prevalencia de la enfermedad reportada es de 50-100 casos/100000 habitantes, esperaríamos encontrar entre 3,876-7,752 mujeres con el diagnóstico de LEG en esa franja de edad. Al no existir criterios unánimes sobre la seguridad y la eficacia en el empleo de la THR en la población de mujeres afectas de LEG en edad posmenopáusica, fue necesario establecer correctamente la seguridad y determinar su eficacia en esta área hasta ahora desconocida. Si bien la población estudiada fue sólo de pacientes con LEG, existen otras enfermedades autoinmunes, que afectan predominantemente a mujeres, a quienes podríamos extrapolar, al menos indirectamente, en un futuro los resultados.

No existe consenso en cuanto a la edad máxima a tener en cuenta para la utilización de la THR. En lo que sí coinciden todos los autores es que se necesitan tratamientos superiores a los 5 años para obtener un efecto beneficioso a nivel de la prevención del riesgo de fractura y complicaciones cardiovasculares (75-76).

II.- HIPOTESIS DE TRABAJO

La THR en pacientes lúpicas posmenopáusicas no incrementa la actividad de la enfermedad lúpica, siendo las indicaciones y contraindicaciones similares a las de la población general.

III.-OBJETIVOS

3.1-PRINCIPAL

Determinar el efecto de la THR sobre la actividad clínica de la enfermedad en pacientes lúpicas posmenopáusicas.

3.2-SECUNDARIOS

3.2.1 Determinar el efecto sobre la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en pacientes posmenopáusicas.

3.2.2. Determinar el efecto sobre los síntomas de supresión estrogénica en este grupo de pacientes.

3.2.3. Determinar el efecto sobre la calidad de vida.

3.2.4. Determinar su efecto a nivel de perfil de lípidos.

fracturas no sólo influye el tratamiento, sino el tiempo en el que éste es administrado. Así el riesgo de fractura de cuello femoral disminuye en un 28% en tratamientos de 10 años, entre un 40 y un 50% en tratamientos más prolongados, entre los 15 y 20 años, respectivamente (54).

III.- MEJORA DE LOS SÍNTOMAS CLIMÁTERICOS ASOCIADO A UNA GANANCIA SIGNIFICATIVA EN LA CALIDAD DE VIDA

Con la THR se alivian o modifican los síntomas vasomotores secundarios a la menopausia (los bochornos, la sudoración nocturna, la dispareunia y las molestias derivadas de la sequedad y atrofia a nivel de la mucosa vaginal y vesical, respectivamente). Al mismo tiempo mejoran el deseo sexual y el estado de ánimo en este grupo de pacientes (56-57).

IV.-CAMBIOS EN EL PERFIL DE LÍPIDOS

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares son una causa mayor de muerte en pacientes con LEG. En las series publicadas desde 1970 entre un 6- 20 % de las muertes se deben a enfermedad cardiovascular y un 4-15% a enfermedad cerebrovascular (58-59). Muchas de estas muertes son causadas por enfermedad aterosclerótica que se inicia en la edad premenopáusicas. En las mujeres de la población general la edad se ha asociado a un incremento en las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, LDL colesterol y una disminución en las concentraciones de HDL₂ colesterol, todo ello contribuye a un mayor riesgo de aterogénesis. Independientemente del efecto de la edad, la menopausia acentúa estos problemas con incrementos en las concentraciones en suero de la lipoproteína A, incrementos en la oxidación y cambios en el tamaño de las LDL que las hace más aterogénicas. En estas mujeres se ha comprobado que la THR mejora este perfil de lípidos aterogénico en el sentido que disminuye hasta en un 13% las concentraciones séricas de LDL-colesterol e incrementa hasta en un 9% las concentraciones de HDL-colesterol (54-55). La hipercolesterolemia (definida como concentraciones en suero de colesterol total \geq 200 mg/dL) en pacientes con LEG constituyó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y fue el segundo factor de riesgo en frecuencia encontrado en la cohorte del John Hopkins después de la vida sedentaria (60). La prevalencia de hipercolesterolemia varía según las series estudiadas: así en la cohorte de Lupus del John Hopkins fue de un 56% (60) y en la de Toronto hasta de un 75.4% (61). Dado el efecto hipolipemiente de la THR su efecto podría ser beneficioso en la población de pacientes posmenopáusicas con LEG.

Si bien es necesario evaluar el efecto de la THR en pacientes posmenopáusicas con LEG en los aspectos anteriormente señalados, es imprescindible tener en cuenta sus efectos colaterales. Existen estudios, con un buen diseño experimental, que pusieron de manifiesto el incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial, atipias celulares y carcinomas endometriales en pacientes a tratamiento con estrógenos (62-63). Un estudio multicéntrico realizado en Dinamarca, puso de manifiesto que estas alteraciones estaban fundamentalmente asociadas a tratamientos de larga duración. Este incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio disminuyó si al mismo tiempo se añaden progestágenos al tratamiento (64).

Otro de los riesgos es el incremento en la incidencia de cáncer de mama, fundamentalmente en la edad posmenopáusicas, que posee la THR (65). En un estudio de cohorte prospectivo se observó que el incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama se establece a partir de los 55 años y con tratamientos de duración superior a los 5 años. Este mayor incremento del riesgo no disminuyó con la adición de progestágenos (66). No se ha encontrado en la población de pacientes con LEG un incremento mayor de cánceres ginecológicos por lo que se desconoce el impacto que la THR tendría en incrementar o no el riesgo de tumores ginecológicos en esta población.

En cuanto al incremento del riesgo de trombosis en pacientes tratadas con THR hasta 1996 existían pocos estudios epidemiológicos que valorasen este efecto. Hasta esta fecha existían 4 estudios observacionales y un ensayo clínico con escaso número de pacientes, que encontraban un incremento leve del riesgo relativo (RR) para el desarrollo de tromboembolismo en pacientes a tratamiento con THR (RR de 1.2, IC 95% de 0.7- 2.2) (67-70). Recientemente fueron publicados 2 estudios caso-control, un estudio de cohorte prospectivo y un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo que mostraron un incremento de 2 a 4 veces más en el riesgo de tromboembolismo en mujeres a tratamiento

IV.METODOLOGIA

4.1.-DISEÑO

Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 12 meses de duración.

4.2.-ELEGIBILIDAD

4.2.1. PACIENTES

Se estudiaron 92 pacientes posmenopáusicas con el diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology de 1982 (77). Estas pacientes fueron seguidas durante 1 año, siendo valoradas en un total de 7 visitas (incluida la visita basal). Las pacientes fueron divididas en dos grupos en base a números aleatorios para recibir THR o placebo de manera doble ciego. Aquellas pacientes que ya estuviesen bajo THR y decidieran participar en el estudio fueron sometidas a un período de lavado de 8 semanas.

4.2.2. TRATAMIENTO

1. Combinación de estrógenos con progestágenos de forma secuencial:

De manera secuencial se administraron 0.625 mg vía oral de estrógenos conjugados (**Premarin 0.625 mg, Wyeth S.A. de C.V., México D.F.**) asociados (los primeros 10 días de cada ciclo) a 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (**Cycrin 5mg, Wyeth S.A. de C.V., México D.F.**) también vía oral.

2.Placebo:

Las cápsulas fueron de igual forma, tamaño y color que el principio activo. En su interior se almacenó almidón de maíz.

3.A todas las pacientes se les suministraron (de manera independiente a la ingesta diaria de calcio) suplementos de Calcio en forma de Carbonato Cálcico (**Caltrate 600 mg, Whitehal-Robbins, S.A. de C.V.**) 2 comprimidos al día que proporcionaron 1200 mg de Carbonato Cálcico.

4.3-DEFINICIÓN DE TERMINOS

MENOPAUSIA NATURAL: cese permanente de la menstruación resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Para definirla se necesitó un período de amenorrea de duración igual o superior a los 6 meses con concentraciones en suero de hormona foliculo estimulante (FSH) superiores a 25 UI/L por técnica de Radio- Inmuno- Análisis (RIA). La presencia de Síndrome climatérico o edad ≥ 48 años fueron criterios complementarios a la anterior definición. La presencia de 3 de los 4 criterios definió menopausia.

MENOPAUSIA PREMATURA: falla ovárica primaria definida como amenorrea de duración igual o superior a los 12 meses, de cualquier origen, en pacientes de edad inferior a los 40 años.

MENOPAUSIA INDUCIDA: cese de la menstruación debida a pérdida de la función ovárica por cirugía (con o sin histerectomía), quimioterapia o radioterapia.

OSTEOPOROSIS: definida como una densidad mineral ósea (DMO) inferior o igual a - 2. 5 DE (desviación estándar) con respecto al valor promedio en mujeres de 30 años (valor de T) (78).

OSTEOPENIA: DMO comprendida entre -1 y - 2. 5 DE con respecto al valor promedio de mujeres de 30 años (valor de T).

THR: terapia de reemplazo hormonal que incluye estrógenos y progestágenos en su composición.

4.4. CRITERIOS

4.4.1.- CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con el diagnóstico de LEG (77) en menopausia natural, prematura o inducida de edad inferior a los 65 años.

2. Que supieran leer y escribir.

3. Que pudiesen acudir a las citas preestablecidas.

4. Que cubriesen las consideraciones éticas de acuerdo al Comité de Investigación en Humanos del INNSZ.

4.4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Actividad basal lúpica grave (SLEDAI >30).
2. Historia actual o reciente de trombosis arterial o venosa o tromboflebitis activa (en los últimos 6 meses)
3. Historia o presencia de tumores hormono-dependientes (neoplasia endometrial o de mama).
4. Sangrado vaginal de etiología desconocida.
5. Daño hepático agudo o crónico. El daño hepático agudo se definió como una elevación de la aspartatoaminotransferasa (AST), alaninaminotransferasa (ALT) 2 o más veces por encima del rango de referencia del laboratorio. Daño hepático crónico fue definido como la elevación de los tiempos de coagulación o signos clínicos de hepatopatía crónica.
6. Presencia de hiperparatiroidismo 1º o 2º y/o enfermedad metabólica ósea (osteomalacia, enfermedad de Paget) al ingreso del estudio.
7. Hipertiroidismo activo no controlado.
8. Presencia de tumores malignos de cualquier etiología.
9. Insuficiencia renal crónica (creatinina sérica > 1.5 mg/dL).
10. Imposibilidad para evaluar la densitometría ósea al inicio del estudio (artroplastía bilateral de cadera, xifosis o escoliosis graves, fracturas vertebrales a nivel lumbar en número superior a 4).
11. Hipertrigliceridemia familiar o de otro origen conocida en el momento del estudio (TG ≥ 500 mg/dL).
12. Mastografía con sospecha de malignidad con posterior confirmación anatomopatológica tras realización de biopsia.
13. Empleo de fármacos antirresortivos (calcitonina, difosfonatos) en los últimos 6 meses.

4.4.3.-CRITERIOS DE TERMINACION TEMPRANA DEL ESTUDIO

El estudio se consideró finalizado para una paciente en particular cuando se cumplieron algunos de los siguientes criterios:

1. Desarrollo de actividad lúpica grave (SLEDAI >30).
2. Desarrollo de complicaciones atribuibles al tratamiento hormonal: trombosis venosa o arterial, colestasis, neoplasia endometrial o de mama.
3. Desarrollo de HTA grave (TAD ≥ 110 mm de Hg) refractaria al tratamiento.
4. Desarrollo de complicaciones graves, no atribuibles al tratamiento hormonal que requirieron hospitalización (este punto quedó a criterio de los investigadores participantes en el estudio).
5. Falta de apego al tratamiento: no asistencia a cualquiera de las 3 primeras valoraciones posteriores al inicio del estudio.
6. Que la paciente, por cualquier motivo, decidió abandonar el estudio.

4.5.-CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra de este estudio se determinó el valor del SLEDAI basal de las primeras 20 pacientes que habían sido incluidas, obteniéndose un valor de 2.91 ± 2.96 , con una mediana de 2. Existen 2 estudios publicados en donde se evaluó el valor del SLEDAI en 2 cohortes de pacientes lúpicas de centros hospitalarios con características similares al INNSZ, el primero fue evaluado en 185 pacientes de la cohorte del John Hopkins obteniéndose un valor promedio de SLEDAI de 5.43 ± 5.04 , con una mediana de 4 (mínimo 0, máximo 31). Estos autores definieron el brote de actividad lúpica como un incremento en el SLEDAI de 3.0 o más puntos. La incidencia de brote de actividad fue de 0.65 brotes por año-paciente, con una mediana de tiempo para que ocurriese de 12 meses. El 45% de estos brotes precisaron un cambio en el tratamiento (79). El segundo estudio fue realizado a 574 pacientes con el diagnóstico de LEG obteniéndose un valor promedio de SLEDAI de 14.8 ± 9.9 , con un valor de mediana de 10 (mínimo 5, máximo 45) (80).

Considerando los resultados del estudio preliminar realizado en el Departamento de Reumatología del INNSZ, se tomaron como referencia el valor promedio del SLEDAI de 2.91 ± 2.96 y el incremento de 3.0 puntos en el SLEDAI para definir brote de actividad tal y como lo definieron Petri y colaboradores (79). Al mismo tiempo al haberse establecido como criterio de exclusión el tener un valor en el SLEDAI > 30 puntos, no existieron pacientes con valores de tal magnitud como ocurrió en los otros dos estudios previos. El valor de alfa fue de 0.01 a 1 cola. Se calculó una pérdida del 20% de los pacientes en el

de Caltrate 600 mg, Whitehal-Robbins, S.A. de C.V.). Para una adecuada absorción cada comprimido fue consumido de forma separada. Las pacientes siguieron recibiendo la medicación prescrita por sus Reumatólogos tratantes para el control del LEG.

Con la finalidad de que como investigadora no conociese el tratamiento administrado, al principio las pacientes fueron instruidas por un investigador del Departamento de Biología de la Reproducción. Tanto el medicamento como el placebo fueron envasados por la farmacia del INNSZ en frascos opacos. La misma farmacia etiquetó el producto siguiendo la distribución de la lista de números aleatorios que se les había proporcionado. Los códigos fueron almacenados en sobres sellados y sólo serían abiertos en el caso en que alguna paciente presentase alguna reacción adversa grave que requiriese conocer cual había sido la medicación empleada.

4.6.3.- Preparación de los números aleatorios.

Mediante un paquete de computación estadístico (Minitab Statistical Software Minitab, Inc, State College PA.) se elaboraron una serie de 70 números, seleccionados aleatoriamente de una serie de 1-70. A 35 números les correspondió el tratamiento activo y a los 35 restantes el placebo. La elaboración de dichas series fue realizada de manera doble ciega para los investigadores y los pacientes. El código fue entregado a la farmacia del INNSZ, y sólo se abriría al término del estudio o excepcionalmente en aquellos casos que alguna paciente tuviese que finalizar su participación de forma temprana o se sospechase algún efecto adverso atribuible al tratamiento.

4.6.4.-VISITAS DE SEGUIMIENTO

A) EVALUACION REUMATOLÓGICA

En la primera visita de escrutinio se les realizó una valoración global que incluyó: valoración de la actividad de la enfermedad a través del SLEDAI; empleo de medicamentos; existencia o historia reciente de trombosis arterial o venosa, tromboembolismo o tromboflebitis; daño hepático agudo o crónico; datos clínicos de hipertiroidismo activo; insuficiencia renal crónica o existencia de tumores malignos.

Posteriormente las pacientes que entraron al estudio tuvieron una valoración basal y 6 visitas de seguimiento (a los 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses). Previo al comienzo del estudio, se realizó una sesión de entrenamiento, para alcanzar un consenso, en relación al uso de los instrumentos de medida (SLEDAI, SLICC-ACR, SF-36 e Índice de Beck) entre los reumatólogos participantes (Dr. Jorge Sánchez-Guerrero y la Dra Marisol González). En todo momento los reumatólogos desconocieron la historia ginecológica de la paciente (fundamentalmente si se reinició o no el ciclo menstrual).

Fueron registradas las siguientes variables:

1.Datos generales (sólo en la valoración basal).

Se llenó una forma estandarizada que contiene los datos sociodemográficos y las características de la enfermedad (número de criterios para LEG, tiempo de evolución de la enfermedad) generales de todas las pacientes que ingresaron al estudio.

2.Actividad del Lupus (en cada visita).

Fue determinada a través del SLEDAI. El SLEDAI es un índice desarrollado en colaboración entre reumatólogos estadounidenses y canadienses, el cual ha sido posteriormente validado en numerosos países. El SLEDAI contiene un total de 24 descripciones que abarcan datos clínicos y de laboratorio de la afectación de 9 sistemas orgánicos. Se registra los datos de actividad que ocurrieron los 10 días previos a la visita de seguimiento. Su valor va desde un mínimo de 0 a un máximo posible de 105 (80).

3.Valoración del índice de daño crónico (basal, al año o antes si discontinuase).

Se realizó a través del SLICC / ACR. Este instrumento valora el daño que persiste por más de 6 meses debido a la propia enfermedad o al tratamiento empleado. Valora la afección en 12 sistemas orgánicos y su valor va desde un mínimo de 0 a un máximo teórico de 47 (81).

4.Uso de medicamentos (en cada visita).

Se registró el empleo, la dosis y el tipo de los siguientes fármacos: corticosteroides, (prednisona o equivalente), inmunosupresores (Metotrexate, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida), cloroquina y antiinflamatorios no esteroideos, así como cualquier otro adyuvante empleado. Esta información fue utilizada como una medida indirecta para estimar la actividad de la enfermedad.

5.Se empleó la versión en español del cuestionario de Estado de Salud SF-36, que ha sido utilizado y validado en numerosos países para valorar calidad de vida en la población lúpica, al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses (82).

6. Se midió depresión a través de una escala ya validada en el INNSZ en población lúpica: inventario de Beck, al inicio, a los 6 y 12 meses (83).

7. Encuesta sobre actividad física y recordatorio de dieta de 3 días (sólo en la visita basal). Esta determinación fue complementaria a la toma de lípidos y lipoproteínas en sangre.

8. Independientemente de las visitas de seguimiento establecidas en el protocolo de estudio, las pacientes ante cualquier dato de actividad clínica de la enfermedad u otro proceso médico o quirúrgico acudieron a la consulta de Reumatología en donde eran valoradas. Todos estos datos fueron consignados en un expediente anexo con la finalidad de no perder ninguna información de las pacientes fuera de las visitas previstas en el protocolo de estudio. Debido al riesgo añadido de trombosis que supone la inmovilización por causa médica o quirúrgica, o por fracturas, toda paciente debió abandonar la medicación del estudio durante estos episodios, aceptándose un máximo de 2 semanas. Todo abandono mayor se consideró como discontinuación temprana del estudio.

B) VALORACIÓN POR BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

En este Departamento se realizó un primer escrutinio de las pacientes que consistió en:

1. Interrogatorio y exploración pélvica y mamaria.

2. Mastografía (si existió sospecha de malignidad se realizó biopsia de la lesión sospechosa y posterior estudio anatomopatológico para su confirmación). Esta se repitió si la paciente discontinuó después de los 9 meses de seguimiento. Si la paciente tenía 35 años o menos se le realizó un ultrasonido mamario (en caso de sospecha de malignidad se les realizó también biopsia).

3. Papanicolaou (se realizó al inicio, al año o al momento de discontinuación si la paciente ha cumplido 9 meses en el estudio).

4. Valoración del Síndrome climatérico y determinación de las concentraciones circulantes en suero de FSH (sólo en pacientes de edad menor o igual a 55 años) por técnica de RIA. Tras esta visita se excluyeron a aquellas pacientes con sospecha de neoplasia ginecológica y/o de mama, o que no se cumplieren los criterios establecidos para la definición de menopausia.

Posteriormente las pacientes que ingresaron al estudio tuvieron una primera visita basal y 6 visitas de seguimiento (a los 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses), en las que se realizaron exploración ginecológica y de mamas para la detección oportuna de los efectos secundarios al tratamiento, aparición de lesiones preneoplásicas o neoplásicas.

En cada visita se realizó una valoración semicuantitativa del Síndrome Climatérico a través de la escala de Greene (84) y un patrón del ritmo de sangrado.

Para valorar el apego de las pacientes al tratamiento se realizó una determinación en suero de estradiol (rango por RIA entre 60-120 pg/mL) en las primeras 4 visitas.

C) VALORACIÓN POR EL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL

En la primera visita de escrutinio se evaluaron los factores de riesgo que presentaban las pacientes para el desarrollo de osteoporosis. Los factores de riesgo que se tuvieron en cuenta fueron:

Empleo de glucocorticoides (definido como cualquier dosis de prednisona, o equivalente, consumido los últimos 6 meses).

Empleo de terapia tiroidea sustitutiva en caso de hipotiroidismo.

Se recogieron, asimismo, las siguientes variables:

Antecedentes familiares de osteoporosis.

Bajo índice de masa corporal.

Déficit de estrógenos antes de la menopausia (períodos prolongados de amenorrea por ejercicio excesivo, Anorexia Nerviosa, hiperprolactinemia)

Menopausia prematura o inducida.

Baja ingesta de calcio (ésta fue valorada por una Nutrióloga de este Departamento).

Vida sedentaria

Nuliparidad.

Existencia o no lactancia materna.

Consumo excesivo de: alcohol, tabaco, cafeína, proteínas, fosfatos

Malabsorción intestinal

Intolerancia a la lactosa

Fármacos inductores de pérdida de masa ósea: heparina, anticoagulantes orales, anticonvulsivantes, Litio, etc.

Tiempo de evolución, en años, desde la menopausia al ingreso al estudio.

En una segunda visita de escrutinio se midió la densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar L2-L4 y cadera (cuello femoral, trocánter y triángulo de Ward) por densitometría radiológica de doble energía (DEXA) utilizando el densitómetro Norland XR-26, Mark II. Si bien fueron medidas las 3 regiones de la cadera, dado que la densidad mineral ósea en cuello femoral predice mejor el riesgo de fractura futuro fue ésta región la que se informó y comparó con la columna lumbar. La columna lumbar fue medida en posición supina con elevación de las extremidades inferiores lo que permite un enderezamiento de la curvatura lordótica a ese nivel, para evitar en la medida de lo posible las interferencias con apófisis espinosas u otras estructuras óseas a ese nivel. Se tomó como referencia para todas las pacientes la medición de la cadera derecha. Los resultados de cada región analizada fueron expresados como masa ósea en g/cm², índice T o Z. Para la columna lumbar se tomaron como controles de referencia población hispánica y para cuello femoral población caucásica. La densitometría ósea fue realizada de nuevo a los 12 meses.

4.6.5.- VARIABLES DE LABORATORIO

I.-Por parte del Departamento de Reumatología:

A) En la basal:

- 1) Biometría hemática con diferencial.
- 2) Química sanguínea: creatinina (Cr), glucosa y creatinfosfoquinasa (CPK).
- 3) Examen general de orina.
- 4) Cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.
- 5) Estudios inmunológicos: captación de DNA, niveles de C3 (rangos normales entre 52.2 a 170.9 mg/dL) y C4 (rangos normales entre 12.1 a 39.5 mg/dL).
- 6) Depuración de creatinina.
- 7) Muestra para estudios de coagulación (tiempo de protrombina, TTPA, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico y antibeta γ glicoproteína).
- 8) Perfil lipídico completo: colesterol total, triglicéridos, apob, colesterol LDL y colesterol HDL

B) En cada una de las 6 visitas de seguimiento:

Biometría hemática con diferencial, química sanguínea (Cr y CPK), examen general de orina, cuantificación de proteínas urinarias, estudio inmunológico (captación de DNA, C3 y C4) y depuración de creatinina.

C) Al primer y tercer mes de seguimiento se repitieron los estudios de coagulación.

D) A los 9 meses nuevo perfil lipídico completo.

II.-En el Departamento de Biología de la Reproducción:

- 1) Determinación de FSH en sangre al inicio del estudio.
- 2) Concentraciones de estradiol en sangre en las primeras 4 visitas.

III.-En el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral:

En la basal, a los 6 y 12 meses electrolitos séricos y urinarios y marcadores de remodelación ósea, que consistieron en:

a) Sangre: calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea molécula intacta (PTH MI), osteocalcina (OC).

b) Orina: niveles de Ca, P, hidroxiprolina (OHP) y N-telopéptidos (NTx).

Los valores de referencia del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral fueron los siguientes:

Ca sérico: 8.4-9.9 mg/dL; P sérico: 2.4-4.3 mg /dL;

PTH MI (en mujeres menopáusicas): 12-53 pg/mL

OC: 10-34 ng/mL; OHP: 6-25 mg/g;

NTx: 5-65 nmol/BCE/mmol/ICr

La cantidad total de sangre varió según la visita, así se requirieron 90 mL para la visita basal; al mes y tercer mes 40 mL; a los 6 y 12 meses 55 mL y en el resto de las visitas de seguimiento 26 mL. Esto dió un total de 340 mL de sangre extraída durante el estudio por cada paciente.

Todos estos datos fueron registrados en 2 cuadernos de captura de datos, uno perteneció al departamento de Reumatología y otro al departamento de Biología de la Reproducción.

4.6.6.-PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A) Densitometría ósea (se realizó en la basal y a los 12 meses).

Los resultados se expresaron como densidad mineral ósea (DMO) en gramos por cm². Esta técnica nos permitió valorar:

El valor de T: toma como referencia el promedio máximo alcanzado a los 30 años. Los valores se consideraron anormales cuando estuvieron por debajo de la línea de 1 DE del valor promedio de un adulto joven

El valor de Z: expresa en cuántas DE difiere un sujeto del valor promedio de una población de referencia de edad, sexo y raza equiparables.

Con relación a lo expuesto hasta el momento se definió según la OMS (78):

Normal: cuando el índice T fue superior a -1 DE.

Osteopenia: cuando el índice T estuvo comprendido entre -1 y -2. 5 DE.

Osteoporosis: cuando el índice T fue inferior o igual a -2. 5 DE.

Osteoporosis grave: cuando a la situación anterior se añadió la presencia de fracturas.

B) Mastografía (en visita de escrutinio y si la paciente discontinuó después de la visita del 9º mes).

C) Ultrasonido mamario en pacientes de edad menor o igual a 35 años.

D) Electrocardiograma (en la basal).

4.7.-EVALUACION DE APEGO AL TRATAMIENTO

Se realizó mediante la determinación de las concentraciones de estradiol en sangre (sus niveles deben de encontrarse entre los 60 a 120 pg/dL para valorar que la paciente realmente estuviese tomando la THR si estaba con el tratamiento activo).

4.8.- MONITOREO DEL PROGRESO DEL ESTUDIO

Se realizó una junta semanal convocando a todos los participantes en el proyecto para evaluar las metas intermedias, el apego al estudio de las pacientes, los efectos secundarios encontrados junto con un procesamiento de los datos e información general. Así mismo se tomaron todas aquellas decisiones relacionadas con el curso del estudio que no estuviesen previstas al comienzo del mismo. Se realizó un acta de cada una de las reuniones la cual se archivó en un libro de investigación.

V.CONSIDERACIONES ETICAS

Cualquier ensayo clínico tiene implicaciones éticas que deben ser contempladas. En cuanto a este estudio no existe en la literatura mundial suficiente información para valorar la utilidad de la THR en pacientes con LEG. La terapia que fue empleada es un tratamiento previamente probado y aprobado mundialmente, estableciéndose correctamente su eficacia y seguridad en la población general.

El LEG es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres, en ellas tanto por su enfermedad como por el tratamiento recibido para su control, el desarrollo de osteoporosis, enfermedad aterosclerótica y las complicaciones secundarias que generan: fracturas vertebrales, de cuello de fémur, extremidad distal del radio, cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, etc, se presentan en un porcentaje mayor y a edad más temprana que en la población general.

Por todo lo expuesto hasta el momento era sumamente importante definir si la administración de estrógenos en el período posmenopáusico fue útil para prevenir dichas complicaciones (en nuestro caso concreto el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis y sus complicaciones). Sin embargo, dado el papel importante que las hormonas sexuales desempeñan en la etiopatogenia del LEG fue necesario conocer primero la seguridad de su empleo.

No es fácil reunir un grupo, lo suficientemente numeroso, de pacientes posmenopáusicas con LEG en ninguna parte del mundo. Al contar en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición con una Clínica de Lupus, el Departamento de Biología de la Reproducción y de Nefrología de primer nivel y un número suficiente de pacientes que pueden reunir las características a evaluar en este estudio fue necesario preguntarse: ¿no sería falta de ética el no realizar un estudio que intentase contestar estos interrogantes, en un centro que reunió las facilidades necesarias?.

VI. ANALISIS ESTADISTICO

A) Población a analizar

Se trató de un análisis por intención de tratamiento: todas las pacientes que ingresaron al estudio, fueron incluidas en el análisis. El período de análisis fue desde la evaluación basal hasta la última visita de la paciente haya terminado o no el estudio en el caso de discontinuación temprana.

También fueron comparadas las pacientes participantes con las no participantes para evaluar si la población de estudio es o no representativa de la población general de pacientes lúpicas posmenopáusicas.

B) Análisis estadístico:

Al tratarse de un análisis preliminar, antes de la finalización del estudio, no se han abierto los códigos de tratamiento, un grupo se denominó grupo 55 y el otro 77. Todo el análisis estadístico se realizó de manera ciega empleando estos códigos de tratamiento. Fueron reclutadas un total de 92 pacientes, número mayor al tamaño de muestra establecido al principio en el protocolo de estudio. Todas las pacientes fueron aleatorizadas según lo comentado previamente.

1.- Análisis principal: valoración de la actividad de la enfermedad.

La actividad de la enfermedad fue medida a través del SLEDAI que es un instrumento ya validado y sensible al cambio en la actividad que pueda aparecer durante la evolución de la enfermedad (80). Cada paciente tuvo un valor promedio SLEDAI (escala continua) durante su seguimiento, obteniéndose un promedio global de cada grupo de tratamiento. El análisis a efectuar fue por intención de tratamiento, comparando el valor promedio de todas las mediciones de actividad de cada paciente entre los 2 grupos de tratamiento (intergrupo) por la prueba de t-Student si siguió una distribución normal o por la prueba de los rangos sumarizados de Wilcoxon si es anormal. La hipótesis a probar fue si existió o no alguna diferencia entre los promedios globales de SLEDAI entre los dos grupos de tratamiento.

El SLEDAI comprendió variables clínicas y de laboratorio que valoraron la existencia o no de actividad en la paciente en los 10 días previos a su visita de seguimiento. Al tratarse de pacientes en la menopausia en donde se estaban iniciando o ya estaban establecidos los cambios que conllevarían a atrofia del epitelio urogenital (lo que provocaría mayor número de cambios en el examen general de orina por esta alteración o por la mayor predisposición a infecciones ginecológicas o urinarias asintomáticas), la edad avanzada y la posibilidad de reinicio de las menstruaciones en el grupo de THR existieron ciertas variables de laboratorio que podrían estar sobrestimando el valor del SLEDAI, fue por ello por lo que se realizó una valoración similar a la comentada previamente entre los 2 grupos de tratamiento con el SLEDAI modificado eliminando del valor total la presencia de piuria, hematuria, alteración inmunológica (hipocomplementemia o incremento en la captación de DNA) o piuria y hematuria conjuntamente para probar si existieron o no diferencias entre ambos grupos de tratamiento. La piuria se definió como la presencia en el examen general de orina de más de 5 leucocitos por campo, hematuria se definió como la presencia en el examen general de orina de más de 5 hematíes por campo, hipocomplementemia como la disminución de los niveles séricos de C₃ o C₄. El incremento en la captación del DNA no se ha podido analizar en la totalidad de las pacientes por problemas técnicos en el laboratorio de Inmunología, por lo que no se ha excluido de la valoración del SLEDAI en todas las pacientes.

Dentro de cada grupo de tratamiento (intragrupo) se valoró si existió alguna diferencia entre el valor basal de SLEDAI y los siguientes valores: SLEDAI de cada visita, el promedio global y el promedio de las primeras 3 visitas. Estas mismas comparaciones fueron efectuadas con el SLEDAI modificado.

2.- Densidad de incidencia y cálculo de la Razón de Riesgo (RR) para el desarrollo del primer brote de actividad lúpica.

Se definió Brote de actividad lúpica como el incremento mayor o igual a 3 puntos en el valor del

SLEDAI comparado con el valor basal y con el de la consulta previa (79).

La RR fue calculada como número de brotes por año-paciente entre los 2 grupos de tratamiento. Para cada participante el tiempo-persona fue agregado a las categorías de tratamiento. El tiempo-persona fue calculado desde la fecha de ingreso (basal) hasta la fecha del primer brote, la fecha de pérdida de seguimiento del paciente, la última visita al estudio o el final del mismo, según lo que ocurrió primero. También se calculó la densidad de incidencia de brotes durante el seguimiento sin tomar en cuenta el brote con respecto a la basal y la densidad de incidencia de brotes empleando el SLEDAI modificado. En todos los casos la RR fue informada con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

3.-Cálculo del área bajo la curva

En este estudio cada paciente tuvo, en un tiempo determinado, varias mediciones de SLEDAI (*mediciones repetidas de un mismo evento*). Para valorar la tasa de cambio en cada paciente se calculó su área bajo la curva y el promedio de cada grupo de tratamiento. Cada promedio de área bajo la curva de cada grupo de tratamiento fue comparado entre sí para observar si existió o no un cambio o una diferencia en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos. Sus valores fueron obtenidos con el SLEDAI total y el SLEDAI modificado. De esta manera se valoró adecuadamente la existencia de actividad crónica que el SLEDAI por sí sólo no pudo valorar (85).

4.-Se realizó además el análisis de:

a) Dosis y empleo de prednisona, cloroquina e inmunosupresores.

La diferencia en la dosis de fármaco (dosis promedio durante el período de seguimiento menos la dosis basal) fue analizada empleando los mismos métodos que en el análisis del SLEDAI.

La prueba de chi-cuadrada o la exacta de Fisher (si el porcentaje registrado es bajo) se empleó para comparar la proporción de pacientes que utilizaron específicamente un tratamiento determinado.

b) Aspecto óseo (DMO y marcadores de remodelación ósea)

La densidad mineral ósea de cada paciente fue expresada en g/cm^2 . Se obtuvo un valor promedio global de cada grupo de tratamiento que fue comparado entre sí en la basal y al año de tratamiento para determinar si existía alguna diferencia entre los 2 grupos empleando la prueba de t-Student o la de rangos sumariados de Wilcoxon, según distribución de las variables.

El índice T sirvió para el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, cálculo de sus prevalencias y comparación intergrupo. La prueba de chi-cuadrada o la exacta de Fisher (si el porcentaje registrado es bajo) se emplearon para realizar estas comparaciones.

c) SLICC basal y al año de seguimiento

Se emplearon las mismas pruebas estadísticas ya señaladas anteriormente según el tipo de variable.

Al tratarse de un análisis preliminar en un estudio que todavía no ha concluido no se han analizado otros aspectos de interés como son el efecto de la THR en el área ginecológica, el efecto sobre el perfil de lípidos, su impacto en la calidad de vida medido por el SF-36 o sobre la depresión medida por el inventario de Beck en este grupo de pacientes.

Se ha definido un nivel de significancia de $p < 0.05$ a 2 colas. Todo el análisis fue realizado con el programa estadístico Stata^{tm 5.0}.

VII.- APOYO FINANCIERO

Este proyecto presentó financiamiento por parte del Conacyt (25556-M) y apoyo por parte de los laboratorios Wyeth S.A. de C.V. En mi caso recibí apoyo económico durante 1 año por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (expediente 97 / 5047)

SLEDAI comparado con el valor basal y con el de la consulta previa (79).

La RR fue calculada como número de brotes por año-paciente entre los 2 grupos de tratamiento. Para cada participante el tiempo-persona fue agregado a las categorías de tratamiento. El tiempo-persona fue calculado desde la fecha de ingreso (basal) hasta la fecha del primer brote, la fecha de pérdida de seguimiento del paciente, la última visita al estudio o el final del mismo, según lo que ocurrió primero. También se calculó la densidad de incidencia de brotes durante el seguimiento sin tomar en cuenta el brote con respecto a la basal y la densidad de incidencia de brotes empleando el SLEDAI modificado. En todos los casos la RR fue informada con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

3.-Cálculo del área bajo la curva

En este estudio cada paciente tuvo, en un tiempo determinado, varias mediciones de SLEDAI (mediciones repetidas de un mismo evento). Para valorar la tasa de cambio en cada paciente se calculó su área bajo la curva y el promedio de cada grupo de tratamiento. Cada promedio de área bajo la curva de cada grupo de tratamiento fue comparado entre sí para observar si existió o no un cambio o una diferencia en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos. Sus valores fueron obtenidos con el SLEDAI total y el SLEDAI modificado. De esta manera se valoró adecuadamente la existencia de actividad crónica que el SLEDAI por sí sólo no pudo valorar (85).

4.-Se realizó además el análisis de:

a) Dosis y empleo de prednisona, cloroquina e inmunosupresores.

La diferencia en la dosis de fármaco (dosis promedio durante el período de seguimiento menos la dosis basal) fue analizada empleando los mismos métodos que en el análisis del SLEDAI.

La prueba de chi-cuadrada o la exacta de Fisher (si el porcentaje registrado es bajo) se empleó para comparar la proporción de pacientes que utilizaron específicamente un tratamiento determinado.

b) Aspecto óseo (DMO y marcadores de remodelación ósea)

La densidad mineral ósea de cada paciente fue expresada en g/cm^2 . Se obtuvo un valor promedio global de cada grupo de tratamiento que fue comparado entre sí en la basal y al año de tratamiento para determinar si existía alguna diferencia entre los 2 grupos empleando la prueba de t-Student o la de rangos sumariados de Wilcoxon, según distribución de las variables.

El índice T sirvió para el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, cálculo de sus prevalencias y comparación intergrupo. La prueba de chi-cuadrada o la exacta de Fisher (si el porcentaje registrado es bajo) se emplearon para realizar estas comparaciones.

c) SLICC basal y al año de seguimiento

Se emplearon las mismas pruebas estadísticas ya señaladas anteriormente según el tipo de variable.

Al tratarse de un análisis preliminar en un estudio que todavía no ha concluido no se han analizado otros aspectos de interés como son el efecto de la THR en el área ginecológica, el efecto sobre el perfil de lípidos, su impacto en la calidad de vida medido por el SF-36 o sobre la depresión medida por el inventario de Beck en este grupo de pacientes.

Se ha definido un nivel de significancia de $p < 0.05$ a 2 colas. Todo el análisis fue realizado con el programa estadístico Stata^{tm 5.0}.

VII.- APOYO FINANCIERO

Este proyecto presentó financiamiento por parte del Conacyt (25556-M) y apoyo por parte de los laboratorios Wyeth S.A. de C.V. En mi caso recibí apoyo económico durante 1 año por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (expediente 97 / 5047)

VIII.-RESULTADOS

En la Consulta externa de Reumatología son seguidos regularmente 1565 pacientes femeninos con LEG, de los cuales 540 (34.5%) son mayores de 40 años. De Octubre de 1997 a Marzo de 1999 fueron evaluadas 238 mujeres con LEG mayores de 40 años: 218 (91.6%) pacientes con amenorrea \geq 6 meses y 20 (8.4%) sin amenorrea. De estas 218 pacientes se excluyeron un total de 85 pacientes: 28 (32.9%) por edad mayor a 65 años, 20 (23.5%) no cumplían criterios para la definición de menopausia, 9 (10.6%) por insuficiencia renal crónica, 8 (9.4%) por historia reciente o episodios repetidos de trombosis arterial o venosa o tromboembolismo, 5 (5.9%) por cáncer ginecológico y 15 (17.6%) por otras causas (por orden de frecuencia: hepatopatía crónica, neoplasias no ginecológicas, enfermedad metabólica ósea, empleo de antirresortivos). Cumplían criterios de elegibilidad 133 pacientes de las cuales 92 ingresaron al estudio, 36 rechazaron su participación (40.5% no deseaban participar en un sorteo [de éstas 11 pacientes/ 30.5% lo rechazaron ya que estaban recibiendo THR y no deseaban abandonarla], 29.7% por ser foráneas, 16.2% por causas médicas y 13.5% por causas laborales o económicas) y 5 se encontraban indecisas en ese momento.

Al comparar las características demográficas y clínicas de las pacientes participantes frente a las no participantes se encontró en las primeras mayor peso (63.5 vs 58.2, $p=0.01$), mayor IMC (26.3 vs 23.9, $p=0.003$), mayor hábito tabáquico (41.3% vs 21.6%, $p=0.03$) y mayor ingesta de alcohol (21.7% vs 10.8%, $p=0.07$) (tabla 1). Dada la diferencia encontrada en el IMC se efectuó el análisis subdividiendo en subgrupos considerando el punto de corte que define sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) y el establecido como predictor de trombosis venosa ($IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$) entre los 2 grupos obteniéndose los siguientes resultados: $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ 51 pacientes (55.4%) en el grupo de las participantes vs 16 pacientes (44.4%) en las no participantes, $p=0.32$; para $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$ 43 pacientes (46.7%) en el grupo de las participantes vs 6 (16.6%) para las no participantes, $p=0.02$.

No se encontraron diferencias en las variables de interés que podrían afectar a la representatividad de la muestra (número de criterios para LEG, índice de daño crónico medido por el SLICC-ACR, escolaridad, estado civil, empleo de THR y tiempo de evolución de la enfermedad) (tablas 1 y 2).

A.-CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES PARTICIPANTES

1.-Características sociodemográficas

La edad promedio de las pacientes al momento del estudio fue de 48.9 años, su índice de masa corporal era de 26.3 ± 14.6 (51 pacientes (55.4%) presentaron un $IMC \geq 25$ y 43 pacientes (46.7%) un $IMC \geq 27$), la mayor parte 63 (68.5%) estaban casadas, presentando 68 (73.9%) la menopausia a una edad mayor o igual a los 40 años y 24 (26.1%) a una edad menor a los 40 años (tabla 1). En 8 (8.6%) de las 92 pacientes las concentraciones séricas de FSH fueron inferiores a 25 UI/mL, sin embargo al presentar 3 de los demás criterios establecidos para la definición de menopausia se consideró su inclusión al estudio. El valor de FSH en las 92 pacientes fue de 83.7 ± 48.5 (mínimo de 5, máximo de 202), si sólo tomamos el valor de las 84 pacientes con concentraciones $\geq 25 \text{ UI/mL}$ fue de 93.9 ± 42.6 (mínimo de 25, máximo de 202). El tiempo de evolución promedio desde la menopausia al ingreso al protocolo fue de 5.2 ± 5.2 años en las pacientes con menopausia a edad ≥ 40 años y de 8.1 ± 6.9 años en el grupo de edad < 40 años, $p=0.02$ (tabla 3). De las 92 pacientes incluidas 33 pacientes (36%) estaban o habían tomado THR, de éstas 12 pacientes (36%) fueron sometidas a un período de lavado de 8 semanas como se había establecido en el protocolo de estudio, las restantes pacientes la habían suspendido mucho tiempo atrás por lo que no fue necesario someterlas a período de lavado.

2.- Características clínicas

El tiempo de evolución desde la presentación del primer síntoma atribuible al LEG hasta su ingreso al estudio fue de 184 meses en promedio, siendo la edad de presentación del mismo los 31 años. El 97% de las pacientes participantes cumplían al menos 4 criterios de clasificación de la ACR para LEG, el número de criterios para LEG al ingreso fue de 5.1 ± 1.2 , el grado de cronicidad medido a través del

SLICC-ACR fue de 0.79 ± 1.1 y la actividad de la enfermedad medida por el SLEDAI fue de 2.9 ± 3 (tabla 2).

Al inicio del estudio los problemas médicos por orden de frecuencia fueron: hipertensión arterial (27.2%), enfermedad ácido-péptica (25%), síndrome ansioso-depresivo (17.3%), miomas uterinos (15.2%) y enfermedad tiroidea (13%).

3.-Factores de riesgo para osteoporosis, perfil óseo y densidad mineral ósea

La ingesta promedio de calcio en las 79 pacientes (86%) a las que se les realizó la encuesta de consumo de calcio semanal fue de 896 ± 421 mg por día, 43 pacientes (46.7%) consumían prednisona en los últimos 6 meses a una dosis promedio de 7.5 ± 5.5 mg por día. El 75% de las pacientes consumían café de forma habitual y 21.7% tenían antecedentes en familiares de primer grado de osteoporosis (tabla 3). Los datos de laboratorio referentes al perfil óseo se muestran en la tabla 4: 25 pacientes (30%) presentaron elevaciones moderadas de la PTH molécula intacta (valores por encima de 60 pg/mL y menores a 90 pg/mL) sin que esta elevación estuviese en relación con el empleo de esteroides los últimos 6 meses ($p=0.27$) ni presentase significancia clínica. Sólo una paciente presentó una elevación importante de PTH (188 pg/mL), sin modificación del calcio y fósforo séricos, que fue remitida a la consulta de Metabolismo Óseo y Mineral para su estudio.

El porcentaje de osteoporosis fue mayor en cuello femoral que en columna lumbar (29.7% vs 5.4%, $p=0.0001$). El porcentaje de osteopenia fue similar en ambas regiones (44.6% en cuello femoral vs 47.8% en columna lumbar). Presentaron valores de $Z < -2$ DE 16.3% de las pacientes en cuello femoral y 12% en columna lumbar y valores de $Z < -1$ DE un 40.2% en cuello femoral y 41.3% en columna lumbar. No existieron diferencias en la DMO medida en g/cm^2 de las pacientes según empleasen o no de prednisona los últimos 6 meses ni en columna lumbar (0.88 ± 0.14 vs 0.87 ± 0.14 , $p=0.56$) ni en cuello femoral (0.79 ± 0.4 vs 0.77 ± 0.11 , $p=0.6$) (tabla 4).

4. -Tratamiento

Al ingreso 43 pacientes (46.7%) consumían esteroides a dosis promedio de 7.5 mg/día; 32 pacientes (34.8%) consumían inmunosupresores, de éstos el más utilizado fue la azatioprina (22 pacientes (23.9%) a dosis promedio de 74 mg/día); 37 pacientes (40.2%) consumían cloroquina a dosis promedio de 151.4 mg/día y 43 pacientes (46.7%) consumían AINES (tabla 5).

5.- Discontinuaciones tempranas

Un total de 10 pacientes (11%) discontinuaron el estudio de manera temprana, de éstas 7 fueron por causa médica y 3 por causa no médica. Una de ellas fue por fallecimiento secundario a taquicardia supraventricular después de intervención quirúrgica (abdomen agudo por absceso colónico secundario a divertículos perforados, no se observó vasculitis en pieza de necropsia). Durante el seguimiento efectuado a las pacientes que discontinuaron el estudio 2 pacientes fallecieron a los 2 meses de haberlo discontinuado: 1 de ellas falleció por infarto agudo de miocardio y la segunda paciente por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía extrahospitalaria (tabla 6).

6.-Problemas médicos durante el seguimiento

Se han reportado un total de 13 hospitalizaciones: 8 por causa quirúrgica (3 para histerectomía por mioma uterino, teratoma benigno de ovario con endometrioma y carcinoma cervical in situ; 1 para reconstrucción de rotura espontánea de tendones extensores de mano derecha; 1 por apendicitis perforada; 1 por absceso colónico perforado; 1 para drenaje de absceso maxilar y 1 para artroplastia de cadera izquierda por necrosis avascular a ese nivel) y 5 por causa médica (1 por lumbociatalgia aguda por hernia discal L4-L5, 1 por crisis hemolítica y síndrome febril, 1 por hemorragia pulmonar, 1 por síndrome de supresión esteroidea y 1 por síndrome de secreción inadecuada de ADH). No requirieron hospitalización las siguientes patologías: 2 fracturas accidentales (1 de tobillo y otra de radio); 1 herpes zoster intercostal; 1 insuficiencia cardíaca izquierda; 2 reacciones de hipersensibilidad cutánea (1, en

principio, atribuida al Caltrate que motivó su suspensión temporal); 1 reactivación a nivel renal, 1 episodio de anemia hemolítica, 1 mononeuritis múltiple y 2 episodios de trombocitopenia severa (número de plaquetas < 20,000/mL).

B.- CARACTERÍSTICAS BÁSALES DE LAS PACIENTES INTERGRUPO (grupo 55 y grupo 77)

1.-Características sociodemográficas y de la enfermedad

A excepción de la edad (46.7 ± 7 años en el grupo 55 vs 50.7 ± 7 años en el 77, $p=0.01$) y la talla (1.57 ± 0.06 m en el grupo 55 vs 1.53 ± 0.06 m en el 77, $p=0.001$) las demás características sociodemográficas (peso, IMC, escolaridad, hábito tabáquico e ingesta de alcohol), el tiempo de evolución y las características de la enfermedad (número de criterios, grado de actividad medido por SLEDAI y el grado de cronicidad medido por el SLICC-ACR) fueron similares en ambos grupos al ingreso al estudio (tablas 7 y 8).

2.-Tratamiento

Encontramos diferencias en la dosis basal de prednisona (5.7 ± 3.3 en el grupo 55 vs 8.9 ± 6.4 en el grupo 77, $p=0.03$) (tabla 9). En cuanto al porcentaje de pacientes en tratamiento la diferencia encontrada fue en el empleo basal de hipolipemiantes (14.2% en el grupo 55 vs 2% en el grupo 77, $p=0.04$), pero no en el empleo de inmunosupresores, cloroquina, AINES, analgésicos u otros fármacos (aquí se incluyeron por orden de frecuencia fármacos antihipertensivos, relajantes musculares, ansiolíticos o antidepresivos) (gráficos 1, 2, 3 y 4).

3.-Manifestaciones clínicas de la enfermedad

Algunas de las manifestaciones clínicas de LEG tendieron a ser más frecuentes en alguno de los grupos de tratamiento: en el grupo 77 presentaron lupus discoide un 23.1% frente a 9.1% en el grupo 55 ($p=0.09$); manifestación hematológica 69.2% del grupo 77 frente a 47.6% del grupo 55 ($p=0.05$) y manifestación renal 34.1% en el grupo 55 frente a 19.2% del grupo 77 ($p=0.09$). Las demás manifestaciones tuvieron una distribución similar en ambos grupos (tabla 10).

4.- Discontinuaciones tempranas

De las 10 discontinuaciones tempranas 4 pertenecían al grupo 55 y 6 al 77. No existieron diferencias en cuanto a las discontinuaciones según los meses de seguimiento. En el seguimiento posterior que se realizó a las 3 pacientes que discontinuaron por causa no médica (no asistencia a las consultas sucesivas) no se encontró ninguna modificación en su enfermedad de base ni comorbilidad asociada. De las 7 pacientes que discontinuaron por causa médica los motivos fueron los siguientes:

Paciente 1: por lumbociatalgia aguda la paciente requirió inmovilización más de 2 semanas por lo que se decidió su terminación temprana para evitar riesgo de trombosis venosa. A los 2 meses falleció por insuficiencia respiratoria aguda.

Paciente 2: por mareos (se descartó causa neurológica).

Paciente 3: fallecimiento secundario a arritmia cardíaca tras cirugía abdominal.

Paciente 4: por depresión reactiva a problemas personales. A los 2 meses falleció por infarto agudo de miocardio.

Paciente 5: por teratoma ovárico.

Paciente 6: por episodios de náuseas y vómitos.

Paciente 7: por síntomas vasomotores.

Los 3 fallecimientos (1 registrado durante el estudio y 2 tras haberlo discontinuado) pertenecían al grupo de tratamiento 77 (tabla 6).

5.-Hospitalizaciones

No existieron diferencias en el número de hospitalizaciones según grupo de tratamiento: 6 (14.3%) en el grupo 55 y 7 (14%) en el 77.

6.-Factores de riesgo para osteoporosis, Densidad Mineral Ósea (DMO) y marcadores de remodelación basales

No existieron diferencias en los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis intergrupo salvo la dosis promedio basal de prednisona entre el grupo 55 vs el 77: 5.7 ± 3.3 vs 8.9 ± 16.5 , $p=0.03$ (tabla 11). El porcentaje de osteoporosis fue mayor en cuello femoral (28.6% y 30.6% para el grupo 55 y 77, respectivamente) que en columna lumbar (4.8% y 6% para el grupo 55 y 77, respectivamente), sin diferencias intergrupo en el porcentaje de osteoporosis ni en columna lumbar ni en el cuello femoral. No existieron diferencias en el porcentaje de osteopenia en columna lumbar (43.9% en el grupo 55 vs 52% en el 77, $p=0.44$) ni en cuello femoral (46.3% en el 55 vs 44.9% en el 77, $p=0.89$). No existieron diferencias intergrupo en los marcadores de remodelación ósea (tabla 12).

C.-EVOLUCIÓN DE LA ACTIVIDAD

1.- SLEDAI INTERGRUPO

Durante las 6 visitas de seguimiento fue valorada la actividad de la enfermedad a través del SLEDAI. No se observaron diferencias al efectuar las comparaciones de los promedios intergrupo, presentando ambos un comportamiento muy similar desde la basal hasta los 12 meses de seguimiento (tabla 15, gráfico 7).

2.-SLEDAI INTRAGRUPPO

Al efectuar las comparaciones intragrupo entre el valor promedio del SLEDAI basal y el promedio de los SLEDAI de las 6 visitas posteriores; el promedio de los primeros 3 meses de seguimiento; el valor promedio del SLEDAI al 6° mes y el valor promedio del SLEDAI al 12° mes la única diferencia encontrada fue en el grupo 55 al realizar la comparación entre el SLEDAI basal y el del 6° mes (basal 3.02 vs 1.67 a los 6 meses, $p=0.04$). No se observaron diferencias en el grupo 77 al efectuar las mismas comparaciones.

3.-SLEDAI MODIFICADO INTERGRUPO

No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos de tratamiento cuando se efectuaron las comparaciones entre los SLEDAI modificados (tablas 16, 17, 18 y 19; gráficos 8, 9, 10 y 11).

4.-SLEDAI MODIFICADO INTRAGRUPPO

a)SLEDAI sin piuria

En el grupo 77 la única diferencia con tendencia a la significancia estadística fue entre la basal y el 6° mes (1.6 ± 2.1 vs 0.9 ± 1.6 , $p=0.08$). No existieron diferencias en el grupo 55 .

b) SLEDAI sin hematuria

En el grupo 55 la única diferencia fue entre la basal y el 6° mes (3.02 ± 3.01 vs 1.67 ± 2.5 , $p=0.04$), si bien el resultado es similar al del SLEDAI sin modificar. No existieron diferencias en el grupo 77.

c) SLEDAI sin hipocomplementemia

En el grupo 55 existieron diferencias entre la basal y el 6° mes (3.02 ± 3.01 vs 1.75 ± 2.61 , $p=0.06$) y entre la basal y el 12° mes (3.02 ± 3.01 vs 1.44 ± 2.25 , $p=0.06$). No existieron diferencias en el grupo 77.

d) SLEDAI sin piuria ni hematuria

En el grupo 77 existió una diferencia con tendencia a la significancia estadística entre la basal y el 6° mes (1.6 ± 2.11 vs 0.92 ± 1.58 , $p=0.08$). No existieron diferencias en el grupo 55.

5.-DENSIDAD DE INCIDENCIA PARA EL DESARROLLO DEL PRIMER BROTE DE ACTIVIDAD INTERGRUPO

A) DENSIDAD DE INCIDENCIA (con respecto al valor basal):

-Grupo 55: 23 brotes / 220 meses-persona= **1.26 brotes por año-paciente**

-Grupo 77: 27 brotes / 284 meses-persona= **1.14 brotes por año-paciente; $p=0.9$**

Al calcular la razón de riesgo (RR) para el desarrollo del primer brote de actividad del grupo 55 con respecto al 77 se obtuvo un valor de **1.09** con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de 0.6 - 1.99, $p=0.73$.

No existieron diferencias en cuanto al tiempo de aparición del primer brote de actividad entre el grupo 55 y el 77: 2.8 ± 2.7 meses vs 2.8 ± 2.6 meses, $p=0.89$. En ambos casos la mediana de tiempo de aparición fue de 2 meses.

B) DENSIDAD DE INCIDENCIA PARA DESARROLLO DE BROTE DURANTE EL SEGUIMIENTO

-Grupo 55: 32 brotes / 187 meses-persona= **2.05 brotes por año-paciente**

-Grupo 77: 33 brotes / 232 meses-persona= **1.7 brotes por año-paciente; $p=0.36$**

La RR para el desarrollo de un brote de actividad durante el seguimiento fue de **1.2**, con un IC95% de 0.7 - 1.2, $p=0.45$.

No existieron diferencias en el tiempo de aparición de un brote durante el seguimiento entre el grupo 55 y el 77: 3.5 ± 3.1 meses vs 2.8 ± 2.4 meses, $p=0.52$. En ambos casos la mediana de tiempo de aparición fue de 2 meses.

C) DENSIDAD DE INCIDENCIA CON EL SLEDAI MODIFICADO

1.-Densidad de incidencia controlando la presencia de piuria:

-Grupo 55: 16 / 285 = **0.67 brotes año-paciente**

-Grupo 77: 15 / 391= **0.46 brotes año-paciente; $p=0.5$**

La RR para el desarrollo del primer brote de actividad eliminando la presencia de piuria del SLEDAI fue de **1.46**, con un IC 95% de 0.58 - 2.01, $p=0.76$.

2.-Densidad de incidencia controlando la presencia de hematuria:

-Grupo 55: 21 / 227= **1.11 brotes por año-paciente**

-Grupo 77: 26 / 294= **1.06 brotes por año-paciente; $p=0.8$**

La RR para el desarrollo del primer brote fue de **1.08**. El IC95% fue de 0.58 - 2.01, $p=0.76$.

3.- Densidad de incidencia controlando la presencia de hipocomplementemia:

-Grupo 55: 21 / 220 = **1.14 brotes año-paciente**

-Grupo 77: 27 / 297= **1.09 brotes año-paciente; $p=0.83$**

La RR para el desarrollo del primer brote fue de 1.05. El IC95% fue de 0.56 a 1.92, p=0.86.

4.-Densidad de incidencia controlando la presencia de hematuria y piuria:

.-Grupo 55: $13 / 264 = 0.59$ brotes paciente-año

.-Grupo 77: $12 / 401 = 0.35$ brotes paciente-año; p=0.48

La RR para el desarrollo del primer brote fue de 1.64. El IC95% fue de 0.69 - 3.94, p=0.21.

6.-AREA BAJO LA CURVA

No se observaron diferencias en los valores de área bajo la curva durante las 6 visitas de seguimiento realizados con el SLEDAI total y el modificado (tablas 20, 21, 22 y 23).

D.-EMPLEO DE MEDICAMENTOS INTERGRUPO

1.-Empleo de prednisona

Durante las visitas basal, 1º mes, 2º mes y 9º mes existió un mayor consumo promedio de prednisona o su equivalente en el grupo 77 frente al 55 (tabla 24). En estas visitas no se había puesto de manifiesto diferencias en la actividad de la enfermedad (medida por SLEDAI, incidencia de brotes ni área bajo la curva) intergrupo. Tampoco existieron diferencias al valorar el número de brotes en cada una de las visitas en el grupo 77 vs el 55: al 1º mes 9 brotes por año-paciente vs 8 brotes por año-paciente; al 2º mes 6 brotes por año-paciente vs 6 brotes por año-paciente y al 9º mes 2 brotes por año-paciente vs 2 brotes por año-paciente. Sin embargo al tomar en cuenta el número de pacientes dentro de cada grupo que consumieron una dosis de prednisona mayor o igual a 10 mg/día sí existieron diferencias: en el grupo 77 en la visita basal 3 pacientes de los 50 incluidos (6%) recibían esta dosis de prednisona: 2 por anemia hemolítica y 1 por vasculitis cutánea; al mes 4 pacientes de un total de 48 (8%): 1 por anemia hemolítica, 1 por trombocitopenia grave, 1 por mononeuritis múltiple y la última por un cuadro de supresión esteroidea por abandono previo de la medicación; a los 2 meses 4 de 46 pacientes (8.7%): 1 por anemia hemolítica, 2 por trombocitopenia grave y la última por mononeuritis múltiple; a los 9 meses 6 de 39 pacientes (15.4%): 1 por vasculitis cutánea, 1 por mononeuritis múltiple, 2 por trombocitopenia severa, 1 por hemorragia pulmonar y la última por autoadministración secundario a un cuadro de poliartritis. En el grupo 55 ninguna paciente recibió estas dosis de prednisona.

No se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que emplearon prednisona a lo largo de los seguimientos (gráficos 3 y 4).

2.-Empleo de inmunosupresores

No existieron diferencias, ni en las dosis ni en el porcentaje de pacientes que emplearon inmunosupresores durante el seguimiento (gráficos 1 y 2).

3.-Empleo de cloroquina

No existieron diferencias en la dosis o porcentaje de pacientes que emplearon cloroquina durante el seguimiento (gráficos 3 y 4).

4.-Otros fármacos

La única diferencia es el porcentaje de pacientes que emplearon hipolipemiantes en el 1º mes (14.6% en el grupo 55 vs 2% en el grupo 77, p=0.04). No existió ninguna diferencia en el porcentaje de empleo de AINES, analgésicos u otros fármacos (gráficos 3 y 4).

E.-ÍNDICE DE CRONICIDAD BASAL

No existieron diferencias en los valores promedio de SLICC intergrupo: 0.69 ± 0.84 en el 55 vs 0.88 ± 1.22 en el 77, $p=0.77$ (tabla 25)

En la tabla 26 están representados los valores de SLICC basal según enfermedad correspondiente, en ambos grupos de tratamiento la insuficiencia ovárica prematura fue la entidad más frecuente (29.5% en el grupo 55 vs 21.1% en el 77, p no significativa). En el grupo 55 le sigue en frecuencia la afección ocular (15.9%, en todos los casos se trató de cataratas) y en el grupo 77 la afección musculoesquelética (11.5%, de éstos 5.8% se trató de atrofia musculoesquelética y 5.8% necrosis avascular de cadera unilateral). No existieron diferencias según afección orgánica.

F.-ÍNDICE DE CRONICIDAD A LOS 12 MESES

El valor promedio a los 12 meses no demostró diferencias entre el grupo 55 frente al 77: 0.89 ± 0.87 vs 1.13 ± 1.6 , $p=0.81$ (tabla 25).

En la tabla 27 están representados los valores del SLICC al año de seguimiento intergrupo según afección orgánica: la insuficiencia ovárica sigue siendo la entidad más frecuente: 50% en el grupo 55 vs 21.9% en el 77, $p=0.9$; en segundo lugar en el grupo 55 está la afección ocular (18.7%) y en el grupo 77 la afección neuropsiquiátrica (18.7%, de los cuales en un 10.8% se trataba de neuropatía craneal o periférica).

G.-ASPECTO ÓSEO DURANTE EL SEGUIMIENTO

1.-Marcadores de remodelación ósea a los 6 meses

A los 6 meses de tratamiento existió en el grupo 77 una tendencia a mayores valores promedio, con diferencia estadísticamente significativa, en el marcador de formación osteocalcina (15 ± 9.3 vs 9.9 ± 7.1 , $p=0.01$) y los marcadores de resorción hidroxiprolina (26.2 ± 11.7 vs 15.4 ± 7.9 , $p=0.0001$) y N-telopéptidos (64 ± 57.7 vs 35.7 ± 22.5 , $p=0.02$) (tabla 13).

2.-Marcadores de remodelación ósea a los 12 meses

A los 12 meses de tratamiento se mantuvieron los resultados mostrados a los 6 meses a nivel de la osteocalcina (21.3 ± 13.9 en el grupo 77 vs 10 ± 6.9 en el 55, $p=0.03$) y N-telopéptidos (53.4 ± 30.2 vs 33.8 ± 17.9 , $p=0.04$) (tabla 14).

3.-Densidad mineral ósea a los 12 meses

Se tienen los resultados de 48 pacientes (52.2%): 16 (40%) pertenecientes al grupo 55 y 32 (64%) al grupo 77. No existieron diferencias entre los 2 grupos a nivel de la densidad mineral ósea expresada como masa ósea en g/cm^2 , valor de T o Z a nivel de columna lumbar o cuello femoral. No existieron diferencias en el porcentaje de osteoporosis en columna lumbar (0% vs 3.45%, $p=1$) y cuello femoral (20% vs 34.48%, $p=0.48$), o el porcentaje de osteopenia en columna lumbar (33.3% vs 51.7%, $p=0.24$) y cuello femoral (46.7% vs 44.8%, $p=0.9$) entre el grupo 55 y el 77, respectivamente.

El porcentaje promedio de cambio al año de tratamiento en columna lumbar fue una ganancia en masa ósea del 3.1% en el grupo de tratamiento 55 frente a una pérdida del 0.5% en el grupo 77 ($p=0.07$); en cuello femoral existió una ganancia del 3% en el grupo 55 y una pérdida del 0.4% en el grupo 77 ($p=0.01$) (tabla 14).

IX.-DISCUSIÓN

El incremento en la supervivencia de pacientes con LEG ha traído como consecuencia un mayor número de pacientes que llegan a la etapa posmenopáusica. Esto ha provocado un incremento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, osteoporosis y fracturas secundarias a la misma. La THR ha demostrado ser un tratamiento adecuado para la prevención y/o tratamiento fundamentalmente de la osteoporosis y sus complicaciones en la población general, sin embargo su seguridad y eficacia no está adecuadamente definida en pacientes posmenopáusicas con LEG.

Este es el análisis preliminar de un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que evaluó el efecto de la THR sobre la actividad de la enfermedad en pacientes posmenopáusicas con LEG. En este análisis no se ha encontrado diferencia en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos de tratamiento a 12 meses de seguimiento.

En la literatura mundial sólo existen 4 estudios que evalúan el efecto de la THR sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con LEG:

Arden y cols (36) publicaron en 1994 el primer estudio que determinaba la seguridad de la THR en pacientes con LEG. Para ello a través de una encuesta telefónica recabaron de manera retrospectiva, a través de un cuestionario estandarizado, los datos de interés en 60 pacientes con LEG posmenopáusicas (30 a tratamiento con THR y 30 sin ella) durante los 12 meses posteriores al inicio de la THR. Ambos grupos fueron pareados inicialmente por las características de la enfermedad y años de posmenopausia. Estos autores no encontraron diferencias en el número de brotes de actividad de la enfermedad, cambios en la VSG, hospitalizaciones, ni en el tratamiento empleado para el control de la enfermedad entre los 2 grupos a los 12 meses de seguimiento. Tampoco encontraron diferencias en los eventos tromboembólicos registrados. La única diferencia fue la mejoría de los síntomas de depresión, estado general y libido en el grupo de THR. Estos autores concluyeron que en pacientes con LEG estable la THR es segura y bien tolerada. Sin embargo por el tipo de diseño del estudio no se pueden excluir los sesgos de memoria y de observación que podrían exagerar los efectos secundarios de la THR en el grupo expuesto y oscurecer sus efectos benéficos. Al mismo tiempo, aunque los datos de valoración de la actividad fueron recogidos a través de un cuestionario estandarizado, no podemos excluir la inexactitud de los mismos ya que fueron proporcionados por las pacientes tiempo después de que los eventos hubiesen sucedido. La definición de brote de actividad no fue señalado por lo que desconocemos su magnitud y el instrumento empleado para valorarlo.

Kreidstein y cols (37) en 1997 en un estudio casos y controles (16 pacientes con LEG a tratamiento con THR pareados con 32 pacientes sin THR por edad, tiempo de seguimiento hospitalario y características de la enfermedad 6 meses antes y al inicio de la THR) evaluaron el efecto de la THR sobre los brotes de actividad en pacientes posmenopáusicas con LEG. A los 12 meses de seguimiento no encontraron diferencias en el número de brotes (brote lo definieron como algún incremento en el SLEDAI durante el seguimiento) entre ambos grupos (62% en el grupo de THR vs 56% en el que no la empleaba). Al evaluar si existieron diferencias en el número de brotes serológicos (definidos como incremento del DNA, disminución de los niveles séricos de complemento o nueva positividad en la prueba de Crithidia) o clínicos (sin incluir en la valoración los cambios serológicos) encontraron que los brotes serológicos fueron mayores en el grupo con THR (31% vs 3%) y los brotes clínicos fueron mayores en el grupo sin THR (25% vs 12%). Estos resultados les llevaron a plantear la cuestión de si la THR pudiese prevenir la progresión del brote serológico al clínico en pacientes con LEG, cuestión que no podría ser resuelta por el diseño del estudio. Si bien en este estudio no se encontraron diferencias en el número de brotes de actividad de la enfermedad entre los 2 grupos analizados de manera prospectiva (lo que eliminaría los sesgos de memoria y de selección) no definieron adecuadamente la magnitud de brote ni establecieron las pautas de tratamiento.

Mok y cols (38) en 1998 publicaron un estudio de cohorte prospectivo de 34 pacientes posmenopáusicas con LEG (11 pacientes a tratamiento con THR comparadas con 23 pacientes que no la recibieron) en donde evaluaron la frecuencia y la severidad de la actividad de la enfermedad entre ambos grupos al someter a uno de ellos a la THR. Ambos grupos fueron similares al inicio en cuanto a las características de la enfermedad (manifestaciones clínicas y serológicas, valor del SLEDAI), tiempo de evolución de la enfermedad y edad a la menopausia. No existieron diferencias en el tiempo de seguimiento de ambos grupos (mediana de 35 meses en el grupo de THR vs 50 meses en el que no la recibió, $p=0.27$). La

actividad de la enfermedad se midió a través del SLEDAI y los brotes de actividad fueron divididos en brotes mayores o menores de manera similar a lo publicado por Bootsma y cols (86), estos autores definieron brote mayor como aquel incremento en la actividad que requiriese un aumento en la dosis de prednisona mayor o igual a 0.5 mg/Kg/día con o sin terapia inmunosupresora para su control, y brote menor como aquel incremento en la actividad de la enfermedad que no requiriese modificación en el tratamiento, o de requerirlo a una dosis de prednisona menor a 0.5 mg/Kg/día. No fueron encontradas diferencias en la tasa total de brotes en el grupo que recibió THR comparado con el que no la recibió (0.12 ± 0.06 vs 0.15 ± 0.06 , $p=0.9$); en el número de brotes mayores (0.021 ± 0.02 vs 0.026 ± 0.01 , $p=0.62$); en el número de brotes menores (0.102 ± 0.06 vs 0.13 ± 0.07 , $p=0.96$); en el incremento del valor del SLEDAI durante los brotes (2.45 ± 1.3 vs 6.96 ± 1.91 , $p=0.27$) ni en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento inmunosupresor para el control de la enfermedad durante el seguimiento. En ninguna de las 34 pacientes que fueron estudiadas se reportó evento tromboembólico. Estos autores demostraron que tras 3 años de seguimiento la THR en pacientes posmenopáusicas con LEG es segura y bien tolerada.

Más recientemente Kung y cols (39) en 1999 en un ensayo clínico controlado aleatorizado que comparó el empleo de la THR y el calcitriol como tratamiento de la osteoporosis secundaria a esteroides en 28 pacientes posmenopáusicas con LEG, a 2 años de seguimiento, no encontraron diferencias en la actividad de la enfermedad entre ambos grupos. Sin embargo el propósito del estudio no fue valorar la seguridad sino la eficacia de la THR por lo que no se mencionó como fue valorada la actividad de la enfermedad durante el seguimiento.

Independientemente de las limitaciones metodológicas que los diseños de los estudios comentados hasta el momento poseen, el escaso número de pacientes incluidos en cada uno de los estudios les resta poder para detectar adecuadamente las diferencias entre ambos grupos. Esto impide establecer adecuadamente los riesgos y los beneficios de la THR en pacientes con LEG.

De lo comentado hasta el momento éste es el primer estudio, con un diseño experimental sólido, que permitió obtener una información precisa sobre la seguridad de la THR en pacientes posmenopáusicas con LEG tras 12 meses de seguimiento.

Lo primero a evaluar en cuanto a la seguridad fue poner de manifiesto que no existió ninguna diferencia o ningún cambio en la actividad de la enfermedad al someter a uno de los grupos de estudio, que inicialmente no debieron de ser diferentes en cuanto a las características de interés, al tratamiento hormonal. La actividad es una manifestación reversible de un proceso inflamatorio que refleja el tipo y la severidad de la afectación orgánica a lo largo del tiempo, pudiéndose manifestar de manera muy heterogénea. Si bien no existe un estándar de oro para su medición, el SLEDAI ha demostrado ser un buen instrumento para medir la actividad de la enfermedad, y es sensible al cambio en la misma a lo largo del tiempo (87-88).

Tras la aleatorización al inicio los 2 grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a las características clínicas de la enfermedad (número de criterios, SLEDAI y SLICC); características sociodemográficas; tiempo de evolución y seguimiento del LEG; porcentaje de pacientes que desarrollaron menopausia prematura; dosis o porcentaje de pacientes que emplean prednisona o inmunosupresores; factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis; masa ósea en columna lumbar o cuello femoral lo que los hizo comparables durante su seguimiento.

Durante todo el seguimiento la actividad de la enfermedad fue medida por el SLEDAI, para establecer las diferencias se compararon los promedios del SLEDAI intergrupo e intragrupo total y modificado, los promedios intergrupo de la densidad de incidencia de nuevos brotes y los promedios intergrupo del área bajo la curva.

Así al valorar la magnitud de la actividad de la enfermedad no se observaron diferencias en el SLEDAI intergrupo ni en el SLEDAI intergrupo modificado en cada una de las 6 visitas de seguimiento. Al evaluar la evolución del SLEDAI intragrupo la única diferencia estadística, pero sin significancia clínica por la escasa magnitud del cambio, se encontró en el grupo 55 entre el valor basal y el valor a los 6 meses (3.02 vs 1.67 , $p=0.04$). No se observaron diferencias al realizar las mismas comparaciones intragrupo en el 77. Al realizar las comparaciones intragrupo con el SLEDAI modificado en el grupo 55 se observaron diferencias, con tendencia a la significancia estadística, al eliminar la disminución del complemento sérico entre la visita basal y las visitas del 6º mes (3.02 ± 3.01 vs 1.75 ± 2.61 , $p=0.06$) y del 12º mes (3.02 ± 3.01 vs 1.44 ± 2.25 , $p=0.06$); en el 77 se observaron estas diferencias al eliminar la

presencia de piuria y hematuria entre la basal y la visita del 6º mes (1.6 ± 2.11 vs 0.92 ± 1.58 , $p=0.08$). Estas diferencias podrían estar en relación al efecto inmunorregulador, el efecto sobre la atrofia en el epitelio urogenital y el reinicio de las menstruaciones en uno de los 2 grupos por el efecto de los estrógenos.

No existieron diferencias entre el grupo 55 y el 77 al valorar la densidad de incidencia de nuevos brotes de actividad, definido de manera similar a la propuesta por Petri y cols (79), con respecto al valor basal: 1.26 por año-paciente vs 1.14 por año-paciente, $p=0.9$; ni durante el seguimiento: 2.05 vs 1.7, $p=0.36$. En ambos grupos la mediana de aparición del primer brote fue a los 2 meses. Estos valores son superiores y contrastaron con la incidencia reportada por otros autores: Petri y cols (79) en el estudio de la Cohorte de Lupus del John Hopkins en pacientes con LEG de edad promedio 35.7 ± 12 años encontraron una incidencia de nuevos brotes de 0.65 por año-paciente; posteriormente los mismos autores al analizar los brotes en pacientes posmenopáusicas encontraron una incidencia menor en este grupo con respecto al grupo de pacientes premenopáusicas (0.16 por año-paciente vs 0.19 por año-paciente, p n.s) (89); Fortin y cols (90) en pacientes premenopáusicas encontraron una incidencia de 0.55 por año-paciente; Mok y cols (17) en pacientes posmenopáusicas por falla ovárica secundaria a ciclofosfamida encontraron una incidencia para el desarrollo total de brotes de 0.19 por año-paciente número inferior al que presentaban las pacientes que no habían desarrollado la menopausia: 0.31 brotes por año-paciente, $p=0.1$; estos mismos autores en otro estudio (91), con una población de pacientes lúpicas diferente, al comparar la incidencia de brotes en 34 pacientes antes y después de la menopausia observaron una disminución del número y de la severidad de los brotes después de la menopausia (0.5 ± 0.1 vs 0.14 ± 0.05 , $p=0.02$). Sin embargo la única comparación posible con nuestro estudio sería con la incidencia reportada por Petri y cols (79), ya que en los demás estudios el brote de actividad se definió de manera diferente. La incidencia de nuevos brotes de actividad disminuyó al efectuar las modificaciones ya comentadas en el SLEDAI intergrupo; al eliminar la presencia de piuria del SLEDAI tenemos una incidencia de 0.67 en el 55 vs 0.46 en el 77, $p=0.5$; al eliminar piuria y hematuria: 0.59 en el 55 vs 0.35 en el 77, $p=0.48$. Esto nos hablaría de que en este grupo de pacientes las alteraciones en el examen general de orina (fundamentalmente piuria) no estarían asociadas realmente a actividad de la enfermedad sino que estarían relacionadas a alteraciones propias de la edad y del estado de hipostrogenismo secundario a la menopausia. Al mismo tiempo el reinicio de las menstruaciones en uno de los grupos como efecto de la THR estaría sobrevalorando el resultado del SLEDAI por la presencia de hematuria.

No se encontraron diferencias intergrupo durante los 12 meses de seguimiento al efectuar los cálculos de las áreas bajo la curva con SLEDAI total y con el SLEDAI modificado.

La proporción de pacientes en tratamiento con prednisona o equivalente, inmunosupresores o cloroquina durante el seguimiento fue similar entre ambos grupos. La dosis promedio de inmunosupresores y cloroquina fue similar, no así la dosis promedio de prednisona que fue mayor en el grupo 77 frente al 55 en la basal, al mes, al 2º y 9º mes de seguimiento, esta diferencia estuvo determinada por la proporción de pacientes que recibieron dosis superiores a 10 mg/d de prednisona para el control de manifestaciones hematológicas y mononeuritis múltiple que se presentaron en mayor medida en este grupo de tratamiento y que no se vieron reflejadas adecuadamente al realizar la valoración del SLEDAI. Esto nos traduciría la debilidad de este instrumento para la adecuada valoración de algunas manifestaciones de la enfermedad que ya había sido puesto de manifiesto por Petri y cols (92).

Tras los 2127 meses-persona de seguimiento el porcentaje de hospitalizaciones fue similar en ambos grupos (14.3% en el 55 vs 14% en el 77) así como el número de discontinuaciones tempranas del estudio (9.5% en el 55 vs 12% en el 77). El porcentaje de pérdidas totales de seguimiento (10.9%) fue inferior al estimado en la planeación inicial del estudio (20% al año de seguimiento) y similar en los 2 grupos lo que permite interpretar adecuadamente los resultados obtenidos.

Si bien no fue el objetivo primario del estudio el valorar la eficacia de la THR sobre la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en pacientes con LEG sí fue necesario el determinarla ya que se trata de una población vulnerable a pérdida de masa ósea por múltiples razones: son mujeres en edad posmenopáusicas (un 26.1% había presentado menopausia prematura lo que les confiere un riesgo mayor), un total de 46.7% consumía esteroides de forma crónica y por último son pacientes con LEG lo que les confiere una mayor vulnerabilidad por los factores ya comentados. El empleo de la THR para la prevención y/o tratamiento de la osteoporosis en la población general de mujeres posmenopáusicas está

bien establecido, disminuyendo hasta un 50% el riesgo de fractura de cadera y vertebrales en tratamientos crónicos (54). La prevención y/o tratamiento de la pérdida de masa ósea en pacientes posmenopáusicas con LEG no debiera ser distinta a la de la población general. El único estudio que valora el efecto de la THR en pacientes con LEG posmenopáusicas a tratamiento crónico con esteroides es el ensayo clínico controlado de Kung y cols (39), en donde se comparó el empleo de THR con calcitriol. En él se estudiaron a 28 pacientes jóvenes (edad promedio 37 ± 6 años), con menopausia prematura a tratamiento crónico con esteroides (dosis de prednisona mayores a 10 mg/d durante un tiempo promedio de 130 ± 22 meses) que de manera aleatoria recibieron THR o calcitriol. No existieron diferencias en las características demográficas, actividad de la enfermedad, densidad mineral ósea ni marcadores bioquímicos de remodelación ósea basales entre los 2 grupos. A los 2 años de tratamiento observaron un incremento en la densidad mineral ósea de columna lumbar de $2 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$) en el grupo a tratamiento con THR, sin cambio alguno en la cadera en los 2 grupos.

En este estudio las características basales de las 92 pacientes participantes, divididas por grupos de tratamiento, fueron similares en cuanto a densidad mineral ósea, porcentaje de pacientes con osteopenia u osteoporosis (ambas entidades definidas por el índice T) en columna lumbar o cuello femoral, porcentaje de pacientes con valores de $Z < -1$ DE o $Z < -2$ DE en ambas regiones, factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis y marcadores séricos y urinarios de remodelación ósea. El porcentaje de osteoporosis en las 92 pacientes fue del 32.3% y el de osteopenia del 46.2%, no fue posible concluir si estos porcentajes son similares o mayores a los existentes en la literatura por no tener poblaciones (en los estudios publicados se incluyeron además a pacientes premenopáusicas) ni técnicas de medición de masa ósea comparables (40-41, 47-48). Se observó una disminución de la masa ósea de cuello femoral comparado con la columna vertebral (0.78 ± 0.12 vs 0.87 ± 0.14 , $p=0.0001$), ambas regiones ricas en hueso trabecular que es el más afectado en pacientes a tratamiento crónico con esteroides. No se encontraron diferencias en la masa ósea de las pacientes al compararla según el empleo o no de esteroides los últimos 6 meses ni en columna lumbar (0.88 ± 0.14 vs 0.87 ± 0.13 , $p=0.56$) ni en cuello femoral (0.79 ± 0.14 vs 0.77 ± 0.11 , $p=0.61$), sin embargo es necesario señalar que estas diferencias se establecieron en función al empleo o no de esteroides los 6 meses previos a su inclusión al estudio, sin haber contemplado la dosis acumulada de prednisona en caso de que la hubiesen recibido los 6 meses anteriores. A los 12 meses de tratamiento se puso de manifiesto un incremento en la densidad mineral ósea en cuello femoral en el grupo 55 del $3 \pm 3.5\%$ vs una pérdida del $0.4 \pm 4.3\%$ en el grupo 77, $p=0.01$; y en la columna lumbar una ganancia del $3.1 \pm 4.5\%$ en el 55 vs una pérdida del $0.5 \pm 5.4\%$ en el 77, $p=0.07$. Esto contrastaría con los hallazgos de los estudios de Lukert y cols, Hall y cols y Kung y cols (47-48,39) que evaluaron el efecto de la THR en pacientes con AR o LEG a tratamiento crónico con esteroides, en donde se observó una ganancia de masa ósea en columna lumbar y ningún efecto en cadera tras 1 año de tratamiento. No obstante es necesario interpretar con ciertas reservas estos resultados ya que sólo fueron analizadas las pacientes que habían completado un año de seguimiento al momento de análisis (33.3% del grupo 55 y 66.7% del 77). No se observaron fracturas espontáneas durante el seguimiento, si se produjeron 2 fracturas accidentales (una en maléolo interno de la tibia izquierda y la otra en el radio derecho) en el grupo 77.

Los marcadores bioquímicos de remodelación ósea son útiles para identificar sujetos que pierden hueso con rapidez y tienen mayores probabilidades de desarrollar osteoporosis, al mismo tiempo son útiles para vigilar a los pacientes que reciben tratamiento. Tras la menopausia el recambio óseo aumenta lo que se refleja en los marcadores bioquímicos. Las concentraciones séricas de osteocalcina (OC), y la excreción urinaria de hidroxiprolina (OHP) y N-telopéptidos (NTx) están elevados tras la menopausia y se normalizan tras el tratamiento con agentes antirresortivos como es la THR. En el estudio en la visita basal no existían diferencias intergrupo entre estos marcadores que sí se pusieron de manifiesto en las visitas posteriores: a los 6 meses en el grupo 77 existió una diferencia mayor en las concentraciones séricas de OC (aunque en límites normales) y las urinarias de OHP (por encima del límite normal) y de NTx (en el límite superior de normalidad) con respecto al grupo 55. A los 12 meses estas mismas diferencias se mantuvieron en el mismo grupo para la OC y los NTx. Esta diferencia podría ser atribuida al efecto de la THR sobre la remodelación ósea.

Ninguna de las 92 pacientes experimentó durante el período del estudio ningún evento tromboembólico. Considerando que en esta población el riesgo de trombosis venosa o episodios de tromboembolismo sería alto por los factores de riesgo intrínsecos que posee esta población (pacientes lúpicas posmenopáusicas, un 6.5% con antecedentes de enfermedad cardiovascular, un 27.2% con hipertensión arterial y un 47.7% con $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$) aunado al incremento entre 2 a 4 veces más del riesgo que supone la THR (71-74) llama la atención este resultado. Sin embargo el tiempo de seguimiento y el escaso número de pacientes podría explicar que no se haya alcanzado la fuerza suficiente para que se desarrollen estos eventos

Si bien hasta la finalización del estudio y la apertura de los códigos no se va a poder establecer una explicación adecuada de si la exposición estrogénica haya contribuido o no a la precipitación de los 3 fallecimientos (uno durante el estudio por arritmia tras cirugía abdominal, el segundo tras 2 meses de discontinuación por infarto agudo de miocardio y el tercero también tras 2 meses de finalización del estudio por insuficiencia respiratoria secundaria a infección pulmonar) registrados en el grupo 77 es necesario poner en consideración estos eventos por las implicaciones que conllevarían.

CONCLUSIÓN

En el análisis preliminar a 1 año de seguimiento del primer ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego del empleo de la THR en pacientes posmenopáusicas con LEG, no se han observado diferencias en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos de tratamiento.

Ninguna de las 92 pacientes experimentó durante el período del estudio ningún evento tromboembólico. Considerando que en esta población el riesgo de trombosis venosa o episodios de tromboembolismo sería alto por los factores de riesgo intrínsecos que posee esta población (pacientes lúpicas posmenopáusicas, un 6.5% con antecedentes de enfermedad cardiovascular, un 27.2% con hipertensión arterial y un 47.7% con $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$) aunado al incremento entre 2 a 4 veces más del riesgo que supone la THR (71-74) llama la atención este resultado. Sin embargo el tiempo de seguimiento y el escaso número de pacientes podría explicar que no se haya alcanzado la fuerza suficiente para que se desarrollen estos eventos.

Si bien hasta la finalización del estudio y la apertura de los códigos no se va a poder establecer una explicación adecuada de si la exposición estrogénica haya contribuido o no a la precipitación de los 3 fallecimientos (uno durante el estudio por arritmia tras cirugía abdominal, el segundo tras 2 meses de discontinuación por infarto agudo de miocardio y el tercero también tras 2 meses de finalización del estudio por insuficiencia respiratoria secundaria a infección pulmonar) registrados en el grupo 77 es necesario poner en consideración estos eventos por las implicaciones que conllevarían.

CONCLUSIÓN

En el análisis preliminar a 1 año de seguimiento del primer ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego del empleo de la THR en pacientes posmenopáusicas con LEG, no se han observado diferencias en la actividad de la enfermedad entre los 2 grupos de tratamiento.

X. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alarcón-Segovia D. The Pathogenesis of Immune Dysregulation in Systemic Lupus Erythematosus. A Troika. *J Rheumatol* 1984; 11: 588-90.
- 2.-Abu-Shakra M, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995; 22: 1259-64.
- 3.-Hulley S, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 230: 605-13.
- 4.-Velasco E, et al. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: Correlation with diverse factors. *Fertil Steril* 1990; 53: 56-9.
- 5.-Systemic Lupus Erythematosus. In: Silman A and Hochberg M, eds. *Epidemiology of Rheumatic Diseases*. New York: Oxford University Press Inc. 1993: 163-91.
- 6.- Sánchez Guerrero J, et al. Postmenopausal Estrogen Therapy and The Risk of Developing Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-3.
- 7.-Meier CR, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1515-9.
- 8.- Garovich M, et al. Oral contraceptives and SLE. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1396-8.
- 9.- Chapel T, et al. Oral contraceptives and exacerbation of SLE. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 366
- 10.- Gill D, et al. Rheumatic complaint of women using antiovolatory drugs. *J Chron Dis* 1968; 21: 435-44.
- 11 - Dubois E, et al. LE Celis after oral contraceptives. *Lancet* 1968; 11: 679-80.
- 12.- Tarzy B, et al. Rheumatic diseases abnormal serology and contraceptives. *Lancet* 1972; 11: 501-3.
- 13.- Jungers P, et al. Influence of contraceptive therapy on the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 454-7.
- 14.- Rose E, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Ovarian Functon: Observations on a possible relation with a report of 6 cases. *Ann Intern Med* 1944; 1022-34.
- 15.- Mund A, et al. Effect of pregnancy on the curse of Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA* 1963; 183: 917-20.
- 16.- Barret C, et al. Estrogen induced Systemic Lupus Erythematosus. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 300-1.
- 17.-Mok CC, et al. Ovarian Failure And Flares Of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1274-80.
- 18.- Lahita R, et al. Increased 16 α hydroxylation of estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 174-8.
- 19.- Jungers P, et al. Low Plasma Androgens in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 454-7.
- 20.- Lahita R, et al. Low Plasma Androgens in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1977; 30: 241-8.
- 21.- Schaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis* 1982 ; 8: 219-28.
- 22.- Agnelo V, et al. Preliminary observations on Danazol therapy of Systemic Lupus Erythematosus: effects on DNA antibodies, trombocytopenia and complement. *J Rheumatol* 1983; 10: 682-7.
- 23.- Dougados M, et al. Danazol in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 546-8.
- 24.- Hazeltan R, et al. Hormonal manipulation of immunoresponse in Systemic Lupus Erythematosus: A drug trial of an anabolic steroid: 19-nortestosterone. *Ann Rheum Dis* 1984; 42: 155-7.
- 25.-Lahita R, et al. Experience with 19-Nortestosterone in the therapy of Systemic Lupus Erythematosus: Worsened Disease after treatment with 19-Nortestosterone in Men and lack of improvement in Women. *J Rheumatol* 1992; 19: 547-55.
- 26.- Jungers P, et al. Hormonal modulation in Systemic Lupus Erythematosus: preliminary clinical and hormonal results with cyproterona acetate. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1243-50.
- 27.- Vollenhoven R, et al. An open study of DEHA in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1305-10.
- 28.- Kelley V, et al. Age and sex related glomerulonephritis in New Zealand White Mice. *Clin Immunolog Immunopathol* 1980; 16: 142-50.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 29.- Roubinian J, et al. Delayed androgen treatment prolongs survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1979; 63: 902-11.
- 30.- Roubinian J, et al. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, antinuclear acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB / NZBW F1 mice. *J Exp Med* 1978; 147:1568-83.
- 31.- Cohen J et al. Sex steroid receptors in peripheral T cells: absence of androgen receptors and restriction of estrogen receptors to OKT8-Positive Cells. *J Immunol* 1983; 131: 2767-71
- 32.- Suenaga R, et al. Binding affinity and quantity of estrogen receptor in peripheral blood monocytes of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*; 1996: 5227-31.
- 33.-Yung R.L. Mechanisms of lupus: The role of estrogens. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17: 271-5.
- 34.-Evans MJ; et al. Estrogen decreases in vitro apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from women with normal menstrual cycles and decreases TNF-alpha production in Systemic Lupus Erythematosus but not in normal cultures. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 258-62.
- 35.-Buyon JP. Estrogen Replacement Therapy and Lupus Erythematosus Systemic *J Am Med Womens Assoc* 1998; 53:13-7.
- 36.- Arden N, et al. Safety of hormone replacement therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1994; 3:11-3.
- 37.- Kreidstein S, et al. Hormone Replacement Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2149-52.
- 38.-Mok CC, et al. Safety of Hormonal Replacement Therapy in Postmenopausal Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 342-6.
- 39.-Kung A.W.C; et al. Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology* 1999; 38. 1239-44.
- 40.- Formiga F, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 274-6.
- 41.- Kalla A, et al. Loss of trabecular bone mineral density in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1726-34.
- 42.-Ramsey-Goldman R; et al. Frequency of fractures in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 882-890.
- 43.- Kiri N, et al. Predictors of bone density in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986; 36: S 68.
- 44.-Inge-Margrethe G, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 110-5.
- 45.- Meunier P, et al. Is steroid induced osteoporosis preventable?. *N Engl J Med* 1993; 328: 1781-2.
- 46.- Gennari C, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1986,12: 635-54.
- 47.- Lukert B, et al. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1063-9.
- 48.- Hall G, et al. The use of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroid. *Arthritis Rheum* 1994, 37:1499-1505.
- 49.- Felson D, et al. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; 329:1141-6.
- 50.- Kanis J. Treatment of osteoporosis in elderly women. *Am J Med* 1995; 98: 60-6.
- 51.- Riggs B, et al. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-7.
- 52.- American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-41.
- 53.- Belchetz P. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-9.
- 54.- Grady D, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- 55.-The Postmenopausal Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- 56.- Leiblum S , et al. Vaginal atrophy in postmenopausal woman: the importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983; 249: 2195-8.

- 57.- Walters S, et al. Urinary incontinence in postmenopausal women treated with estrogen. *Urol Int* 1987; 37: 135-43.
- 58.-Ward M.M Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-46.
- 59.-Urowitz MB; et al. Evolving spectrum of mortality and morbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 253-5.
- 60.-Petri M; et al. Coronary Artery Disease Risk Factor in the Johns Hopkins Lupus Cohort: Prevalence, Recognition by Patients, and Preventive Practices. *Medicine* 1999; 71: 291-302.
- 61.- Bruce M; et al. Natural History of Hypercholesterolemia in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 10: 2137-43
- 62.- Buring J, et al. Conjugated estrogen use and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 434-41.
- 63.- Paganini-Hill A, et al.. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy. *Br J Cancer* 1989; 59: 445-7.
- 64.- Persson Y, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogen alone or in conjunction with progestogen. *Br Med J* 1989; 298:147-51.
- 65.- Colditz G, et al. Hormone replacement therapy and risk breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-80.
- 66.- Colditz G, et al. The use of estrogen and progestin and risk of cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
- 67.-Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. a report. *N Engl J Med* 1974; 290: 15-9.
- 68.- Pettiti D et al. Risk of vascular disease in women: smoking, oral contraceptives, noncontraceptives estrogen therapy, and other factors. *JAMA* 1979; 242: 1150-4.
- 69.-Devor M, et al. Estrogen therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992; 92: 275-82.
- 70.- Quinn DA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689-96.
- 71.-Daly E., et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
- 72.- Jick H, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
- 73.- Grodstein F, et al. Prospective study of exogenous hormones and the risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
- 74.-Grady D; et al. Postmenopausal Hormonal Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
- 75.- Alastair J, et al. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N. Engl J Med* 1994; 330 1062-71.
- 76.- Wilson W, et al. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
- 77.- Tan E, et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
- 78.-WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 368-81.
- 79.- Petri M, et al. Definition, incidence and clinical description of flare in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 937-44.
- 80.- Bombardier C, et al. The Committee on prognosis studies in Systemic Lupus Erythematosus. Derivation of the Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
- 81.- Gladman D, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
- 82.- Ware J Jr, et al. The MOS 36-items short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
- 83.-Suárez-Mendoza A, et al. Measurement of Depression in Mexican Patients with Rheumatoid Arthritis: Validity of the Beck Depression Inventory. *Arthritis C Res* 1997; 10: 1194-9.

- 84.-Greene J, et al. Life stress and symptoms at climateric. *Br J Psych* 1988; 136: 486-91.
- 85.-Matthews JNS, et al. Analysis of serial measurements in medical research. *Br Med J* 1987; 300: 230-5.
- 86.-Bootsma H, et al. Prevention of relapses in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595-9.
- 87.-Gladman DD, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21:1468-71
- 88.-Corzillius M, et al. Responsiveness and sensitivity to change of Systemic Lupus Erythematosus activity measures disease. *Lupus* 1999; 8: 655-9
- 89.-Petri M, et al. Frequency of flare in Systemic Lupus Erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (n° 9 Suppl): S 218.
- 90.-Fortin PR, et al. Rates and predictors of Lupus Flares. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (n° 9 Suppl): S 218.
- 91.-Mok CC, et al. Menopause and flares of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998 (n°9 Suppl): S 65.
- 92.-Petri M, et al. Classification and definition of major flares in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical trials. Lupus* 1999; 8: 685-91.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes participantes y no participantes

	Participantes (n=92)		No participantes (n=36)		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
Edad (años)	48.9 ± 7.6	50	51.4 ± 6.2	53	0.06 *
Peso (kg)	63.5 ± 11.5	62.4	58.2 ± 10.6	58	0.01 *
Talla (m)	1.55 ± 0.07	1.55	1.55 ± 0.08	1.56	0.67 *
IMC (kg/m ²)	26.3 ± 14.6	26	23.9 ± 3.8	24.1	0.003*
Escolaridad (años)	10.4 ± 4.7	9	10.2 ± 4.7	9	0.86 *
Edocivil (n %)					
Casada	63 (68.5)		24 (64.9)		0.88 δ
Soltera	17(18.5)		10 (27)		0.8 δ
Otros	12 (13)		2 (8.1)		0.66 φ
Menop ≥ 40 (n%)	68 (73.9)		28 (75)		0.9 δ
Menop < 40 (n%)	24 (26.1)		8 (24.3)		0.92 δ
Tabaquismo (n%)	38 (41.3)		8 (21.6)		0.03 δ
Ingesta alcohol (n%)	20 (21.7)		4 (10.8)		0.07 φ
Empleo THR (n%)	33 (36)		11 (30.5)		0.41 *

x = promedio, DE= desviación estándar, Md mediana; n= número de pacientes, % porcentaje
 *=Prueba de t-Student, δ = Prueba de Chi-cuadrada, φ = Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Características y tiempo de evolución de la enfermedad de las pacientes participantes y no participantes

	Participantes		No participantes		p
	X ± DE	Md	x ± DE	Md	
Nº criterios LEG	5.1 ± 1.2	5	4.8 ± 1	5	0.29*
SLICC	0.79 ± 1.1	0	0.54 ± 0.8	0	0.86*
SLEDAI	2.9 ± 3	2			
Desde 1º criterio al ingreso al estudio	183.8 ± 106	170	190.5 ± 125	171	0.77*
Desde 4 criterios al ingreso al estudio	112.3 ± 86.9	105	142.3 ± 124	117.5	0.42**
Desde diagnóstico LEG al ingreso	119 ± 82.5	108	146.9 ± 118.5	144	0.44**
Desde ingreso INNSZ al estudio	122.4 ± 94.2	112	160.8 ± 115.3	158	0.08**

Tiempo de evolución en meses

* =prueba de t-Student, ** =prueba de rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 3. Factores de riesgo para desarrollo de la osteoporosis en las pacientes participantes

Factor riesgo	n (%)	x ± DE	Md
Consumo calcio (mg/d)	79 (86)	896 ± 421	825
Empleo tiazidas	5 (5.3)		
Empleo PDN	43 (46.7)		
Dosis PDN	43 (46.7)	7.5 ± 5.5	7.5
Dosis acumulada PDN (g)	43 (46.7)	20.7 ± 21.5	13
Tiempo de empleo PDN (meses)		82.7 ± 81	54
Consumo café	69 (75)		
Enfermedades asociadas	1 (1.1)		
Osteoporosis familiar	20 (21.7)		
Fármacos	4 (4.4)		
Hipotiroidismo a tratamiento	9 (9.8)		
Tiempo desde menopausia al protocolo <40 años (años)	24 (26.1)	8.1 ± 6.9	6
Tiempo desde la menopausia al protocolo ≥ 40 años (años)	68 (73.9)	5.2 ± 5.2	4

mg/d: miligramos / día, g. gramos

Tabla 4. Densitometría ósea y perfil óseo basal

Variable	n° (%)	x ± DE	Md	(Min-Max)
DMO CL, g/cm ²		0.87 ± 0.14	0.87	0.56-1.21
DMO CF, g/cm ²		0.78 ± 0.12	0.76	0.55-1.18
Z<-1DE CL	38 (41.3)			
Z<-2DE CL	11 (12)			
Z<-1DE CF	37 (40.2)			
Z<-2DE CF	15 (16.3)			
Osteoporosis total (T)	30 (32.3)			
Osteopenia T	42 (46.2)			
Osteoporosis CL	5 (5.4)			
Osteoporosis CF	27 (29.7)			
Osteopenia CL	44 (47.8)			
Osteopenia CF	41 (44.6)			
DMO CL si PDN		0.88 ± 0.14		
DMO CF si PDN		0.79 ± 0.14		
DMO CL no PDN		0.87 ± 0.14		
DMO CF no PDN		0.77 ± 0.11		
PTH, pg/mL	83 (90.2)	49.7 ± 28.3	42.15	11.2-188.6
CaS, mg/dL	83 (90.2)	9 ± 0.4	9.02	7.87-10.1
PS, mg/dL	83 (90.2)	3.5 ± 0.5	3.38	2.1-4.88
Osteocalcina*, ng/mL	76 (82.6)	17.8 ± 11	14.85	0.8-50.8
CaU, mg/vol	83 (90.2)	128.2 ± 90.9	112	3-432
PU, mg/vol	83 (90.2)	480 ± 249.3	446	26.7-1218
Hidroxiprolina*, mg/g	77 (83.7)	20.7 ± 12.8	18.3	1-64.9
N-telopéptidos* (nmol / BCE / mmol / Cr)	45 (48.9)	54.3 ± 38.4	43.3	4.4-161.2
PTH > 60 pg/mL	25 (30)			

DMO: densidad mineral ósea. CL: columna lumbar. CF: cuello femoral. PDN: prednisona

Tabla 5. Dosis basales de prednisona, inmunosupresores y cloroquina

Fármaco	n° (%)	x ± DE (min-Max)	Md
Prednisona, mg/d	43 (46.7)	7.5 ± 5.5 (1.5-30)	7.5
Azatioprina, mg/d	22 (23.9)	73.9 ± 32.2 (25-150)	50
CFM IV, g/ bolo	3 (3.3)	1.2 ± 0.2 (1-1.5)	1.2
CFM vo, mg/d*	3 (3.3)	66.7 ± 28.9 (50-100)	50
Metotexate, mg/s**	7 (7.6)	9.3 ± 3.7 (5-15)	10
Cloroquina, mg/d	37(40.2)	151 ± 57.4 (50-300)	150

CFM IV. ciclofosfamida intravenosa, CFM vo ciclofosfamida vía oral
 *mg/d. miligramos / día, ** mg / s. miligramos / semana

Tabla 6. Discontinuaciones tempranas (causas médicas y no médicas)

Tiempo de estudio	Grupo	Causa
Basal	77	Inmovilización por hernia discal
1° mes	55	Mareos
1° mes	77	Fallecimiento por arritmia
1° mes	77	Depresión reactiva
9° mes	55	Teratoma ovárico
12° mes	55	Náuseas, vómitos
12° mes	77	Bochornos
3° mes	77	No asistencia a consulta
3° mes	77	No asistencia a consulta
3° mes	55	No asistencia a consulta

Tabla 7. Características sociodemográficas de las pacientes intergrupo

Variable	Grupo 55 (n=42)		Grupo 77 (n=50)		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
Edad (años)	46.7 ± 7	48	50.7 ± 7.7	51	0.01*
Peso (Kg)	65.4 ± 12.6	64.5	62 ± 10.4	62	0.15*
Talla (m)	1.57 ± 0.06	1.58	1.53 ± 0.06	1.51	0.001*
IMC (Kg/m ²)	26.4 ± 6.1	24.5	26.3 ± 4.2	26.4	0.92*
Escolaridad (años)	10.7 ± 4.8	10	10.1 ± 4.6	9	0.48*
Menopausia ≥ 40 (n%)	28 (66.7)		40 (80)		0.14 δ
Menopausia < 40 (n%)	14 (33.3)		10 (20)		0.14 δ
Tabaquismo (n%)	18 (42.8)		20 (40)		0.78 δ
Consumo alcohol (n%)	11 (26.2)		9 (18)		0.34 δ

*=prueba de t-Student;

δ =prueba de chi-cuadrada

Tabla 8. Características y tiempo de evolución de la enfermedad intergrupo

	Grupo 55		Grupo 77		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
Tiempo 1 criterio al protocolo	175 ± 97	170.5	191.2 ± 114	168	0.46*
Tiempo 4 criterios al protocolo	115 ± 81.4	113.5	110 ± 91.8	92	0.79*
Tiempo diagnóstico LEG al protocolo	121.3 ± 81.4	113.5	117 ± 84.6	91.5	0.80*
Tiempo INNSZ al protocolo	104.5 ± 74	106	137.4 ± 107	125.5	0.08*
Nº criterios LEG	4.9 ± 1.3	5	5.2 ± 1.1	5	0.25*
SLEDAI	3.02 ± 3.01	4	2.8 ± 2.98	2	0.72*
SLICC	0.69 ± 0.84	0	0.88 ± 1.22	0	0.77**

*= prueba de t-Student; **=prueba de rangos sumariados de Wilcoxon
Tiempo de evolución en meses

Tabla 9. Dosis basales de medicamentos intergrupo

	55			77			p*
	n°	x ± DE	Md	n°	x ± DE	Md	
PDN,mg/d	(18)	5.7 ± 3.3	5	(25)	8.9 ± 6.4	7.5	0.03
AZA,mg/d	(10)	70 ± 40.5	50	(12)	77 ± 24.9	87.5	0.63
CFMiv,g	(2)	1.1 ± 0.01	1.1	(1)	1.5		
CFMvo,mg/d	(2)	75 ± 35.3	75	(1)	50		
MTX,mg/s	(3)	8.3 ± 2.9	10	(4)	10 ± 4.6	10	0.58
CLQ,mg/d	(16)	147 ± 53.1	150	(21)	155 ± 61.5	150	0.67

*= prueba de t-Student

Tabla 10. Características de la enfermedad intergrupo

Manifestaciones	55 n (%)	77 n (%)	p
Musculoesqueléticas	40 (90.9)	45 (86.5)	0.54*
Eritema malar	21 (47.7)	27 (51.9)	0.68**
Lupus discoide	4 (9.1)	12 (23.1)	0.09*
Fotosensibilidad	18 (40.9)	26 (50)	0.37**
Úlceras orales	15 (34.1)	16 (30.8)	0.72**
Hematológicas	20 (47.6)	36 (69.2)	0.05**
Serositis	12 (27.3)	11 (21.2)	0.48**
SNC	1 (2.3)	5 (9.6)	0.21*
Renal	15 (34.1)	10 (19.2)	0.09**
Inmunológica	37 (84.1)	48 (92.3)	0.33*
ANAS	32 (72.7)	34 (65.4)	0.43**

*=prueba exacta de Fisher, **= prueba de chi-cuadrada

Tabla 11. Factores de riesgo para osteoporosis intergrupo

	55		77		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
Consumo calcio (mg/d)	906 ± 504	710	889 ± 350	880	0.86 *
Dosis PDN (mg/d)	5.7 ± 3.3	5	8.9 ± 6.5	7.5	0.03 *
Dosis PDNa (g)	20.7 ± 23.5	10.3	20.8 ± 20.3	13.4	0.95 **
Tiempo (meses)	89.5 ± 87.9	57	77.8 ± 77.4	53	0.95 **
Tiazidas (n %)	2 (4.7)		3 (6)		1 φ
Café (n %)	33 (78.6)		36 (72)		0.46 δ
Enfermedades asociadas (n %)	0		1 (2)		0.35 δ
Osteoporosis familiar (n %)	10 (23.8)		10 (20)		0.65 δ
Fármacos (n %)	1 (2.4)		3 (6)		0.62 φ
Tto hipotiroidismo (n %)	6 (14.3)		3 (6)		0.29 φ
Menopausia prematura (n %)	14 (33.3)		10 (20)		0.14 δ
Empleo THR (n %)	12 (28.6)		21 (42)		0.18 δ

PDN*: dosis de prednisona acumulada; * =prueba de t-Student; **prueba de rangos sumarizados de Wilcoxon, δ = prueba de chi-cuadrada, φ = prueba exacta de Fisher

Tabla 12 . DMO y perfil óseo basal intergrupo

	55		77		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
DMO CL (g/cm ²)	0.88 ± 0.13	0.88	0.86 ± 0.15	0.86	0.56*
DMO CF(g/cm ²)	0.8 ± 0.11	0.8	0.78 ± 0.13	0.75	0.61*
Z<-1DE CL (n %)	21 (50)		17 (34)		0.12 δ
Z<-2DE CL (n %)	2 (4.8)		9 (18)		0.06 φ
Z<-1DE CF (n %)	15 (35.7)		22 (44)		0.41 δ
Z<-2DE CF (n %)	8 (19.1)		7 (14)		0.51 φ
Osteoporosis CL (n %)	2 (4.8)		3 (6)		1 φ
Osteoporosis CF (n %)	12 (28.6)		15 (30.6)		0.83 δ
Osteopenia CL (n %)	18 (43.9)		26 (52)		0.44 δ
Osteopenia CF (n %)	19 (46.3)		22 (44.9)		0.89 δ
Osteoporosis total (n %)	14 (33.3)		16 (32)		1 δ
Osteopenia total (n %)	18 (45)		24 (46.1)		0.9 δ
PTH	46.5 ± 31.6	36.4	52.4 ± 25.3	49.5	0.1 **
OC	16.6 ± 8	14.8	18.8 ± 13	15.9	0.87**
OHP	19.5 ± 12.3	17.9	21.7 ± 13.3	19.5	0.45**
NTx	50.9 ± 38.1	41.4	58.3 ± 39.2	44	0.42**

=prueba de t-Student; **prueba de rangos sumarizados de Wilcoxon, δ = prueba de chi-cuadrada, φ = prueba exacta de Fisher

Tabla 13 . Perfil óseo intergrupo a los 6 meses

	55		77		p**
	nº	x ± DE	nº	x ± DE	
OC	(28)	9.9 ± 7.1	(35)	15 ± 9.3	0.01
OHP	(26)	15.4 ± 7.9	(34)	26.2 ± 11.7	0.0001
NTx	(25)	35.7 ± 22.5	(34)	64 ± 57.7	0.02

**=prueba de rangos sumanzados de Wilcoxon

Tabla 14 . Valores de la DMO y perfil óseo intergrupo a los 12 meses.

	55 (n=16)		77 (n=32)		p
	x ± DE	Md	x ± DE	Md	
DMO CL (g/cm ²)	0.9 ± 0.1	0.9	0.9 ± 0.2	0.9	0.23*
DMO CF (g/cm ²)	0.8 ± 0.1	0.8	0.8 ± 0.1	0.7	0.79*
% cambio al año CL	3.1 ± 4.5	3.5	-0.5 ± 5.4	-0.25	0.07*
% cambio al año CF	3 ± 3.5	2.9	-0.4 ± 4.3	-0.6	0.01*
Osteoporosis CL (n %)	0		1 (3.4)		1 φ
Osteoporosis CF (n %)	3 (20)		10 (34.5)		0.48 φ
Osteopenia CL (n %)	5 (33.3)		15 (51.7)		0.24 δ
Osteopenia CF (n %)	7 (46.7)		13 (44.8)		0.9 δ
Osteoporosis T (n %)	3 (20)		10 (34.5)		0.48 φ
Osteopenia T (n %)	6 (37.5)		14 (43.7)		0.54 φ
PTH	65.8 ± 34.4		69.4 ± 30.2		0.41**
OC	10 ± 6.9		21.3 ± 13.9		0.003**
OHP	20 ± 9		24.3 ± 15.1		0.33**
NTx	33.8 ± 17.9		53.4 ± 30.2		0.04**

* =prueba de t-Student, **prueba de rangos sumanzados de Wilcoxon
 δ= prueba de chi-cuadrada, φ = prueba exacta de Fisher

Tabla 15. Valores de SLEDAI intergrupo durante el seguimiento

Seguimiento	55			77			p
	X ± DE	(min-max)	Md	X ± DE	(min-max)	Md	
Basal (n°)		42			50		
	3.02 ± 3.01	(0-10)	4	2.8 ± 2.98	(0-10)	2	0.72*
1M		42			48		
	2.21 ± 2.3	(0-8)	2	2.83 ± 3.04	(0-12)	2	0.27*
2M		41			46		
	2.73 ± 3.08	(0-10)	2	2.73 ± 2.62	(0-9)	2	0.99*
3M		39			46		
	2.3 ± 3.13	(0-12)	0	3.08 ± 3.18	(0-12)	2	0.16**
6M		31			42		
	1.67 ± 2.5	(0-8)	0	2.26 ± 2.44	(0-8)	2	0.19**
9M		27			39		
	3.07 ± 3.12	(0-12)	2	3.46 ± 3.19	(0-16)	4	0.55**
12M		16			32		
	2.37 ± 2.65	(0-10)	2	2.84 ± 2.51	(0-8)	2	0.45**

*p por la prueba de t-Student ; **p por la prueba de los rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 16. Valores de SLEDAI sin piuria intergrupo durante el seguimiento

Seguimiento	55			77			p**
	X ± DE	(min-max)	Md	X ± DE	(min-max)	Md	
Basal	1.6±1.9	(0-6)	0	1.6±2.1	(0-8)	0	0.91
1M	1.3±1.5	(0-4)	0	1.7±2.1	(0-8)	2	0.44
2M	1.7±2.4	(0-8)	0	1.2±1.5	(0-5)	0	0.77
3M	1.4±2.1	(0-8)	0	1.5±2.3	(0-10)	0	0.71
6M	1.0±2.2	(0-8)	0	0.9±1.6	(0-6)	0	0.58
9M	1.7±2.2	(0-8)	1	1.9±3	(0-16)	2	0.79
12M	1.1±1.2	(0-4)	1	1.5±2	(0-7)	1	0.66

**p la prueba de los rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 17. Valores de SLEDAI sin hematuria intergrupo

Seguimiento	55			77			p
	X ± DE	(min-max)	Md	X ± DE	(min-max)	Md	
Basal	3.02±3.01	(0-10)	4	2.8±2.98	(0-10)	2	0.72*
1M	2.21±2.3	(0-8)	2	2.83±3.04	(0-12)	2	0.27*
2M	2.53±2.92	(0-10)	2	2.73±2.62	(0-9)	2	0.97**
3M	2.05±2.69	(0-11)	0	3.08±3.18	(0-12)	2	0.88*
6M	1.67±2.5	(0-8)	0	2.26±2.44	(0-8)	2	0.19**
9M	3.07±3.12	(0-12)	2	3.46±3.19	(0-16)	4	0.55**
12M	2.37±2.65	(0-10)	2	2.84±2.51	(0-8)	2	0.45**

*p por la prueba de t-Student; **p por la prueba de los rangos sumanzados de Wilcoxon

Tabla 18. Valores de SLEDAI sin hipocomplementemia intergrupo

Seguimiento	55			77			p
	X ± DE	(min-max)	Md	X ± DE	(min-max)	Md	
Basal	3.02±3.01	(0-10)	4	2.8±2.98	(0-10)	2	0.72*
1M	1.97±2.1	(0-6)	2	2.66±2.83	(0-10)	2	0.35**
2M	2.43±2.97	(0-10)	2	2.47±2.39	(0-8)	2	0.58**
3M	2.15±2.78	(0-10)	0	2.86±3.03	(0-12)	2	0.19**
6M	1.75±2.61	(0-8)	0	1.97±2.28	(0-8)	0.5	0.47**
9M	2.7±2.82	(0-10)	2	3.28±3.74	(0-16)	2	0.65**
12M	1.44±2.25	(0-8)	0	2.41±2.34	(0-8)	2	0.1**

*p por la prueba de t-Student; **p por la prueba de los rangos sumanzados de Wilcoxon

Tabla 19. Valores de SLEDAI intergrupo sin piuria y hematuria.

Seguimiento	55			77			p**
	X ± DE	(min-max)	Md	X ± DE	(min-max)	Md	
Basal	1.63±1.94	(0-6)	0	1.6±2.11	(0-8)	0	0.82
1M	1.26±1.54	(0-4)	0	1.5±1.84	(0-8)	1.5	0.62
2M	1.46±2.22	(0-8)	0	1.13±1.52	(0-6)	0	0.94
3M	1.05±1.75	(0-7)	0	1.34±2.28	(0-10)	0	0.61
6M	0.89±1.85	(0-7)	0	0.92±1.58	(0-6)	0	0.56
9M	1.29±1.91	(0-8)	0	1.71±2.8	(0-16)	1	0.49
12M	1.22±1.55	(0-6)	1	1.53±1.9	(0-7)	1	0.69

**p por la prueba de los rangos sumanzados de Wilcoxon

Tabla 20. Area bajo la curva intergrupo

Seguimiento	55		77		p
	X ± DE	Md	X ± DE	Md	
1M	2.5 ± 1.8	2	2.8 ± 2.5	2	0.81**
2M	4.9 ± 3.4	4	5.3 ± 4.2	4	0.95**
3M	7.3 ± 5.1	6	8 ± 5.8	6	0.64**
6M	13.8 ± 9.2	12	16 ± 11.4	13.5	0.39*
9M	19.7 ± 11.9	21	25.9 ± 16.8	21	0.10*
12M	32 ± 16.9	30.5	36 ± 23.9	29	0.51*

**p por la prueba de rangos sumariados de Wilcoxon; *p por la prueba de t-Student

Tabla 21 Area bajo la curva con el SLEDAI modificado (sin piuria)

Seguimiento	55		77		p**
	X ± DE	Md	X ± DE	Md	
1M	1.5 ± 1.3	1	1.6 ± 1.7	1	0.66
2M	2.7 ± 2.2	2	3 ± 2.9	2	0.95
3M	4.3 ± 3.7	3	4.3 ± 4.1	3	0.96
6M	6.7 ± 5.5	4	8.4 ± 8.4	5.8	0.57
9M	10.8 ± 8.8	9	13.2 ± 13.1	9	0.70
12M	19.2 ± 17	17.5	20.1 ± 19.1	12	0.97

**p por la prueba de rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 22. Area bajo la curva con el SLEDAI modificado (sin hipocomplementemia)

Seguimiento	55		77		p*
	X ± DE	Md	X ± DE	Md	
1M	2.6 ± 1.7	3	2.7 ± 2.4	2	0.76
2M	4.8 ± 3	4	5.2 ± 4	4	0.61
3M	6.8 ± 4.5	6	7.9 ± 5.5	6	0.3
6M	12.8 ± 9	11.5	14.8 ± 9.6	12.5	0.36
9M	17.3 ± 11.3	18	22.6 ± 13.4	19	0.08
12M	27.6 ± 15	26	30 ± 18.7	28.5	0.61

*p por la prueba de t-Student

Tabla 23. Area bajo la curva con el SLEDAI modificado (sin hematuria y piuria) intergrupo

Seguimiento	55		77		p**
	X ± DE	Md	X ± DE	Md	
1M	1.5 ± 1.2	1	1.6 ± 1.6	1	0.78
2M	2.8 ± 2.2	2	2.9 ± 2.7	2	0.75
3M	3.9 ± 3.5	3	4.1 ± 3.8	2.5	0.87
6M	7.3 ± 6.4	5	7.8 ± 8	5	0.88
9M	10.3 ± 7.8	9.5	12.7 ± 12.8	8.5	0.75
12M	15.7 ± 12.8	16.5	19.9 ± 18.8	11	0.63

** p por la prueba de rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 24 .Dosis de prednisona intergrupo

	n°	55			n°	77			p
		X ± DE	(min-max)	Md		X ± DE	(min-max)	Md	
Basal	(18)	5.7±3.3	(1.5-15)	5	(25)	8.9±6.5	(2.5-30)	7.5	0.03**
1M	(14)	5.8±2.2	(2.5-10)	5	(19)	8.6±4.1	(2.5-15.5)	7.5	0.02*
2M	(14)	5.1±2.6	(1.5-10)	5	(16)	8.2±4.2	(2.5-15)	7.5	0.01*
3M	(11)	5.7±2.7	(2.5-10)	5	(16)	10.7±11.8	(2.5-50)	5	0.17*
6M	(6)	8.8±4.1	(2.5-15)	8.75	(16)	10.2±12.1	(2.5-50)	7.5	0.68**
9M	(4)	6.5±3.7	(1.3-10)	7.5	(14)	14.5±12.4	(2.5-40)	10	0.05**
12M	(3)	24.3±31	(3-60)	10	(8)	8.4±5.6	(2.5-17.5)	7.5	0.46*

**p por rangos sumariados de Wilcoxon ; *p por prueba de t-Student

Tabla 25. SLICC intergrupo

	55		77		p**
	X ± DE (min-max)	Md	X ± DE (min-max)	Md	
SLICC basal (n°)	42		50		
	0.69±0.84 (0-3)	0	0.88±1.22 (0-5)	0	0.77
SLICC 12M (n°)	16		32		
	0.89±0.87 (0-3)	1	1.13±1.6 (0-6)	0.5	0.81

**p calculada por rangos sumariados de Wilcoxon

Tabla 26 .SLICC basal intergrupo según sistema afectado

Sistema	55 n° (%)	77 n° (%)	pφ
Ocular	7 (15.9)	4 (7.7)	0.33
Neuropsiquiátrico	2 (4.5)	3 (5.8)	1
Renal	1 (2.3)	5 (9.6)	0.21
Pulmonar	0	1 (1.9)	1
Cardiovascular	2 (4.5)	4 (7.7)	0.68
Vascular periférico	1 (2.3)	1 (1.9)	1
Gastrointestinal	2 (4.5)	4 (7.7)	0.68
Musculoesquelético	2 (4.5)	6 (11.5)	0.28
Piel	0	2 (3.8)	0.49
Insuficiencia ovárica	13 (29.5)	11 (21.1)	0.35
Diabetes	1 (2.3)	1 (1.9)	1

φ p calculada a través de exacta de Fisher

Tabla 27. SLICC al año de seguimiento intergrupo según órgano afectado.

Sistema	55 n° (%)	77 n° (%)	pφ
Ocular	3 (18.7)	2 (6.2)	0.32
Neuropsiquiátrico	1 (6.2)	6 (18.7)	0.4
Renal	1 (6.2)	3 (9.4)	1
Pulmonar	0	0	
Cardiovascular	0	5 (15.6)	0.15
Vascular periférico	0	2 (6.2)	0.54
Gastrointestinal	0	2 (6.2)	0.54
Musculoesquelético	1 (6.2)	5 (15.6)	0.65
Piel	0	3 (9.4)	0.7
Insuficiencia ovárica	8 (50)	7 (21.9)	0.9
Diabetes	1 (6.2)	2 (6.2)	1

φ p calculada por exacta de Fisher

Gráfico 1. Empleo de inmunosupresores durante el seguimiento en el grupo de tratamiento 55.

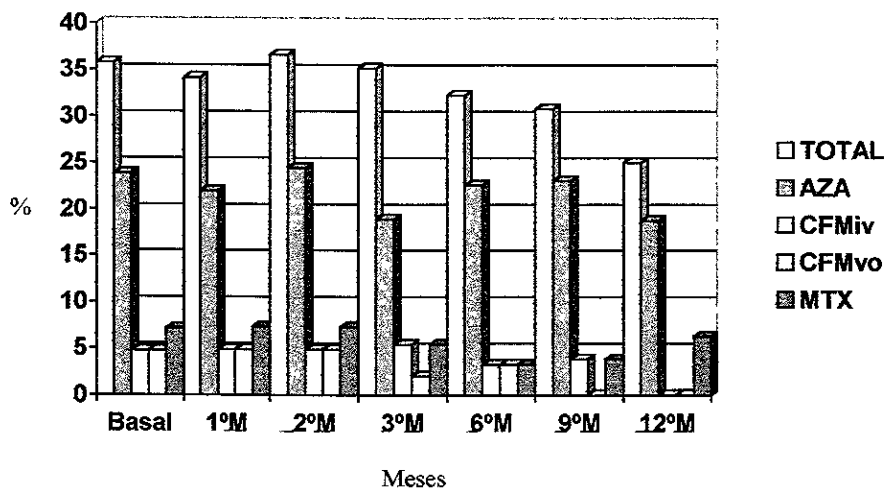


Gráfico 2. Empleo de inmunosupresores durante el seguimiento en el grupo de tratamiento 77.

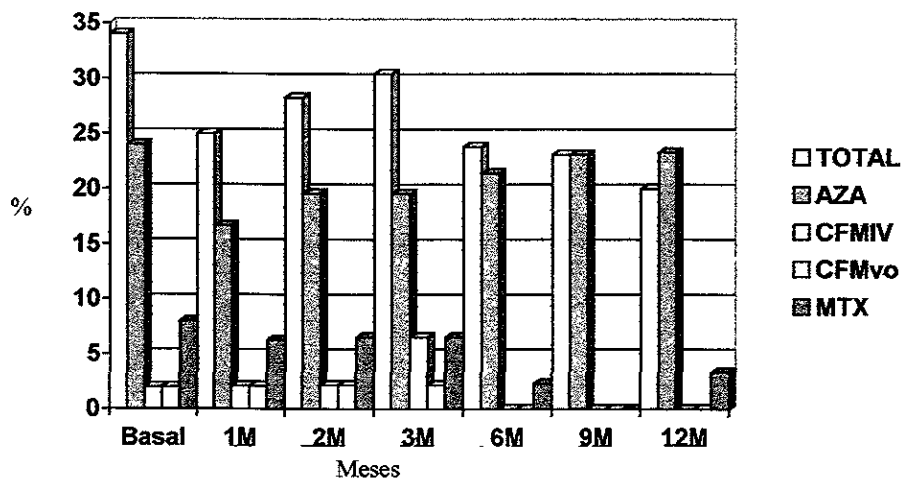


Gráfico 3. Empleo de PDN, cloroquina, AINES, analgésicos e hipolipemiantes durante el seguimiento en el grupo 55.

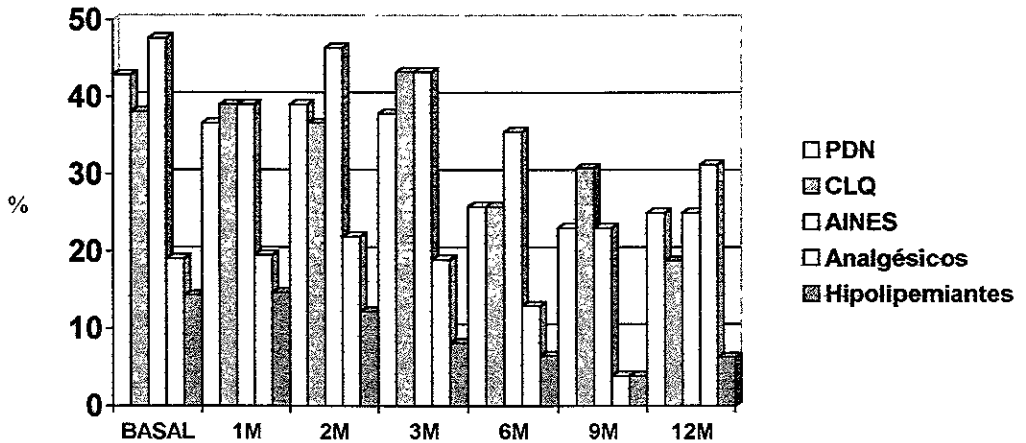


Gráfico 4. Empleo de PDN, cloroquina, AINES, analgésicos e hipolipemiantes durante el seguimiento en el grupo de tratamiento 77.

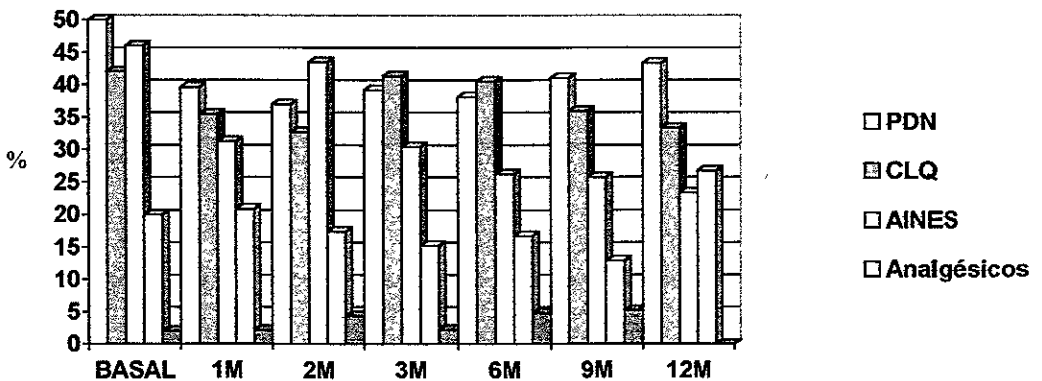


Gráfico 5. Índice de cronicidad (SLICC) basal intergrupo

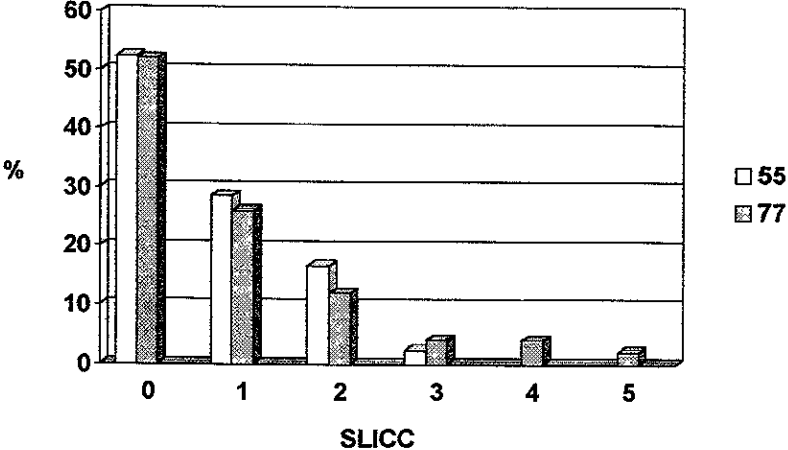


Gráfico 6. Índice de cronicidad (SLICC) al año de seguimiento intergrupo

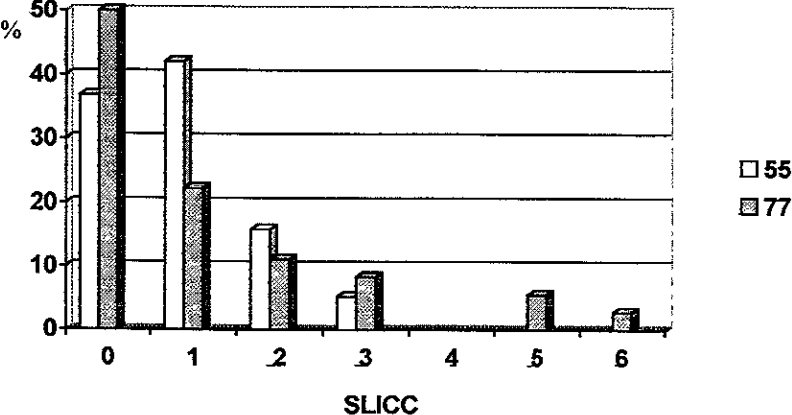


Gráfico 7. Evolución de la actividad de la enfermedad (medida por SLEDAI) según grupo de tratamiento.

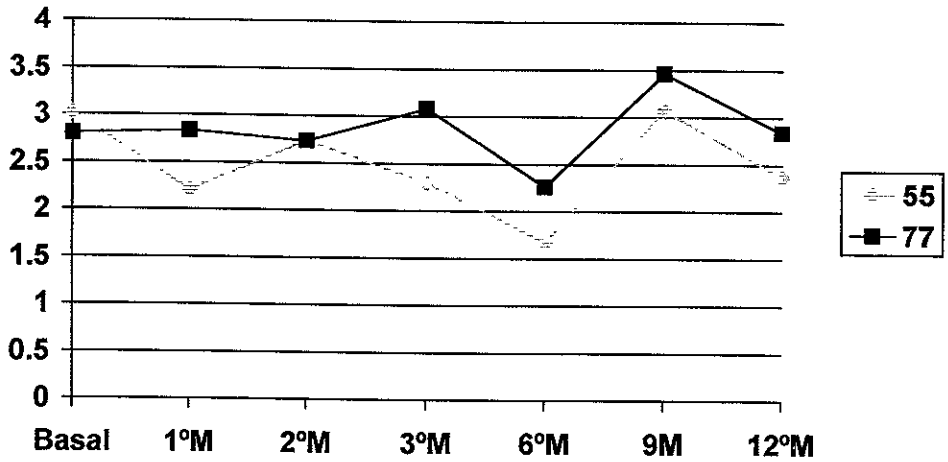


Gráfico 8. Evolución de la actividad de la enfermedad, según grupo de tratamiento, medida por SLEDAI modificado (eliminando la presencia de piuria)

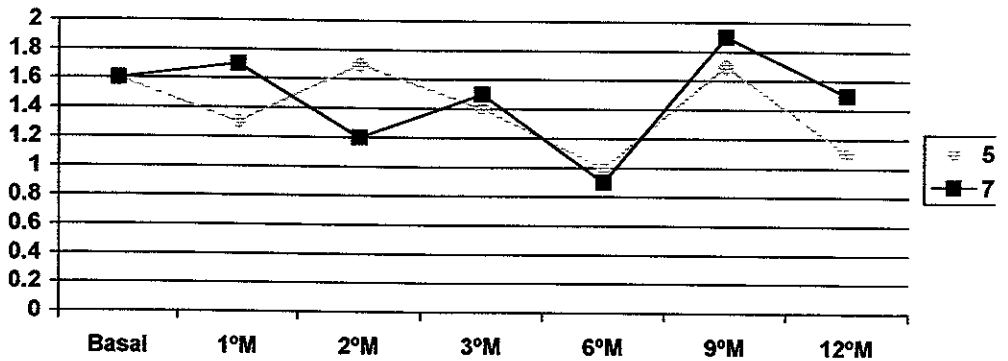


Gráfico 9. Evolución de la actividad de la enfermedad, según grupo de tratamiento, a través de SLEDAI modificado (sin la presencia de hematuria)

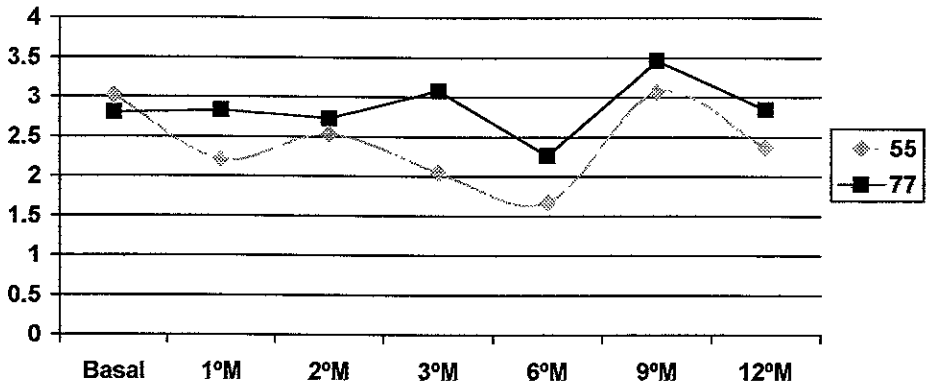


Gráfico 10. Evolución de la actividad de la enfermedad, según grupo de tratamiento, medida por SLEDAI modificado (sin la presencia de hipocomplementemia).

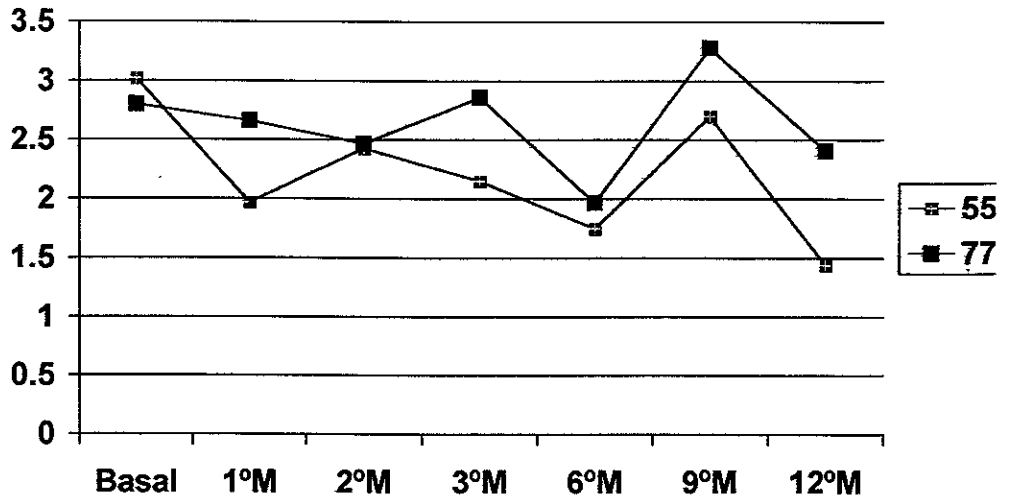


Gráfico 11. Evolución de la actividad de la enfermedad, según tipo de tratamiento, por SLEDAI modificado (sin piuria y hematuria).

