



11244

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

*“ Efecto de la Terapia de Reemplazo Estrogenica
sobre la Actividad de Lupus Eriteatoso Sistémico
en Pacientes con Falla Ovárica Secundaria
a Ciclofosfamida ”*

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA

PRESENTA:

Reyna M.
Dra. Reyna M. Bustamante González

TUTOR ACADEMICO:

Dr. Juan Manuel Miranda Limon
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA



ISS

MEXICO, D.F.

Febrero 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.

[Handwritten signature]



Dr. Arturo R. Páramo.
Jefe de Educación e Investigación Médica

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

[Handwritten signature]

Dr. Juan Manuel Miranda Limón.
Jefe del servicio y titular del curso de Reumatología.

[Handwritten signature]

Dra. Reyna M. Bustamante González.

FE 2000
INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES
MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

Número definitivo de protocolo. 996900056

**EFEECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA SOBRE LA
ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PACIENTES CON
FALLA OVARICA SECUNDARIA A CICLOFOSFAMIDA.**

Bustamante GR, Miranda LJ.

ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY EFFECT ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS WITH OVARIAN FAILURE SECONDARY TO CYCLOPHOSPHAMIDE.

Objetives: To evaluate the hormonal estrogen therapy and the Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in failure ovarian and lupic nephropatie.

Material and methods. There were included patients since april 1999 of outpatients Service of Rheumatology Department at Specialties Hospital in la Raza Medical Center, IMSS. Placebo group: 11 patients, control group 11 patients with SLE diagnosis, lupic nephropatie diagnosis, cyclophosphamide pulses, ovarian failure diagnosis, unactive disease. Treatment to hormonal replacement therapy group was estrogens 0.625 mg from first to 21 st days of each month, chlormadinone from 16th to 25th of each month and the placebo group alike tablete. following was by 6 months with activity disease measurement by MEX SLEDAI.

Statistical analysis. Central tendency measurement, dispersion measures, association measurement, relative risk and proportions, potential impact, pupulation etiological fraction. Statistical meaningful by Fisher, Mantel Haenszel and Chi square test. Using Epinfo software v.6.

Results. Univariate analysis of cases and controls was without statistical meaningful differences on Hb levels, withe cells, lymphocytos, platelets, serum creatinine, cholesterol, triglycerides, glutamic oxalacetic transaminase (GOT), glutamic piruviv transaminase (GPT) and alcaline phosphatase. In general although there was a global improvement of biochemical indexes and MEX SLEDAI with estrogens, there was not a meaningful statistical relationships since the size of groups. Durin the study 3 patients were auto excluded, two from placebo, and one control group.

Conclusions. Replacement therapy with estrogens in women with SLE and postmenopause do not increased recurrences in the six month following, however in this design is needed at least 90 per cent of yhc sample to the establish a relationship.

Key words: Estrogen Replacement yherapy, Systemic Lupus Erithematosus, ovarian failure.

Bustamante GR, Miranda LJ.

EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA SOBRE LA ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PACIENTES CON FALLA OVÁRICA SECUNDARIA A CICLOFOSFAMIDA.

Objetivo. Evaluar la relación entre terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y actividad del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) en pacientes falla ovárica.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes desde abril de 1999 de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, IMSS. 11 pacientes para el grupo placebo, 11 pacientes para el grupo control con diagnóstico de LES, edades de 16 a 48 años, diagnóstico de nefropatía lúpica, tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, diagnóstico de falla ovárica, inactividad de la enfermedad. El tratamiento indicado fue para el grupo de terapia de reemplazo hormonal estrógenos 0.625mg del día 1 a 21 de cada mes, clormadinona del día 16 a 25 de cada mes, y para el grupo placebo tabletas de las mismas características, y los mismos días, el seguimiento fue durante un periodo de 6 meses con valoración de actividad de la enfermedad mediante MEX SLEDAI.

Análisis estadístico. Medidas de tendencia central, porcentajes, medidas de dispersión, medidas de asociación, fracción etiológica poblacional. Comprobación estadística por prueba exacta de Fisher, Mantel Haenszel y Chi cuadrada. Para la sistematización de la información el sistema Epiinfo ver.6.

Resultados. El análisis univariado de los casos y controles no demostró diferencias estadísticamente significativa en los niveles de Hb, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina sérica, colesterol, triglicéridos, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina. En términos generales aunque es evidente una mejoría global de las determinaciones bioquímicas y MEX SLEDAI con el uso de estrógenos, no hubo diferencias estadísticamente significativas; y en este estudio es difícil establecer relaciones estadísticamente significativas debido al tamaño de la muestra. Durante el estudio 3 pacientes salieron por decisión propia, 2 del grupo placebo y 1 del grupo de terapia de reemplazo estrogénica.

Conclusiones. El uso de terapia de reemplazo estrogénica en mujeres con LES y postmenopausia no parece incrementar las recaídas en el periodo de seguimiento de 6 meses, sin embargo para este diseño es necesario completar al menos 90% de la muestra para poder establecer una asociación.

Palabras claves: Terapia de reemplazo estrogénica, Lupus Eritematoso Sistémico, falla ovárica.

INTRODUCCION.

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por anomalías de las células T, hiperactividad de células B, formación de anticuerpos antinucleares y depósito tisular de complejos inmunes que conducen a manifestaciones sistémicas de la enfermedad. En 1982 el Colegio Americano de Reumatología establece los Criterios de Clasificación del LES. (1).

La incidencia anual en los Estados Unidos y Europa ha sido estimada de 2 a 8 % por 100 000. Más del 85% son femeninas la alta incidencia es a menudo en los años premenopáusicos (edades de 20 a 50 años) (2).

La frecuencia de LES en gemelos monocigóticos comparado con 1 a 2% de gemelos dicigóticos (3), aun que esto sugiere un fuerte papel de factores genéticos como dato aislado no puede explicar la etiología de la enfermedad. Otros potenciales factores de riesgo incluyen exposición ambiental principalmente virus, esto en conjunto ocasiona alteraciones de la inmunoregulación con hiperactividad de linfocitos B y formación de anticuerpos.

HORMONAS Y LES.

Factores hormonales como los estrógenos y andrógenos en el LES es sugerido por el predominio de la enfermedad en pacientes femeninas (4).

Existe la posibilidad de que los estrógenos activan el Lupus sin embargo estos reportes pueden ser coincidentales, obteniendo diferentes conclusiones con respecto a la asociación de contraceptivos orales y actividad de la enfermedad. Sánchez Guerrero reporta un incremento de riesgo de Lupus Eritematoso Sistémico de 1.9 al comparar usuarias contra no usuarias. (5). Jungers (6) selecciona pacientes con enfermedad renal con un corto periodo de seguimiento encontrando una alta frecuencia de recaídas, Julkunen (7) no encontró diferencias en la proporción de recaídas. Buyón (8) en un cuestionario encontró muy baja frecuencia de recaídas (13%). Sin embargo otros estudios como el de Elbourne y colaboradores (9) en su estudio en ratones NZB y NZW que altos niveles séricos de prolactina independientemente de altos o bajos niveles de estrógenos estimulan la enfermedad autoinmune sugiriendo que los efectos inmunoestimuladores de los estrógenos puede ser mediado por la prolactina.

Otros estudios con un mayor seguimiento como el de Mok y colaboradores no encontraron un incremento significativo en la proporción de recaídas en el grupo de pacientes usuarias de terapia de reemplazo hormonal, concluyendo que la terapia de reemplazo hormonal puede ser tolerada y segura en pacientes postmenopáusicas con LES (10).

El aumento de la actividad del LES puede ser particularmente acontecido por otras hormonas incluyendo la prolactina, siendo difícil de separar los efectos estrogénicos de la prolactina in vivo. La secreción de la prolactina es reforzada por la 16 hidroxiestrona (11).

La hiperprolactinemia ocurre en cerca de 15 a 30 % de los pacientes adultos con LES, indicando un papel como inmunorregulador. La prolactina es una hormona con estimulación de la respuesta inmune mediada celularmente y tiene un papel en la patogénesis y expresión clínica del LES (12). En modelos experimentales de LES la hiperprolactinemia induce agravamiento del involucro renal y acelera la mortalidad (13). Altos niveles de prolactina han sido asociados con casos severos de nefritis lúpica indicado por elevación de la creatinina sérica disminución de la depuración de creatinina, y albuminuria, así como sedimento urinario activo.(14).

Existe sin embargo la controversia en cuanto a actividad de la enfermedad secundaria a hiperprolactinemia y que algunos otros estudios la justifican (Jara). El tratamiento con bromocriptina tanto en ratones como en humanos induce mejora del LES.

NEFRITIS LUPICA Y LES.

La principal anomalía en la patogénesis de la nefritis lúpica es la formación de complejos inmunes con depósito en el glomerulo de los complejos de anticuerpos que contiene anticuerpos DNA anti DNA llamados nefritogénicos caracterizados por ser del tipo IgG2b con componente catiónico. La formación de complejos inmunes desencadena un proceso inflamatorio con la expresión de citocinas y factores de crecimiento ocasionando cambios histológicos en la nefritis lúpica. Los niveles de anticuerpos antiDNA se han asociado con la presencia de HLA DR2, HLA DR3 y C4A.

En 1978 se establece la clasificación de nefropatía lúpica por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La glomerulonefritis tipo III y IV de la OMS Son los tipos de nefritis más agresivas y son la principal causa de morbilidad y de mortalidad en el LES debido a que amerita un manejo crónico y un gran porcentaje desarrolla falla renal crónica, otra causa de morbilidad son los efectos secundarios a la terapia de antimetabolitos o agentes alquilantes entre estos se encuentran infecciones, afección hematológica, alopecia, cistitis hemorrágica, falla ovárica con una alta incidencia de 26 a 55% (15-17)

CICLOFOSFAMIDA Y LES.

La ciclofosfamida es la droga de elección en el tratamiento de manifestaciones severas del LES tales como nefritis proliferativa, involucro a sistema nervioso central, trombocitopenia severa y neumonitis.

La ciclofosfamida es un agente alquilante que es tóxico para las células que se encuentran en división y en reposo por que causan daño en mecanismos reparadores del DNA. El mecanismo inmunorregulador incluye supresión de la inmunidad mediada por células T y una reducción en la producción de anticuerpos. Cuando un folículo primario es dañado por la ciclofosfamida la producción de estrógenos disminuye con incremento en la

concentración de gonadotropina pituitaria. El daño de los folículos y el imbalance hormonal refuerza la disrupción de patrón ciclico normal. El incremento de las concentraciones de FSH después de daño folicular estimula un nuevo folículo primordial lo que refuerza el efecto tóxico de la ciclofosfamida.

FALLA OVARICA Y CICLOFOSFAMIDA.

Estudios principalmente en pacientes con cancer han sugerido que la toxicidad ovárica de la ciclofosfamida es relacionada a la dosis y edad de la paciente, se ha descrito falla ovárica en pacientes con nefropatia lúpica que reciben tratamiento con ciclofosfamida con una alta incidencia de 26 a 55% (16-18). La toxicidad ovárica es un problema significativo particularmente en mujeres arriba de los 40 años de edad, el tamaño de la reserva folicular es el mayor determinante de la transición entre perimenopausia y subsecuentemente menopausia.

La persistencia de menopausia prematura secundaria a ciclofosfamida tiene como consecuencia disminución de la densidad mineral osea sobre todo los primeros 5 años debido a hipoeestrogenemia. Se ha estimado que 15% de las mujeres postmenopausicas sufren fracturas de muñeca, 25 a 40% fracturas vertebrales, y 15% fracturas de cadera con un gran incremento de la morbi mortalidad. 12 a 20% mueren en los siguientes 6 meses, además los costos se incrementarían a 2 billones para el año 2020 (19). La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos incrementa la densidad mineral osea y está indicada en la prevención de osteoporosis (20).

La pérdida de la función ovárica y deficiencia subsecuente de estrógenos promueve enfermedad cardiovascular y muerte después de la menopausia. El riesgo de mortalidad cardiovascular se incrementa en pacientes con menopausia temprana (17), los pacientes que reciben tratamiento con terapia de reemplazo hormonal disminuyen las concentraciones de lipoproteinas de baja densidad (LDL), y un incremento en las lipoproteinas de alta densidad (HDL), por lo tanto se ha reportado una reducción del riesgo cardiovascular del 35% (21).

Debido a que la ciclofosfamida es el tratamiento de elección en la nefropatia lúpica III y IV, ocasionando falla ovárica hasta en un 55%, la menopausia prematura ocasiona un riesgo osteoporosis y enfermedades cardiovasculares, siendo aún mayor el riesgo en mujeres con menopausia temprana que en la menopausia tardía, además la administración de estrógenos algunos autores la han asociado con actividad del LES, sin embargo no hay estudios prospectivos, controlados, que analicen esta posibilidad por lo que está justificado evaluar si la terapia hormonal con estrógenos se puede administrar con seguridad a los pacientes con falla ovárica y LES-

Material y métodos.

Se incluyeron pacientes de la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza . IMSS, desde el mes de abril de 1999; 11 pacientes para el grupo placebo (Grupo A), 11 pacientes para el grupo control (Grupo B) tomando los siguientes criterios de inclusión: 1. Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de acuerdo a los criterios del ACR, 2. Edad de 16 a 48 años, 3. Diagnóstico de nefropatía lúpica clasificada de acuerdo a la OMS, 4. Tratamiento con pulsos de ciclofosfamida, 5. Diagnóstico de falla ovárica (menopausia) definida como falta de menstruación por más de 4 meses y documentada por mediciones de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), y niveles de estradiol, 6. Inactividad de la enfermedad por lo menos 6 meses definido como MEX SLEDAI (Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico Mexicano) menor a 4, 7. Consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Se excluyeron pacientes con: 1. Antecedentes de trombosis arterial o venosa, 2. Estados de hipercoagulabilidad, 3. Cáncer de mama o endometrio así como antecedentes familiares, 4. Anticardiolipinas positivas, 5. Insuficiencia renal crónica, 6. Hepatopatía, 7. Embarazo, 8. Sangrado uterino disfuncional.

El tratamiento indicado fue para el grupo de terapia de reemplazo hormonal estrógenos conjugados 0.625mg del día 1 a 21 de cada mes y clormadinona 2mg del día 16 al 25 de cada mes, el grupo placebo recibió tabletas de las mismas características del día 1 al 21 y del 16 al 25.

El tratamiento fue discontinuado si durante el estudio el paciente desea salir del protocolo, si violó el protocolo, si hubo manifestaciones graves por intolerancia durante el seguimiento o si presentó actividad de la enfermedad o exacerbación aguda de la enfermedad, involucro renal mayor, o extra renal con MEX SLEDAI mayor a 10.

Actividad renal se definió como incremento del 30% o más de la creatinina sérica, reducción del 30% o más en la depuración de creatinina, albuminuria de 0.5g o más en 24 horas, 5 o más eritrocitos o leucocitos en el sedimento urinario, 2 o más cilindros celulares o granulosos en el sedimento urinario.

Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 6 meses, las primeras 6 visitas mensuales y posteriormente bimestrales, la evaluación inicial incluyó: historia clínica completa, exploración ginecológica, exploración de glándula mamaria, citología vaginal, ultrasonido pélvico valorando características del útero, grosor de endometrio y características de los ovarios, pruebas de función hormonal, FSH, LH, estradiol, prolactina, MEX SLEDAI, biometría hemática completa (BHC), creatinina sérica (CS), pruebas de funcionamiento hepático (PFH), colesterol triglicéridos, examen general de orina (EGO), depuración de creatinina en orina de 24 horas y albuminuria, registro menstrual.

Posteriormente valoraciones mensuales con MEX SLEDAI, y bimestrales BH, CS, PFH, Colesterol, EGO, Depuración de creatinina en orina de 24 horas, albuminuria, y registro menstrual.

Diseño del estudio.

Estudio doble ciego, placebo control.

Método estadístico.

Medidas de tendencia central media, moda, mediana, porcentajes. Medidas de dispersión varianza y DS (Desviación estandar). Medidas de asociación riesgo relativo y razón de momios. Impacto potencial, fracción etiológica poblacional. La comprobación estadística se realiza mediante prueba exacta de Fisher y prueba de Mantel Haenzsel y la comprobación estadística se realiza mediante Chi cuadrada. Para la sistematización de la información se utiliza el sistema Epiinfo ver. 6.0.

Consideraciones éticas.

Se realizó Carta de consentimiento por escrito. El protocolo se apega a las normas de declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y revisada por la Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en 1975, en Venecia Italia en 1983, en Hong Kong en 1989 y en la XLVIII Asamblea de Summerset West, República de Sudáfrica en 1996. Así mismo, se apega al reglamento de la ley general de Salud en materia de investigación en Salud, y a los reglamentos en materia de investigación del IMSS.

Resultados.

Resultados del grupo A.

El 100% de las pacientes pertenece al sexo femenino, con un promedio de edad de 32.6 años, mediana de 32, moda de 25+-8.46 DS y rangos que oscilan entre 21 y 47 años. Los mayores porcentajes se distribuyen en los grupos etarios de 25 a 31 y 35 a 44 años, con un 36.4% en cada grupo. (Tabla 1).

Con respecto al diagnóstico de LES el 36.4% cuenta con 6 años de evolución, el 18.2% con 11 años y los restantes tienen en 9.1% una evolución de 2,4,5,7 y 13 años cada uno. (Tabla 2).

El 72.7% presenta nefropatía tipo IV, 18.2 tipo III y el 9.1 tipo V, no se tiene el índice de actividad y cronicidad por que son datos que no se obtuvieron (Tabla 3).

La menarca se inició en el 36.4% a los 12 años, y 18.2% para cada grupo de 11, 13 y 14 años. En el 90.95 la edad de inicio se sitúa en el grupo etario de 11 a 15 años con un promedio de edad de 12.7 DS+- 1.48 con una moda y mediana de 12, intervalo máximo y mínimo de 16 y 11 años.

*Antecedentes ginecobstetricos.

La fecha de última menstruación en el 27.3% es de 2 años, en el 18.2% de 7 y 4 años y en el 9.1% es respectivamente de 12,6, 5 y 3 años. (Tabla 4).

El 27.3% nunca se ha embarazado, el 63.6% a presentado de 1 a 5 embarazos y el 9.1% mas de 5 embarazos, con un promedio de 2.8 embarazos por mujer y una mediana de 2. El 27.3% de las pacientes nunca a tenido partos y el 63.6 un promedio de 1.8 partos por mujer. El 72.7% no a presentado abortos, mientras que el 27.3% a presentado de 1 a 5 abortos. Ninguna fue sometida a cesárea. (Tabla 5).

*Antecedentes familiares.

Con respecto a los antecedenetes heredo familiares el 27.3% tuvo antecedentes de cancer de mama en algun familiar de segundo grado y ninguno antecedentes de cancer de endometrio o mastopatía fibroquistica, el 63.6% de las citologías vaginales fue normal y en el 81.8% el ultrasonido pélvico normal.

Tratamiento del grupo A.

En promedio cada paciente a recibido una dosis total acumulada de 31.145g de ciclofosfamida con un mínimo de 10.8 y un máximo de 85g, con una mediana de 18 y moda de 10.8

El 35.7% de las pacientes recibe actualmente tratamiento con azatioprina, el 28.6% con prednisona, el 21.4% con ciclofosfamida y cloroquina en el 7.1%, solo 7.1% no tiene tratamiento actual. (Tabla 6).

*Valoración hormonal.

El valor promedio de FSH fue de 91.83mU/ml con rangos que oscilan entre 41.4 y 176 con una mediana de 86.4 y una moda de 41.4. El valor promedio de LH es de 49.8mU.ml, mediana de 55.1, moda de 73 y valores mínimos y máximos de 12.2 y 76. El valor promedio de estradiol es de 6.4pg/ml, con una mediana y moda de 7, valor mínimo de 1.4 y máximo de 11. Niveles de prolactina fueron en promedio de 10.75 con un valor mínimo de 0, y máximo de 37.7 y mediana de 7.8 (Tabla 7).

*Efectos secundarios de medicamentos.

Ninguna de las pacientes presentó menstruación, el 18.2% reportó como efecto colateral al tratamiento cefalea, 9.1%nauseas y 9.1%vómito.2 pacientes de este grupo iniciaron tratamiento y salieron posteriormente por decisión propia.

***Evaluación de laboratorio.**

El 100% de las pacientes contaba con determinación inicial de exámenes de laboratorio, al final del seguimiento 2 pacientes de este grupo salieron por decisión propia, de las 9 restantes el análisis de BH, Q.S, pruebas de funcionamiento hepático y EGO, demostró diferencias significativas de los niveles de leucocitos, encontrándose mejoría con respecto al inicio, encontrándose además que la leucocituria, eritrocituria y cilindruria fueron iguales en la basal y a los 6 meses.

***Evaluación de MEX SLEDAI.**

Al analizar el valor del MEX SLEDAI partiendo del hecho de que todos los pacientes fueron considerados como inactivos, encontramos que en terminos generales todos los pacientes permanecieron en esta condición al 1er, 2 mes, 4 mes,y 6º mes.

En promedio 1.7 pacientes presentaron un incremento del MEX SLEDAI respecto al basal, no mayor a 4, mientras que el 7.2 en terminos generales presentaron mejoría o se mantuvieron sin cambios respecto al basal.

El RR para presentar deterioro al mes, 2 mes, 4 mes fue de 2.86 con una Mantel Haenszel de 2.01 y un valor de $p=0.15$ (no significativa) mientras que a los 6 meses existe un RR de deterioro de 3.69 con valor de $p=0.05$ (significativa), es posible que este valor estadísticamente significativo atribuible a un factor de interacción dado por el curso clínico propio de la enfermedad.

Resultados del grupo B.

El 100% de las pacientes pertenece al sexo femenino, con un promedio de edad de 35.7, una mediana de 36.5 y una moda de 24+-8.7 DS y rangos que oscilan entre los 24 y 48 años. Los mayores porcentajes se distribuyeron entre los 35 a 40 años con el 40%, seguidos por el grupo de 25 a 35 años con el 30% (Tabla 1). Respecto al diagnóstico de LES el 60% cursa con 6 años de evolución de la enfermedad, el 20% menor de 5 años, y el restante 20% con mas de 10 años. (Tabla 2).

El 90% tiene nefropatía tipo IV y el 10% nefropatía tipo II. Respecto al tipo de actividad y cronicidad de la nefropatía se ignora el puntaje en el 40%, el 60% restante tiene en promedio una actividad de 4.4 con un mínimo de 2 y máximo de 12 y un índice de cronicidad promedio de 2.7 mínimo de 2 y máximo de 6. (Tabla 3).

***Antecedentes ginecobstétricos**

La menarca se inicio en el 80% entre los 11 y 15 años con un promedio de edad de inicio de 13.2+-2.098 DS, con un mínimo de 11, y máximo de 18, mediana y moda de 13.

La FUM en el 50% de los casos es de 2 años, con un promedio de 4 años+- 2.96 DS con rango mínimo y máximo de 2 y 11 años, moda de 2, mediana de 2.5. El 30% tiene FUM 3 a 4 años.

El 40% de las pacientes nunca se ha embarazado, 60% tiene de 1 a 5 embarazos, en promedio cada mujer a tenido 1.5 embarazos+- 1.43 DS con un mínimo de 2, máximo 4, mediana de 2.

El 80% de las pacientes nunca ha parido con un promedio de partos de 0.60+-1.35 DS, mínimo de 2, máximo de 4.

El 20% a tenido de 1 a 5 abortos con un promedio de 0.30 por paciente+-0.675 DS con un mínimo de 1 y máximo de 2 (Tabla 5).

***Antecedentes familiares.**

Ninguna de las pacientes tiene carga genética para cancer de mama, endometrio o mastopatía fibroquistica.

El 60% de las citologías vaginales fue normal y en el 80% el ultrasonido fue normal. El 20% de las pacientes tuvieron reporte de quiste de ovario.

***Tratamiento del grupo B.**

En promedio cada paciente recibió una dosis total acumulada de ciclofosfamida de 29.17g, con un mínimo de 11.5 y máximo 100, mediana ede 14.8 y moda de 13.

El 48.2% de los pacientes recibe actualmente tratamiento con azatioprina , y 48.2% prednisona, el 14.3% sigue recibiendo actualmente ciclofosfamida. **(Tabla 6).**

***Valoración hormonal.**

El promedio de FSH fue de 81.7mU/ml, con un mínimo de 37.7, máximo de 135.9, mediana de 76.65, moda de 37.7, el valor promedio de LH fué de 43.53 mU/ml, mínimo de 10.6, máximo de 90.4, mediana de 37.75, moda de 10.6. El promedio de prolactina fue de 14.33ng/ml, con una mínima de 4.4 y máxima de 56.1, mediana de 8.5, estas tres determinaciones no demuestran diferencias significativas con respecto al grupo A.

Los niveles de estradiol en promedio alcanzaron valores de 15.81pg/ml con un mínimo de 0, máximo de 54.8 y mediana de 8.65, este valor es estadpisticamente significativo y más alto que en el grupo A.

***Efectos secundarios de medicamentos.**

El 80% de las pacientes presentó menstruación, una de ellas no menstruaba por histerectomía, y como efectos secundarios al tratamiento se reporta en el 40% cefalea, y en el 10% sangrado disfuncional, nauseas, dolor epigástrico. Una paciente salió del protocolo por decisión propia desde el primer mes.

***Evaluación de laboratorio.**

El 100 % de los pacientes contaba con una determinación inicial de exámenes de laboratorio, en el grupo B se observó mejoría importante de los niveles de albuminuria, Hb, leucocitos, con respecto al ingreso, al igual que en el grupo A, el resto de los parámetro de FGO, no mostró cambios respecto a la basal

En términos generales 3.2 pacientes presentaron incremento de MEX SLEDAI pero sin ser mayor a 4 Mientras que el 6.55 presentó mejoría o no mostró cambios con el tratamiento hormonal **(Tabla 8 y 9).**

Al analizar el valor del MEX SLEDAI en este grupo se observa una mejoría al mes,2,4 y 6 meses, sin que se active ningún paciente

En ambos grupos al mes, 2º mes,4º mes, y 6º mes ninguna de las paciente se activo durante el periodo de seguimiento de 6 meses **(Tabla 10).**

El análisis univanado de los casos y controles no demostró diferencias significativas en los niveles de Hb, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina sérica, colesterol, triglicéridos, transaminasas, (TGO, TGP) ni fosfatasa alcalina-

Existe diferencia significativa en el grado de albuminuria en los pacientes tratados con terapia estrogénica presentando OR 7.20 es decir que aquellas pacientes tratadas con esta terapia aparentemente tienen 7.2 veces mayor posibilidad de mejorar sus cifras de albuminuria cuando son tratadas con esta terapia (Mantel Haenszel 2.75, IC 95% 0.09 OR 7.20; 0.47, 392.9). Sin embargo como puede observarse de acuerdo a los límites de confianza exactos, la amplitud del rango es extremadamente amplia, por lo que es posible la existencia de algún factor de interacción como causal de la mejoría global en las determinantes bioquímicas y MEX SLEDAI con el uso de estrógenos. En el presente análisis no pueden establecerse relaciones estadísticamente significativas debido a que el

tamaño muestral no es ni siquiera del 90% y el valor de B aceptable es un 10%. Para este diseño metodológico es necesario completar al menos 90% de la muestra para poder establecer una asociación.

TABLA 1

Distribución de edades en el grupo placebo (A) y grupo de terapia estrogénica (B) en pacientes con LES y falla ovárica

EDAD	Gpo A		Gpo B	
	Nº	%	Nº	%
25	2	18.2	1	10
25-34	4	36.4	3	30
35-44	4	36.4	4	40
45	1	9.1	2	20
TOTAL	11	100	10	100

TABLA 2

Tiempo de evolución del LES en pacientes con falla ovárica en el grupo placebo (A) y grupo de terapia estrogénica (B)

AÑOS	Gpo A		Gpo B	
	Nº	%	Nº	%
-5	2	18.2	2	20
5-10	6	54.5	6	60
+10	3	27.3	2	20

TABLA 3

Tipo histológico de la afección renal en pacientes con LES y falla ovarica gpo placebo (A) y gpo terapia estrogenica (B)

Tipo Histológico	Gpo A		Gpo B	
	N°	%	N°	%
II	0	0	1	10
III	2	18.2	0	0
IV	8	72.7	9	90
V	1	9.1	0	0
TOTAL	11	100	10	100

TABLA 4

Fecha de la ultima menstruacion (FUM) en años en el grupo placebo (A) y grupo terapia estrogenica (B) en pacientes con LES y falla ovarica

FUM	Gpo A		Gpo B	
	N°	%	N°	%
2	3	27.3	5	50
3-4	3	27.3	3	30
5-10	4	36.4	1	10
+10	1	9.1	1	10
TOTAL	11	100%	10	100%

TABLA 5

Antecedentes ginecobstetricos en pacientes con LES y falla ovárica gpo placebo (A) , gpo terapia estrogénica (B)

Nº	Gesta		Para		Abortos		Cesáreas									
	A	B	A	B	A	B	A	B								
0	3	27.3	4	40	3	27.3	8	80	8	72.7	8	80	0	0	6	60
1-5	7	63.6	6	60	7	63.6	2	20	3	27.3	2	20	0	0	4	40
+5	1	9.1	0	0	1	9.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	11	100	10	100	11	100	10	100	11	100	10	100	0	0	10	100

TABLA 6

Tratamiento actual en pacientes con LES y falla ovarica gpo placebo (A), gpo Terapia estrogénica (B)

Tratamiento	Gpo A		Gpo B	
	Nº	%	Nº	%
AZATIOPRENA	5	35.7	6	42.8
CICLOFOSFAMIDA	3	21.4	2	14.3
CLOROQUINA	1	7.1	0	0
PREDNISONA	4	28.6	6	42.8
NINGUNO	1	7.1	0	0

TABLA 7

Niveles hormonales en pacientes con LES y falla ovarica gpo Placebo (A),
gpo Terapia estrogénica (B)

HORMONAS	GPO A	GPO B	S E
FSH	91.83	81.47	N S
LH	49.89	43.53	N S
ESTRADIOL	6.4	15.8	P 0.005
PROLACTINA	10.75	14.33	N S

TABLA 8

Parámetros de laboratorio basales en pacientes con LES y falla ovarica en el
gpo Placebo (A) y gpo Terapia estrogénica (B)

PARAMETROS	GPO A	GPO B	P
Hb	13.78 g/dl	13.46 g/dl	N S
Leucocitos	4681	4645	N S
Linfocitos	1345	1172	N S
Plaquetas	218000	248000	N S
Creatinina	1.06 mg/dl	1.11 mg/dl	N S
Albuminuria	890 g/ml	2.2 g/ml	N S
Entrocituna	3 x campo	2 x campo	N S
Leucocituna	3 x campo	2 x campo	N S
Cúndruria	0 x campo	0 x campo	N S
Colesterol	191* mg/dl	189.6 mg/dl	N S
Triglicidos	161 mg/dl	187.6 mg/dl	N S
TGO	23.8 u/ml	26.4 u/ml	N S
TGP	23.2 u/ml	21.9 u/ml	N S
F A	99.1 u/l	112.3 u/l	N S

Parámetros de laboratorio a los 6 meses en pacientes con LES y falla ovarica en el gpo placebo (A) y gpo terapia estrogenica (B)

PARÁMETROS	GPO A	GPO B	P
Hb	14.1 g/dl	13.8 g/dl	N S
Leucocitos	5666	5170	N S
Linfocitos	1211	1140	N S
Plaquetas	224888	227800	N S
Creatinina	1.07 mg/dl	1.16 mg/dl	N S
Albuminuria	501 g/ml	739 g/ml	N S
Eritrocituria	2 x campo	3 x campo	N S
Leucocituria	3 x campo	3 x campo	N S
Cilindruria	0 x campo	0 x campo	N S
Colesterol	189 mg/dl	201 mg/dl	N S
Tnglicidos	159.7 mg/dl	235.4 mg/dl	N S
TGO	21.8 u/ml	24 u/ml	N S
TGP	22.4 u/ml	24 u/ml	N S
F A	103.2 u/l	105.4 u/l	N S

TABLA 10

Valoración de MEX SLEDAI en diferentes tiempos en pacientes con LES y falla ovárica en el gpo placebo (A) y gpo terapia estrogénica (B)

MEX SLEDAI	BASAL			1er MES			2º MES			4º MES			6º MES		
	A	B	P	A	B	P	A	B	P	A	B	P	A	B	P
≤ 4	11	11	NS	11	10	NS	9	10	NS	9	10	NS	9	10	NS
+ 4	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS	0	0	NS

Discusión.

La edad promedio de las pacientes al tiempo de la menopausia era de 30 a 33 años de edad para ambos grupos. La mayoría de las pacientes tenía 6 años de evolución del LES. El grupo A 36.4%, y para el grupo B 60%, la nefropatía tipo IV fue la más frecuente y por lo tanto las pacientes recibieron tratamiento con ciclofosfamida intravenosa y vía oral presentando menopausia temprana.

Warne (16) menciona que la edad de inicio de la terapia y la dosis acumulada de ciclofosfamida se asocia con un riesgo de falla ovárica, nuestras pacientes iniciaron una terapia con ciclofosfamida a temprana edad, y algunas de ellas actualmente continúan tratamiento con ciclofosfamida oral, llegando a tener 4 de ellas al momento una dosis acumulada mayor de 70g

Mok (15) reporta que la dosis acumulada es el mayor factor de riesgo para inducir falla ovárica secundaria a ciclofosfamida.

Boumpas (22) reporta que los pacientes con una larga terapia de ciclofosfamida a dosis de 0.5 a 1g/m² s.c

Mensualmente por más de 15 dosis presentan en un 39% amenorrea.

Las pacientes de este estudio son pacientes con falla ovárica que tempranamente recibieron tratamiento con ciclofosfamida a una dosis acumulada mayor a la referida por Boumpas, y actualmente algunas de ellas continuando con ciclofosfamida oral.

Urowitz (23) describe que la mortalidad del LES sigue un patrón bimodal, en etapas tempranas las mujeres mueren por LES activo y en etapas tardías la mortalidad se asocia con un LES inactivo y complicaciones secundarias al tratamiento sobre todo esteroideo, presentando estas pacientes un mayor riesgo de infarto al miocardio.

Nuestras pacientes son pacientes que al momento cursan con un LES inactivo que reciben algunas de ellas terapia esteroidea, y que todas presentan falla ovárica secundaria a ciclofosfamida por lo tanto tiene un mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica, y un mayor riesgo de osteoporosis.

Schouw (17) describe que la edad de la menopausia es un factor de riesgo para mortalidad cardiovascular, las pacientes que presentan menopausia a una edad menor a los 39 años tienen un riesgo de mortalidad cardiovascular a los 65 años de 4.9 (2.5-7.3), a los 70 años 6.6 (3.5-9.7) y a los 75 años 13.1 (6.9-19.2).

La mayoría de las pacientes al tiempo de la menopausia en este estudio eran menores a 39 años

Formiga (24,26,27) describe en pacientes premenopáusicas con LES pérdida de la masa ósea por varios factores implicados entre ellos uso de glucocorticoides, artritis por la misma enfermedad, producción de factores implicados por la inflamación, los cuales van a causar osteoporosis. Si se agrega falla ovárica temprana a estas pacientes la pérdida de masa ósea es aún mayor en estas pacientes

En este estudio todas las pacientes presentan falla ovárica y 26.8% del grupo A, y 48.2% del grupo B continúan recibiendo terapia con esteroides por lo tanto tienen un alto riesgo de pérdida de la masa ósea lo que justificaría tratamiento hormonal estrogénico.

En el grupo A 27.3% de las pacientes y en el grupo B 50% de las pacientes tenían menopausia menor a 2 años

El resto de las pacientes presentaban una menopausia mayor a 2 años, un gran porcentaje de ellas menopausia de 5 a 10 años para el grupo A 36.4%, y para el grupo B 10%, idealmente las pacientes para obtener los máximos beneficios de la terapia con estrógenos con respecto a densidad ósea y perfil de lípidos deberían de tener una menopausia menor a 2 años, sin embargo en este estudio el objetivo principal fue valorar actividad de la enfermedad en pacientes que reciben terapia con estrógenos.

Está descrito de que existe la posibilidad de que los estrógenos activan el Lupus, sin embargo estos reportes pueden ser coincidentales, obteniéndose al momento diferentes conclusiones con respecto a la asociación de contraceptivos orales y actividad de la enfermedad.

Sánchez Guerrero reporta un incremento del riesgo de Lupus Eritematoso Sistémico de 1.9 al comparar usuarias de las no usuarias(5).

Jungers (6) hace la selección de pacientes con enfermedad renal con un corto periodo de seguimiento encontrándose una alta frecuencia de recaídas del 43% , contra 0% de las no usuarias

Buyon (8) encuentra una baja frecuencia de recaídas de solo 13% en las pacientes usuarias de estrógenos.

La mayoría de las recaídas reportadas por los autores ocurre en los primeros seis meses de terapia, sobre todo en la tercera y cuarta semana

El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a una exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico no son bien conocidos, tiene efectos estimuladores sobre el linfocito B el cual juega un papel causal, los estrógenos además disminuyen la apoptosis de células mononucleares en sangre periférica y por lo tanto reducen la producción de TNF alfa.

Otros estudios con mayor seguimiento como el de Mok (10) no encontraron un incremento significativo en la proporción de recaídas en el grupo de pacientes usuarias de terapia de reemplazo hormonal.

En este estudio con un seguimiento a seis meses, no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo placebo con el de terapia estrogénica, ninguna de las pacientes en ambos grupos se activo durante el seguimiento, ninguna de ellas tuvo un MEX SLEDAI mayor a 4, y las que presentaron un MEX SLEDAI menor a 4 las principales manifestaciones fueron linfopenia y fatiga.

No hubo recaídas de la enfermedad a nivel renal, al contrario en el grupo de terapia con estrógenos (grupo B) hubo mejoría de algunos parámetros bioquímicos, pero el más llamativo fue mejoría de la albuminuria con una diferencia significativa OR 7.20 es decir que aquellas pacientes tratadas con esta terapia tienen 7.2 veces mayor posibilidad de mejorar las cifras de albuminuria cuando son tratadas con estrógenos (MH 2.75, IC95% 0.09 OR7.20, 0.47, 392.9). sin embargo como puede observarse de acuerdo a los límites de confianza exactos la amplitud del rango es extremadamente amplia por lo que existe la posibilidad de que algún factor de interacción como causal de la mejoría

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los siguientes parámetros bioquímicos BH, Q.S. Pruebas de funcionamiento hepático, y EGO.

Los niveles de colesterol no presentaron diferencias estadísticamente significativas y no fue posible valorar lipoproteínas de baja y alta densidad por no tenerse reactivos disponibles.

Los niveles de triglicéridos se incrementaron en el grupo de terapia estrogénica pero no hubo diferencias estadísticamente significativas, además hubo algunas variables de

confusión ya que algunos pacientes recibían terapia con hipolipemiantes, y otros pacientes recibían tratamiento con cloroquina.

Con respecto al MEX SLEDAI no hubo diferencias estadísticamente significativas partiendo del hecho de que todos los pacientes se encontraban inactivos al inicio del estudio, ni al mes, 2º mes, 4º mes ni 6º mes y como ya se mencionó las principales manifestaciones encontradas fue la presencia de linfopenia y fatiga.

Con respecto a los efectos secundarios en el grupo A, 18.25 presentó cefalea que la atribuyeron al tratamiento, 9.1% náuseas, y 9.1% vómito. Dos pacientes de este grupo salieron del estudio por decisión propia.

En el grupo B los efectos secundarios fueron cefalea en el 40%, sangrado disfuncional en el 10% y náuseas y dolor epigástrico en el 10%. De este grupo una paciente salió por decisión propia desde el inicio del estudio.

En este análisis es difícil establecer relaciones estadísticamente significativas debido a que el tamaño muestral es pequeño, y el valor de B aceptable es de 10%. Además el periodo de seguimiento al momento es corto.

Para este diseño metodológico es necesario completar al menos 90% de la muestra para poder establecer una asociación.

Nuestros resultados sugieren que la terapia de reemplazo estrogénica en mujeres con LES postmenopausia y afección renal es segura y bien tolerada.

Conclusiones.

En este estudio se demuestra que la terapia de reemplazo estrogénica es segura y bien tolerada en mujeres con LES, postmenopausia y afección renal al menos por un periodo de seguimiento de seis meses.

Los beneficios potenciales pueden ser mayores que los efectos deletéreos de actividad de la enfermedad. En los beneficios potenciales se encuentra preservación de la densidad mineral ósea, disminución del riesgo de enfermedad arterial cardíaca, mejoría del estado general, de libido y depresión.

Es necesario incrementar el tamaño de la muestra para poder establecer adecuadamente relaciones estadísticamente significativas, además de incrementar el periodo de seguimiento.

Son necesarios estudios prospectivos, controlados, que involucren un gran número de mujeres con LES y postmenopausia para clarificar el riesgo beneficio de la terapia estrogénica. El estudio SELENA puede dar información de la seguridad de la terapia estrogénica en LES y ofrecer guías de prescripción de estrógenos para pacientes con LES-

BIBLIOGRAFIA.

1. Tan EM, Cohen AJ, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
2. Mc Carty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R et al. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus: Race on gender differences. *Arthritis Rheum* 1995, 38:126-70.
3. Decipen D, Escalante A, Winrib L et al. A revised estimate of twin concordance in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35 311-18.
4. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:797-803.
5. Sanchez Guerrero J, Liang MH, Krlson Evu et al. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-33.
6. Junger P, Douglados M, Pelissier C et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* ;1982 618-23.
7. Julkunen HA. Contraceptives in Systemic Lupus Erythematosus, side effects and influence on the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J. Rheumatol* 1991; 20:427-33.
8. Buyon JP, Kalvan KC, Skouron ML et al: Can women with Systemic Lupus Erythematosus safely use exogenous estrogens?. *J. Clin Rheumatol* 1995, 1:205-12.
9. Elbourne KB, Keisler D, Mc Murray RW. Differential effects of estrogen and prolactin on autoimmune disease in the NZB/NZW F1 mouse model of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1998;7:420-27.
10. Lahita RG, Buccila R, Bradlow et al. Determination of alpha hydroxyestrone by radioimmunoassay in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:1122-27.
11. Puzner R, Urowitz MB, Gladman D et al. Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2064-67.
12. Mc Murray R. Prolactin in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*;1991:3780-87
13. Miranda JC, Prieto RE, Paniagua et al. Clinical significance of serum and urine prolactin levels in Lupus glomerulonephritis. *Lupus* 1998;7:387-91.
14. Donadio JV, Glasscock RJ. Immunosuppressive drug therapy in Lupus nephritis. *American J. Kidney Dis.* 1993;21:239-50.
15. Mok CC, Lau CS, Rws W. Risk factors for ovarian failure in patients with Systemic Lupus Erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41 831-37.
16. Warne GL, Fairley KF, Hobbs et al. Cyclophosphamide induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1972;89 1159-62
17. Schow YT, Van der Graaf Y, Steyerberg E et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-18.
18. Rahman P, Humprey MS, Dafna D. Cytotoxic therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1997;76:432-37
19. Speroff L, Rowan J, Simons J et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study). *JAMA* 1996;276:1397-1403.

20. Group for the PEPi Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996;276:1389-1396.
21. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine* 1992, 117:1016-1037.
22. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
23. Urowitz MB, Bookman AA, Koebler BE et al. The bimodal mortality pattern of Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1976;60:221-225
24. Formiga F et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995;54:274-276.
25. Pens F. Et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long term steroid therapy on bone mass in pre menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742-746.
26. Formiga F, Nolla JM, Bonnin R et al. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:623-626.
27. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins lupus Cohort: and update. *Arthritis Care Res* 1995;8:137-145.
28. Sels F, Dequeker F, Verwilghen J, Muamba M. SLE and osteoporosis: dependence and/o independence on glucocorticoids. *Lupus* 1996;5:83-92.

ESTA TESIS DE LA BIBLIOTECA
DE LA UNAM

ANEXO 1.

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para Nefritis Lúpica.

Clase I. Normal o enfermedad de cambios mínimos (1-4%)

- a. Normal por todas las técnicas.
- b. Normal por microscopía de luz pero con depósitos por microscopía electrónica o de inmunofluorescencia.

Clase II. Glomerulonefritis mesangial. (20%).

- a. Engrosamiento mesangial y/o hiper celularidad moderada.
- b. Hiper celularidad moderada.

Clase III. Glomerulonefritis proliferativa focal (25%).

- a. Lesiones necrotizantes activas.
- b. Lesiones activas y esclerosantes.
- c. Lesiones esclerosantes.

Clase IV. Glomerulonefritis proliferativa difusa.

- a. Sin lesiones segmentarias.
- b. Lesiones necrotizantes activas.
- c. Lesiones activas y esclerosantes.
- d. Lesiones esclerosantes.

Clase V. Glomerulonefritis membranosa.

- a. Glomerulonefritis membranosa pura.
- b. Con lesiones de la clase II (a ó b)
- c. Con lesiones de la clase III (a-c).
- d. Con lesiones de la clase IV (a-d)

MEX SLEDAI.

El valor del MEX SLEDAI es si el dato clinico o de laboratorio está presente al tiempo de esta visita o en los 10 dias previos

8 ALTERACIONES NEUROLOGICAS.

Psicosis. Capacidad alterada para la función debido a alteraciones severas de la percepcion de la realidad (alucinaciones, incoherencias, pobre pensamiento, pensamiento ilogico, marcada conducta catatonica o desorganizada) Excluir uremia o drogas

EVC. (Enfermedad Vascular Cerebral) Nuevo síndrome. Excluir aterosclerosis

SOC. (Síndrome Orgánico Cerebral) Funciones mentales superiores alteradas con incapacidad de orientacion, memoria, otra función intelectual de inicio rapido hallazgos clinicos fluctuantes tales como alteraciones de la conciencia con capacidad reducida para localizar e incapacidad para mantener la atencion en el medio ambiente Mas al menos de los siguientes: a Alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia durante el dia, actividad psicomotora aumentada o disminuida Excluir infecciones, alteraciones metabólicas y drogas

Mononeuritis. Deficit motor o sensitivo en uno o varios nervios craneales o periféricos

Mielitis. Paraplejia de reciente inicio y/o alteraciones en el control de esfinteres Excluir otras causas

6 ALTERACIONES RENALES.

Cilindros: granulares o hemáticos

Hematuria: mayor de 5 excluyendo otras causas (menstruacion, litiasis, IVU)

Proteinuria: De reciente inicio mas de 0.5g/dl (muestra al azar)

Incremento creatinina: mayor 5mg/dl

4 VASCULITIS Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla, biopsia o datos angiograficos de vasculitis

3 HEMATOLOGICAS

Hemolisis: Hb menor a 12g/l y reticulocitos corregidos mayor 3%

Trombocitopenia: menos de 100 000 plaquetas No debido a drogas

3 MIOSITIS Dolor muscular proximal y debilidad, con CPK aumentada

2 ARTRITIS Dos o mas articulaciones dolorosas con edema o sinovitis

2 ALTERACIONES MUCOCUTANEAS

Rash malar. De reciente inicio o empeoramiento si ya existe **Úlceras mucocutaneas** de reciente inicio o úlceras orales o de nasofaringe recurrente **Alopecia:** Pérdida de cabello en parches o difusa, caída fácil de cabello

2 SEROSITIS

Pleural: Historia convincente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural en el examen

físico **Pericarditis.** Historia convincente de dolor o frote audible **Peritonitis.** Dolor abdominal difuso con rebote (excluyendo enfermedad intraabdominal)

1 FIEBRE Mayor de 38 grados excluyendo infección

FATIGA Inexplicable

1 LEUCOPENIA Menor de 4000mm³ No debido a drogas

1. INFOPENIA Menor a 1200 mm³ No debido a drogas

TOTAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO

EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA SOBRE LA ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN PACIENTES CON FALLA OVARICA SECUNDARIA A CICLOFOSFAMIDA.

Investigadores responsables Dr. Juan Manuel Miranda Limón
Dra. Reyna M. Bustamante González

México D.F. a _____ de _____ 199_____

Por medio de la presente autorizo mi participación en el proyecto de investigación registrado en el comité local de investigación del Hospital de Centro Médico la Raza

El objetivo es evaluar la relación entre terapia de reemplazo hormonal estrogénica y actividad del LES en pacientes con nefropatía lúpica

Se me ha explicado que mi participación en el estudio es voluntaria y puedo retirarme en el momento que así lo considere, sin que la atención médica brindada en este hospital se vea afectada

Mi participación consistirá en acudir a la consulta que se programe para valoración médica y cumplimiento protocolizado, pudiendo entrar en cualquiera de los grupos establecidos, uno de ellos recibirá estrógenos y otro placebo. Se realizarán exámenes mensuales de sangre y de orina, para vigilancia de la evolución de la enfermedad

Entre los beneficios que se proporcionan es disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares como infarto al miocardio, así como disminuir el riesgo de osteoporosis, entre los efectos secundarios a la terapia de sustitución hormonal se encuentran náuseas, mareo, cefalea, molestias en las glándulas mamarias, hemorragia menstrual, cloasma, mayor frecuencia de colestiasis, y un incremento en el cáncer de endometrio y de mama. Acepto que se me ha informado de posibles riesgos y beneficios del tratamiento

Se me ha informado que los datos obtenidos son confidenciales, y que se proporcionará información actualizada acerca de los resultados del estudio, pudiendo cambiar al respecto sobre la permanencia en el estudio

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del investigador

**TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO EN PACIENTES LUPICAS CON
MENOPAUSIA SECUNDARIA A CICLOFOSFAMIDA.**

**CASO NUM.
NOMBRE:
CEDULA:
TELEFONO:**

**FECHA DEL DIAGNOSTICO DE LES:
FECHA DE LA BIOPSIA RENAL:
CLASE HISTOLOGICA:**

**MENARQUIA:
FECHA DE ULTIMA MENSTRUACION:
GESTA: PARTOS: F.U.P.: ABORTOS: CESAREAS:**

**ANTECEDENTES PATOLOGICOS GINECOLOGICOS:
FAMILIARES: CA. MAMA ENDOMETRIO
PERSONALES: CA. DE MAMA MASTOPATIA FIBROQUISTICA**

ANTECED. DE ENF. TROMBOEMBOLICA.

**PAPANICOLAOU:
US DE PELVIS:
Endometrio atrófico Quistes ováricos Miomas**

REVISION DE MAMA:

REGISTRO MENSTRUAL (formato anexo)

**PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA.-
NUMERO: DOSIS TOTAL ACUMULADA:
DOSIS DE PREDNISONA:**

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA
TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA
EN PACIENTES LUPICAS CON MENOPAUSIA POR CICLOFOSFAMIDA

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

	Basal	1	2	3	4	5	6	8	10	12
Fecha										
SLE-DAI										
Hb										
Leuco										
Linfoc										
Plaq										
Creat										
DepCr										
Alb/d										
EGO:										
Eritroc										
Leuco										
Cil Gr										
Cil Cel										
Inmunología										
C-3										
C-4										
CH 50										
DNA										
AcCL										
Hormonas										
FSH										
LH										
Estrad										
PRL										

Colect											
Trigl											
HDL											
LDL											
VLDL											
TGO											
TGP											
F. Alc											

EFFECTOS SECUNDARIOS

	FECHA	OBSERVACIONES
CEFALEA		
MASTALGIA		
NAUSEA		
HEPATOPATIA		
SANGR. DISFUNCIONAL		

MEX SLEDAI

Paciente

No Afiliación

Evaluador

Alt Neurolog

Psicosis

FVC

SOC

Monon.mult.

Mielitis

Alt Renales

Cilindros

Hematuria

Proteinuria

Inc Creatn

Vasculitis

Hematol

Hemolisis

Trombocitop

Miositis

Artritis

Alt MC

Rash malar

Ulceras

Alopecia

Serositis

Pleural

Pericarditis

Peritonitis

Fiebre

Fatiga

Leucopenia

Linfopenia

"EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICA SOBRE LA ACTIVIDAD DE LES EN PACIENTES CON FALLA OVARICA SECUNDARIA A CFM".

NUMERO ___ SEXO ___ EDAD ___ FECHA DX LES _____ CLASE
HISTOLOGICA AFECCION RENAL ACTIVIDAD ___ CRONICIDAD ___ MENARCA
___ FUM ___ GESTA ___ PARA ___ ABORTO ___ CESAREA ___ ANTECEDENTE CA MAMA?
___ CA ENDOMETRIO? ___ MPF ___ PAP? ___ USG? _____

DOSIS ACUMULADA CFM _____
TRATAMIENTO ACTUAL 1 _____
2 _____

LABORATORIOS BASALES:

HB _____ LEUCOS _____ LINFOS _____ PLAQUETAS _____
CRS _____ ALBUMINURIA _____ ERITROCITURIA _____ LEUCOCITURIA _____
CILINDROS GRANULOSOS _____ CILINDROS CELULARES _____
FSH _____ LH _____ ESTRADIOL _____ PROLACTINA _____
COLESTEROL ___ TG ___ TGO ___ TGP ___ FA ___

LABORATORIOS 6 MESES:

HB2 _____ LEUCOS2 _____ LINFOS2 _____ PLAQUETAS2 _____
CRS2 _____ ALBUMINURIA2 _____ ERITROCITURIA2 _____ LEUCOCITURIA2 _____
CILINDROS GRANULOSOS2 _____ CILINDROS CELULARES2 _____
COLESTEROL2 ___ TG2 ___ TGO2 ___ TGP2 ___ FA2 _____

SLEDAI INICIAL ___ SLEDAI 1 MES ___ SLEDAI 2 MESES ___
SLEDAI 4 MESES ___ SLEDAI 6 MESES ___

MESTRUCION ___
EFECTOS SECUNDARIOS A _____
B _____
C _____
D _____
E _____
F _____