

11227
80



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"**

**FUNCION OVARICA EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

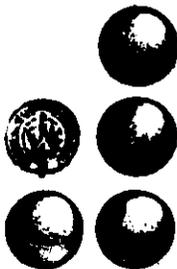
PRESENTA:

[Handwritten signature]

DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO



MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

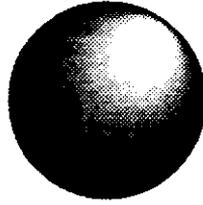
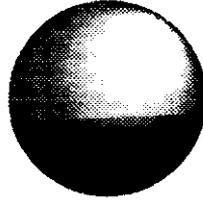
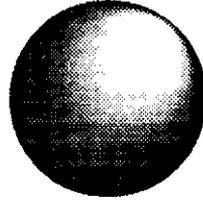
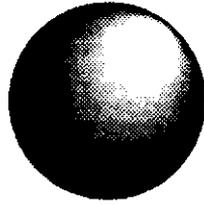


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



INCMN
SZ

DEDICATORIAS.

A mis padres:

Por su guía y apoyo incondicional de todo tipo a lo largo de mi formación como Médico en todos los aspectos: científico, académico, humano y ético.

A mi esposa:

Por su amor y comprensión en todo tipo de situaciones.

A mis tíos y hermanos:

Por sus consejos durante mi desarrollo profesional.

A mi tutor:

Por el esfuerzo y tiempo dedicado para la asesoría de esta tesis.

A mis profesores de este gran Instituto:

Por haberme enseñado a conocer y resolver los nuevos retos de la medicina así como el inculcarme el amor por la mística de nuestro Instituto.

INDICE

I.	INTRODUCCION.	Pag.
•	Ciclo ovárico normal _____	3
•	Ciclo uterino _____	5
•	Menstruación normal _____	6
•	Causas de insuficiencia ovárica prematura (IOP) _____	6
•	Mecanismo de toxicidad por ciclofosfamida _____	8
•	Insuficiencia ovárica prematura y LEG _____	9
II.	PACIENTES Y METODOS _____	13
III.	RESULTADOS _____	15
IV.	DISCUSION _____	19
V.	CONCLUSIONES _____	24
VI.	BIBLIOGRAFIA _____	25
VII.	TABLAS _____	28
VIII.	APENDICES	
•	Cuestionario _____	39
•	Indice de daño crónico por LEG _____	44
•	Consentimiento informado _____	46

I. INTRODUCCIÓN.

• CICLO OVÁRICO NORMAL.

Las dos principales funciones del ovario de la mujer adulta son la síntesis y secreción de esteroides sexuales y la liberación de un óvulo maduro cada 28 a 30 días, progresan de modo normal de acuerdo una con otra y se encuentran en estrecha interrelación. La unidad básica reproductiva del ovario es el pequeño folículo primordial, que consiste en: 1) un pequeño ovocito detenido en la etapa de diploteno de la profase meiótica; 2) células de la granulosa poco diferenciadas, escasas o formando un anillo completo, y 3) membrana basal que rodea las células de la granulosa y las separa del estroma ovárico adyacente.

Los folículos primordiales se encuentran de modo principal en la corteza externa justo por debajo de la cápsula fibrosa del ovario. Estos folículos primordiales constituyen un depósito inactivo o en descanso a partir del cual se desarrollarán todos los folículos ovulatorios. Durante la fase fetal tardía y a través de los años puberales un pequeño porcentaje de estos folículos inactivos y diminutos reactivan de modo continuo su crecimiento.

En la mujer no se forman nuevos óvulos después del nacimiento. Durante el desarrollo fetal, los ovarios contienen más de siete millones de folículos primordiales; no obstante, muchos experimentan atresia (involución) antes del nacimiento y otros se pierden después de él. Al nacer existen dos millones de óvulos, pero 50% de éstos son atrésicos. El millón que es normal pasan en esta época por la primera parte de la primera división meiótica y entran en una etapa de reposo en la cual, los que sobreviven, persisten hasta la edad adulta. La detención probablemente se debe a la presencia de una sustancia inhibidora en los folículos primordiales. Hay una atresia continua y el número de óvulos en los ovarios en la época de la pubertad es menor de 300,000. Sólo uno de estos óvulos por ciclo (o cerca de 500 en el curso de una vida reproductiva normal) es estimulado para madurar; los restantes degeneran. Justamente antes de la ovulación se completa la primera división meiótica. Una

de las células hijas, el oocito secundario, recibe la mayor parte del citoplasma mientras que la otra, llamada primer cuerpo polar, se fragmenta y resorbe. El oocito secundario de inmediato empieza la segunda división meiótica; pero ésta se detiene en la metafase y sólo se completa si el espermatozoide penetra al oocito.

El cambio morfológico más temprano indicador de que el folículo primordial ha salido del depósito de folículos en descanso y reactivado el proceso de crecimiento, es un aumento en el tamaño del ovocito. Al crecer éste, empieza a formarse la zona pelúcida, membrana que rodea al ovocito. Las células de la granulosa planas y poco diferenciadas, las cuales constituyen una sola capa, adoptan una apariencia cuboidal cuando el ovocito se acerca a su tamaño máximo de 80 a 100 μm . En esta etapa del desarrollo, la unidad folicular se conoce como **folículo primario**. En estadio posterior, las células de la granulosa proliferan con rapidez e integran una cubierta de capas múltiples alrededor del ovocito. Entonces, se forman pequeñas porciones de líquido entre las células de la granulosa. Sin embargo, los vasos sanguíneos no penetran a la membrana basal que rodea a las células de la granulosa y la capa de la granulosa permanece avascular hasta después de presentarse la ovulación. Al continuar el crecimiento del folículo, unas células que son indistinguibles de los fibroblastos mesenquimatosos se alinean de manera concéntrica por fuera de la membrana basal. Estas células la capa de la teca y completan la formación del **folículo secundario** (folículo preantral). Al continuar la multiplicación de las células de la granulosa, tiene lugar una producción posterior y acumulación de líquido dentro de la capa de células granulosas, lo cual forma una cavidad folicular o antro. El ovocito y una porción de las células de granulosa que le rodean (células cúmulo) son desplazados de modo gradual hacia un lado de la cavidad folicular y se forma un **folículo terciario** (folículo antral). Se produce acumulación rápida de líquido folicular y crecimiento adicional de células de la granulosa, lo cual provoca crecimiento posterior del folículo preovulatorio (de Graaf).

El folículo alcanza un diámetro de 2 a 2.5cm poco antes de la ovulación; después, el antro se llena con sangre y líquido linfático; la pared del folículo se colapsa y se arruga, y los vasos de la capa tecal invaden la capa granulosa. El aspecto de las células de la granulosa cambia mucho después de la ovulación y se luteinizan. Con la capa tecal contigua o las células estrómicas adyacentes, la capa granulosa luteinizada constituye el cuerpo lúteo. Si no hay embarazo después de la ovulación, este cuerpo dura alrededor de 14 días y se reemplaza poco a poco por tejido fibroso, formando un cuerpo blanco.

- **CICLO UTERINO.**

Al final de la menstruación todas las capas del endometrio, excepto las profundas, se han desprendido. Bajo la influencia de los estrógenos del folículo en desarrollo, el endometrio aumenta rápidamente de espesor en el periodo comprendido entre el 5º y 14º día del ciclo menstrual. Conforme se incrementa el espesor, las glándulas uterinas se alargan, pero no se vuelven contorneadas ni secretan producto alguno. Estos cambios endometriales se llaman proliferativos y esta fase del ciclo menstrual se llama fase **proliferativa o folicular** del ciclo. Después de la evolución el endometrio se vuelve más vascularizado y ligeramente edematoso bajo la influencia de estrógenos y progesterona provenientes del cuerpo lúteo.

Las glándulas se enrollan y se vuelven tortuosas y empiezan a secretar un líquido claro.

Esta fase del ciclo se llama **secretoria o lútea**.

El endometrio se encuentra irrigado por dos tipos de arterias. Los dos tercios superficiales de esta túnica que se desprende durante la menstruación o **capa funcional**. Reciben su riego de las arterias espirales enrolladas en tanto que la capa profunda, no se desprende y se llama **capa basal**.

- **MENSTRUACIÓN NORMAL.**

La sangre menstrual es predominantemente arterial y sólo 25% de origen venoso. Además contiene desechos tisulares, prostaglandinas y cantidades grandes de fibrinolisisina proveniente del tejido endometrial. La fibrinolisisina lisa los coágulos, de modo que normalmente la sangre menstrual no los tiene a menos que su cantidad sea excesiva. La duración ordinaria del flujo menstrual es de tres a cinco días; pero pueden observarse en mujeres normales flujos de un día o hasta ocho días de duración. La cantidad de sangre que se pierde varía normalmente entre manchas ligeras hasta 80ml, la pérdida promedio es de 30 ml y es anormal si es mayor de 150ml de sangre.

B. CAUSAS DE INSUFICIENCIA OVÁRICA PREMATURA (IOP).

La IOP se caracteriza por la presencia de amenorrea, infertilidad, deficiencia en hormonas sexuales e incremento de los niveles de gonadotrofinas en mujeres menores de 40 años de edad. Afecta aproximadamente al 1% y 0.1% en mujeres menores de 40 y 30 años respectivamente (1). La etiología de la IOP es diversa. En la mayoría de los casos no se documenta la causa de la IOP (2). Cerca del 50% de estas pacientes tienen una función ovárica intermitente y aproximadamente el 20% tienen ovulación espontánea durante 4 meses de observación.

La autoinmunidad constituye un mecanismo de insuficiencia ovárica. La ooforitis autoinmune puede ser mediada por la inmunidad celular y humoral. Se ha documentado incremento en la activación periférica de linfocitos T así como infiltrado inflamatorio por linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, células plasmáticas y NK localizadas en la teca interna y los folículos primarios de los ovarios (3,4). Se ha documentado la presencia de anticuerpos en contra de la membrana o receptores en el ovario del tipo de la inmunoglobulina G que producen IOP y pueden estar asociados a otras enfermedades como la miastenia gravis e hipotiroidismo autoinmune (5).

La IOP puede estar presente como componente de un síndrome poliglandular autoinmune asociado a enfermedad de Addison, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo o candidiasis mucocutánea, que lo pueden llegar a presentar hasta un 60% de las mujeres (6).

La mutación en la subunidad beta de la hormona foliculo estimulante (FSH) y en el receptor de la hormona luteinizante (LH) producen IOP por deficiencia en la unión de las hormonas con su receptor produciendo ausencia de maduración folicular y de la ovulación (7). Las deficiencias enzimáticas como la 17 alfa hidroxilasa y de la 17,20 desmolasa producen alteración en la síntesis de estrógenos causando amenorrea e insuficiencia para la maduración folicular (8). Existen alteraciones cromosómicas como los mosaicismos (45,XO/46,XX/47,XXX), síndrome de Turner así como deleciones y translocaciones del cromosoma X que producen IOP hasta en un 40 a 50% de las mujeres con estas alteraciones cromosómicas (9).

Mecanismos de toxicidad ovárica por ciclofosfamida.

Los mecanismos de la toxicidad ovárica por ciclofosfamida se han investigado ampliamente. En modelos animales, una inyección intraperitoneal de 100mg/kg de ciclofosfamida demostró reducir el número de folículos en los ovarios de los ratones en un 63% (10). Los folículos en crecimiento parecen ser más vulnerables a los efectos tóxicos de ciclofosfamida (11). La mostaza de fosforamida parece ser el responsable de la toxicidad ovárica (12, 13). Sin embargo, el mecanismo exacto se desconoce y probablemente el mecanismo en LEG podría ser diferente. La administración de ciclofosfamida está asociada a la disminución temporal en los niveles de estradiol, la cual consiste en disfunción de la capa granulosa (11). El daño a las células de la granulosa podría ser secundario al efecto tóxico sobre los oocitos dado que la capa granulosa sirve como protección para los oocitos en cambios críticos de comunicación intercelular entre la célula granulosa y el oocito. Después de la exposición con ciclofosfamida, los ovarios en el humano muestran fibrosis y destrucción de folículos con incremento en los niveles de FSH y LH así como disminución del estradiol (14). El resultado de dichos cambios es un hipogonadismo hipergonadotrófico y consecuentemente la presencia de amenorrea con destrucción en la estructura anatómica del ovario y finalmente infertilidad.

IOP Y LEG.

Existe evidencia que los estrógenos facilitan la expresión de lupus eritematoso generalizado (LEG) debido a que predomina en el sexo femenino y su presentación se incrementa después de la pubertad y durante el embarazo (15). Sin embargo, es controversial, ya que otros estudios han evidenciado que el embarazo no tiene ningún efecto sobre la actividad del LEG (16,17).

Se ha demostrado que existe una asociación entre el empeoramiento del LEG y el ciclo menstrual. Petri M y cols. (18) estudiaron a 104 mujeres con LEG, en donde observaron que el 83.7% tenían ciclos menstruales regulares previo al inicio del LEG, una vez diagnosticada la enfermedad el 55% notó un cambio en el patrón de sus ciclos menstruales (hiper/poli/oligo/opsomenorrea). En el 20% los trastornos menstruales estuvieron asociados con actividad del LEG y en un 31% los periodos de amenorrea se presentaban cuando estaban tomando prednisona a dosis promedio de 57mg/día.

En el 45% de las pacientes empeoró la actividad de la enfermedad en el período premenstrual, dicha actividad fue manifestada por rash (26%), artritis (62%), cefalea (40%) y fatiga (60%). Sólo el 15% empeoró del LEG durante la menstruación.

Yell JA y cols. (19) estudiaron la influencia hormonal en la actividad cutánea en 68 pacientes con LEG; de las cuales existieron 28 pacientes embarazadas y quienes 16 (57%) no mostraron cambios de la enfermedad durante el embarazo; en 7 de 28 (25%) mejoraron del LEG; en 3 casos (10%) empeoraron de la actividad del LEG. En las restantes 40 pacientes que no estuvieron embarazadas se encontró que en el 25% la actividad cutánea empeoró durante el período premenstrual a comparación con sólo el 8% de las pacientes lúpicas menopáusicas, lo cual se explica por un cese en el desarrollo folicular y consecuentemente disminución en la producción de estradiol y otras hormonas.

Por otro lado, existen numerosos estudios que han demostrado la asociación entre falla ovárica prematura y el uso de ciclofosfamida. Se ha reportado en la literatura mundial una incidencia entre el 12 al 83% relacionado a IOP y la utilización de dicha droga.

Uno de los primeros estudios fue realizado por Undall PR y cols (20) quienes habían tratado con ciclofosfamida a 34 mujeres en edad reproductiva con glomerulopatía lúpica, de las cuales 19 desarrollaron amenorrea que ocurrió en promedio a los 7 meses de haber iniciado la ciclofosfamida. De las 19 pacientes sólo una volvió a menstruar al suspender dicho tratamiento.

Austin HA y cols (21) realizó un seguimiento en promedio de 7 años a 107 pacientes lúpicas con glomerulopatía y quienes habían recibido bolos de ciclofosfamida intravenosa, encontrándose que del 45 al 71% de las pacientes que recibieron ciclofosfamida desarrollaron IOP.

Boumpas DT y cols (22) estudiaron a 39 mujeres menores de 40 años con LEG y que habían sido tratadas con bolos de ciclofosfamida, en donde encontraron que el 12 % en mujeres menores de 25 años; 27% de 26 a 30 años; 62% de 31 a 40 años presentaron amenorrea durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Sin embargo, en aquellas pacientes que tuvieron más de 15 ciclos mensuales de ciclofosfamida evidentemente mostraron mayor frecuencia en presentar IOP, un 17% en menores de 25 años, 43% de 26 a 30 años, y del 100% de 31 a 40 años. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Por lo tanto, la edad y la duración del tratamiento con ciclofosfamida son factores que influyen en la presentación de amenorrea en pacientes con LEG.

Wang CL y cols. (23) estudiaron a 123 pacientes con LEG que recibieron tratamiento con ciclofosfamida y encontraron que en 51 pacientes presentaron alteraciones menstruales, de las cuales 18 presentaron oligomenorrea y 33 amenorrea. Dentro del grupo de oligomenorrea el 20% lo presentó durante el tratamiento a comparación del 12% después del tratamiento; en cuanto al grupo de amenorrea fue el 36% y 27% respectivamente. Analizaron en cuanto a edad y dosis acumulada de la droga concluyéndose que a mayor edad y a una dosis acumulada > 36 grs al día fueron factores estadísticamente significativos que contribuyen a la presencia de IOP.

Belmont HM y cols. (24) analizaron 45 pacientes con LEG que habían recibido bolos de ciclofosfamida y los siguieron por un periodo promedio de 52 meses, encontraron que de acuerdo a la edad es diferente la frecuencia de presentación de amenorrea, ya que en el grupo de menos de 20 años fue del 0%, de 21 a 30 años del 11%, y en mayores de 30 años del 15%.

Martin F y cols. (25) estudiaron y analizaron los efectos adversos del tratamiento con bolos de ciclofosfamida. Incluyeron a un total de 75 pacientes con LEG a quienes les administraron bolos de ciclofosfamida a dosis de 500mg/m² y en donde 25 mujeres de 32 desarrollaron IOP.

McDermott EM y cols. (26) investigaron la incidencia de IOP después de tratamiento con bolos de ciclofosfamida, donde incluyeron una cohorte de 56 pacientes con LEG y fueron seguidas por un periodo de 7 años, encontrándose una incidencia de IOP del 41% en el grupo de pacientes menores de 40 años.

El 64% de los casos de IOP ocurrieron en los 2 primeros años de haber iniciado el tratamiento con ciclofosfamida. La duración del tratamiento es otro factor importante, ya que el grupo que continuaba con tratamiento sólo recibió en promedio 5.6 años, mientras que el grupo de IOP la duración promedio fue de 9.5 años y cuyo análisis estadístico mostró significancia.

II. PACIENTES Y METODOS.

Selección de pacientes: Se reclutaron a 580 mujeres con el diagnóstico de LEG según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (29) que acudieron en forma consecutiva a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se excluyeron pacientes que habían sido sometidas a histerectomía previamente, lupus inducido por drogas o que padecieran de otra enfermedad del tejido conectivo.

Recolección de información: A todas las pacientes se les aplicó un cuestionario estandarizado (apéndice 1) de 66 preguntas que involucraba los siguientes factores: demográficos, gineco-obstétricos, anticoncepción, diagnóstico y tratamiento del LEG; el cual fue aplicado personalmente por 2 médicos. Otro tipo de información fue consultado del expediente clínico relacionado al diagnóstico de LEG como el tiempo de evolución, tratamiento actual así como también la utilización y dosis de esteroides, cloroquina y otro tipo de inmunosupresores.

Grupos: En forma inicial se conformaron 5 grupos de pacientes lúpicos: El primero con FUM en los últimos 35 días (normal o sin alteraciones menstruales); el segundo con menstruación entre los 36 a 90 días; el tercero con menstruación entre 91 a 180 días; el cuarto con menstruación entre los 181 a 365 días; y el quinto con FUM > 365 días. Después se conformaron 2 grandes grupos: uno sin alteraciones menstruales (grupo 1) y el otro con alteraciones menstruales (grupos 2, 3 y 4). Finalmente se analizó el grupo 5 (amenorrea persistente o FUM \geq 1 año o menopáusicas), el cual se consideró para fines del estudio como pacientes posmenopáusicas y que fue dividido a su vez en 2 subgrupos: aquellas pacientes con menopausia prematura (aquellas que presentaron su última menstruación antes de los 40 años) y el otro con menopausia natural (aquellas cuya última menstruación fue \geq 40 años).

III. RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 580 mujeres con LEG de las cuales 356 (61%) tuvieron patrones de menstruación normal (grupo 1); 68 pacientes (12%) presentaron alteraciones menstruales incluyendo amenorrea no persistente y 160 (27%) manifestaron menopausia ya sea natural o prematura.

- **Análisis de los cinco grupos.**

En la tabla I se observa que conforme a mayor edad se incrementa el riesgo de alteraciones menstruales, siendo estadísticamente diferente en dichos grupos de comparación ($p=0.0001$). Es importante señalar que otros factores como el estado civil (soltera) y el grado de escolaridad también fueron significativamente diferentes ($p=0.002$ y 0.0001 , respectivamente). En cuanto al tabaquismo se encontró que 137 pacientes (38.5%) fumaba en el grupo 1 mientras que en los grupos 2, 3 y 4 sólo 25 pacientes de 68 (36.8%) fumaban al momento del estudio, por lo tanto los grupos no fueron significativamente diferentes.

Por otra parte, el peso e índice de masa corporal se incrementaron en forma paulatina en cada uno de los grupos, con respecto al grupo 1 (sin alteraciones menstruales) se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos ($p=0.04$ y $p=0.03$, respectivamente). La talla no resultó con diferencias significativas entre los grupos.

En la tabla II se ilustran los antecedentes ginecobstréticos, de los cuales podemos ver que el antecedente de amenorrea parece influir en la presentación más temprana de alteraciones menstruales, ya que como podemos observar en los grupos 3 y 4, la frecuencia del antecedente de amenorrea incrementó desde un 35.5% en el grupo 2 hasta en un 60% en el grupo 4, reflejándose que existen diferencias importantes entre los grupos con $p=0.007$. El inicio de vida sexual y número de embarazos también mostraron ser diferentes estadísticamente entre los grupos ($p=0.001$ y $p=0.0001$ respectivamente).

La tabla III ilustra la evolución clínica del LEG y las edades al diagnóstico del LEG según los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología. Como podemos observar, existe incremento paulatino en la edad promedio del diagnóstico del primer y cuarto criterios.

Es importante señalar que los grupos 4 y 5 presentaron los 4 criterios de LEG mayor de los 30 años de edad en comparación con los otros grupos cuya edad fue menor de los 30 años. Por otro lado, los años de evolución de la enfermedad fue mayor en el grupo 5 con respecto a los otros 4 grupos. Existieron diferencias significativas entre los grupos con relación a la edad y evolución al primer y cuarto criterios de LEG ($p=0.0001$).

Los criterios de clasificación de LEG en todas las pacientes son ilustrados en la tabla IV, en donde observamos que la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas e inmunológicas como son artritis, eritema malar y discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, serositis, actividad hematológica, renal y de SNC así como inmunológico son muy similares en los 5 grupos, lo cual nos dice que las manifestaciones clínicas de la enfermedad no contribuyen con la presencia de alteraciones menstruales y amenorrea persistente en forma temprana. Con excepción de las úlceras orales fue la única manifestación que mostró diferencias significativas entre los grupos ($p=0.03$).

En cuanto al tipo de tratamiento inmunosupresor que han recibido las pacientes con LEG, podemos ver que existe una clara relación entre el uso de ciclofosfamida oral e intravenosa y la frecuencia de presentación de amenorrea la cual se incrementó en forma proporcional en cada uno de los grupos. Es decir, con la ciclofosfamida intravenosa hay un franco aumento de la frecuencia en la presentación de amenorrea que va del 14.65% en el grupo 1 hasta el 33.33% en el grupo 4; y lo mismo sucede con la ciclofosfamida oral pero en menor proporción comparado con la intravenosa, ya que va de un 6.8% al 16.5%. Además cabe destacar que al realizar el análisis univariado sólo existieron diferencias estadísticamente significativas en la duración en la ingesta de azatioprina ($p=0.03$) y el uso de ciclofosfamida por vía oral ($p=0.02$), tal como se ilustra en la tabla V.

Es importante señalar, que la dosis promedio de ciclofosfamida intravenosa fue incrementándose en forma paulatina en cada uno de los grupos, la cual va de una dosis promedio de 775mg en el grupo 1 hasta 1000mg en el grupo 4. Al parecer otros inmunosupresores como el metotrexate, azatioprina, 6.mercaptopurina y cloroquina no parecen contribuir en forma clara en la edad de presentación de la amenorrea tal como se ilustra en las tablas V y VI. Curiosamente ninguno mostró diferencias significativas con excepción al uso de cloroquina que tuvo una $p=0.01$.

- **Análisis de grupos sin y con alteraciones menstruales**

En la tabla VII se compararon 2 grandes grupos, el primero incluyó a las mujeres lúpicas sin alteraciones menstruales (grupo 1) mientras que el otro grupo con alteraciones menstruales estuvo conformado por los grupos 2, 3 y 4. En el análisis univariado las características que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos fueron: la edad, grado escolar, número de embarazos, índice de masa corporal, edad al 1° y 4° criterios de LEG, el peso, el índice de daño crónico (SLICC) y la dosis de prednisona relacionado únicamente con la presencia de alteraciones menstruales.

Al realizarse el análisis multivariado de todas las variables que mostraron diferencias significativas, sólo persistieron con significancia estadística: la edad ($p=0.023$), el grado de escolaridad ($p=0.001$), alteraciones del ritmo en los últimos 6 meses ($p=0.0001$) y la dosis de prednisona ($p=0.0001$), de las cuales sólo el grado de educación ($RM=0.88$) mostró ser un factor protector.

Lo anterior significa que a mayor edad, la presencia de alteraciones menstruales en los últimos 6 meses y la dosis de prednisona parecen influir en la mayor frecuencia de trastornos menstruales, y que el segundo es el factor de mayor impacto ($RM=5$), tal como se ilustra en la tabla VIII.

- **Análisis del grupo 5 de menopausia natural y prematura.**

En la tabla IX se muestra el análisis univariado de las principales características demográficas, clínicas y terapéuticas. Como podemos observar las variables que mostraron ser significativamente diferente entre ambos grupos fueron: la edad ($p < 0.0001$); nivel de educación ($p = 0.01$); número de embarazos ($p = 0.03$), edad al primer y cuarto criterio de LEG ($p < 0.0001$); y el índice de cronicidad SLICC ($p = 0.007$). Como podemos apreciar el uso de ciclofosfamida VO e IV En la tabla X se observan las frecuencias de varias características destacando la franca diferencia en el uso de ciclofosfamida en el grupo de menopausia prematura al compararse con el de menopausia natural, cuando la administración fue por vía oral (31.4% vs 9.6%, $p = 0.002$) y cuando la vía fue intravenosa (38.5% vs 8.1%, $p < 0.0001$). Otras características como el tabaquismo y el antecedente de amenorrea mostraron aumento en la frecuencia en forma significativa así como disminución significativa de la VSA en el grupo de menopáusicas prematuras al ser comparadas con las de menopausia natural, tal como se observa en la tabla X.

Sin embargo, al realizarse el análisis multivariado se encontró que los siguientes factores como la edad de la paciente, edad al primer criterio y la administración de ciclofosfamida tanto IV como VO persistieron con significancia estadística como se aprecia en la tabla XI. Cabe mencionar que la administración intravenosa de ciclofosfamida presenta una razón de momios de 4.8 vs 3.4 de la vía oral, lo cual traduce que la vía de administración de dicho fármaco predice un mayor riesgo de menopausia prematura. Es importante destacar que la edad de la paciente tiene una relación directamente proporcional, en la que a mayor edad de inicio de tratamiento con ciclofosfamida existe mayor frecuencia de menopausia prematura. Por otro lado, la edad al primer criterio de LEG cuya RM es menor a 1 o protectora, nos dice que entre más joven es la mujer a la que se le diagnostica LEG menor es la probabilidad de desarrollar menopausia prematura. Las características relacionadas al tabaquismo y VSA no persistieron con significancia estadística, lo cual nos dice que dichas variable no influyen en la presentación de menopausia.

IV. DISCUSION.

Los resultados de este estudio reflejan que existe una frecuencia elevada de alteraciones menstruales en mujeres con LEG, el cual incluye un gran espectro que va desde un simple retraso menstrual hasta la presencia de menopausia prematura. Además aporta nuevos conocimientos de la existencia de otros factores que contribuyen principalmente a las alteraciones menstruales sin llegar a ser precisamente insuficiencia ovárica prematura.

En 1974 Dubois (31) fue el primero en observar que la amenorrea es el principal trastorno menstrual en pacientes con LEG y reportó que dichas alteraciones ocurrían principalmente durante las fases de actividad de la enfermedad, lo cual era independiente de la administración de tratamiento específico. En este estudio no encontramos que las manifestaciones clínicas de LEG contribuyan a la presencia de alteraciones menstruales.

Fries JF y cols. (32) encontraron que de 136 mujeres lúpicas el 12% presentaron amenorrea en su primera evaluación clínica y que esta prevaecía en el 13% de un total de 998 observaciones en un periodo de 6 años. Nosotros encontramos que la frecuencia de alteraciones menstruales incluyendo la amenorrea no persistente fue del 12% sin incluir a las pacientes con menopausia, lo cual coincide con lo reportado en la literatura.

Gonzalez-Crespo MR y cols (33) encontraron que la edad, duración del tratamiento, edad de la menarca y la administración de ciclofosfamida fueron factores que contribuyeron a la presentación más frecuente de alteraciones menstruales. Analizaron otros factores como la edad al diagnóstico, edad al estudio, tiempo de evolución y duración de la terapia con ciclofosfamida no contribuyeron con la presencia de alteraciones menstruales. En nuestro estudio destaca señalar que el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad de la menarca y de inicio de la vida sexual así como en el número de embarazos y edad al diagnóstico del LEG no influyeron en la presentación de alteraciones menstruales. A excepción de la presencia previa en los últimos 6 meses contribuyó de manera significativa con la presencia de alteraciones menstruales con una RM de 5.

Es importante señalar que en el estudio de Gonzalez-Crespo encontraron que la ingesta de prednisona por más de 3 meses contribuyó de manera significativa para la presentación de alteraciones menstruales. Petri M y cols (18) estudiaron a 104 mujeres con LEG, en donde observaron que el 83.7% tenían ciclos menstruales regulares previo al inicio del LEG, una vez diagnosticada la enfermedad el 55% notó un cambio en el patrón de sus ciclos menstruales (hiper/poli/oligo opsomenorrea). En el 20% los trastornos menstruales estuvieron asociados con actividad del LEG y en un 31% los periodos de amenorrea se presentaban cuando estaban tomando prednisona a dosis promedio de 57mg/día. Este hallazgo también fue encontrado en el presente estudio en el grupo de pacientes lúpicas con alteraciones menstruales, quienes tomaban una dosis de casi del doble de aquéllas sin alteraciones menstruales y lo cual resultó estadísticamente muy significativo ($p=0.0001$).

Se ha visto que la terapia con esteroides produce amenorrea en la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing o elevadas dosis, debido a que suprime la liberación de prolactina, hormona foliculo estimulante y luteinizante alterando la menstruación normal (34).

Por otro lado, existen algunos estudios que se han enfocado en estudiar los factores que contribuyen en la aparición de insuficiencia ovárica prematura posterior al tratamiento con ciclofosfamida. Undall PR y cols (20) trataron con ciclofosfamida a 34 mujeres en edad reproductiva con glomerulopatía lúpica, de las cuales 19 desarrollaron amenorrea que ocurrió en promedio a los 7 meses de haber iniciado la ciclofosfamida. De las 19 pacientes sólo una volvió a menstruar al suspender dicho tratamiento. Austin HA y cols (21) realizó un seguimiento en promedio de 7 años a 107 pacientes lúpicas con glomerulopatía y quienes habían recibido bolos de ciclofosfamida intravenosa, encontrándose que del 45 al 71% de las pacientes que recibieron ciclofosfamida desarrollaron IOP.

Boumpas DT y cols (22) estudiaron a 39 mujeres menores de 40 años con LEG y que habían sido tratadas con bolos de ciclofosfamida, en donde encontraron que el 12 % en mujeres menores de 25 años; 27% de 26 a 30 años; 62% de 31 a 40 años presentaron amenorrea durante el tratamiento con ciclofosfamida. Sin embargo, en aquellas pacientes que tuvieron más de 15 ciclos mensuales de ciclofosfamida evidentemente mostraron mayor frecuencia en presentar IOP, un 17% en menores de 25 años, 43% de 26 a 30 años, y del 100% de 31 a 40 años. Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Por lo tanto, la edad y la duración del tratamiento con ciclofosfamida son factores que influyen en la presentación de amenorrea en pacientes con LEG.

Wang CL y cols. (23) estudiaron a 123 pacientes lúpicas que recibieron tratamiento a base de ciclofosfamida y encontraron que en 51 pacientes presentaron alteraciones menstruales, de las cuales 18 presentaron oligomenorrea y 33 amenorrea. Dentro del grupo de oligomenorrea el 20% lo presentó durante el tratamiento a comparación del 12% después del tratamiento; en cuanto al grupo de amenorrea fue el 36% y 27% respectivamente. Analizaron en cuanto a edad y dosis acumulada de la droga concluyéndose que a mayor edad y a una dosis acumulada > 36 grs al día fueron factores estadísticamente significativos que contribuyen a la presencia de IOP. Belmont HM y cols. (24) analizaron 45 pacientes con LEG que habían recibido bolos de ciclofosfamida y los siguieron por un periodo promedio de 52 meses, encontraron que de acuerdo a la edad es diferente la frecuencia de presentación de amenorrea, ya que en el grupo de menos de 20 años fue del 0%, de 21 a 30 años del 11%, y en mayores de 30 años del 15%. Martin F y cols. (25) encontró en 75 pacientes con LEG a quienes se les administraron bolos de ciclofosfamida a dosis de 500mg/m² y en donde 25 mujeres de 75 desarrollaron menopausia prematura o IOP. McDermott EM y cols. (26) investigaron la incidencia de IOP después de tratamiento con bolos de ciclofosfamida, donde incluyeron una cohorte de 56 pacientes con LEG y fueron seguidas por un periodo de 7 años, encontrándose una incidencia de IOP del 41% en el grupo de pacientes menores de 40 años.

El 64% de los casos de IOP ocurrieron en los 2 primeros años de haber iniciado el tratamiento con ciclofosfamida. La duración del tratamiento es otro factor importante, ya que el grupo que continuaba con ciclos menstruales sólo recibió en promedio 5.6 años, mientras que el grupo de IOP la duración promedio fue de 9.5 años y cuyo análisis estadístico mostró significancia.

Recientemente Mok CC y cols. (27) estudiaron a 70 mujeres lúpicas menores de 45 años que fueron tratadas con ciclofosfamida, de las cuales 21 desarrollaron amenorrea después del tratamiento y 18 de las 21 presentaron IOP (incidencia del 26%). Las pacientes que desarrollaron IOP fueron significativamente de mayor edad (35 vs 28 años, $p=0.005$) así como también la dosis acumulada (28.3grs vs 15.4grs, $p=0.004$) y consecuentemente la duración. La incidencia de IOP varió con la edad, los 3 grupos <30 años, 30-39 y >40 años mostraron 14%, 28% y 50% respectivamente. Los autores concluyeron que los factores de riesgo para IOP fueron la edad de inicio, duración y dosis acumulada de ciclofosfamida así como la duración de la enfermedad.

Mok CC y cols. (28) siguieron a 54 pacientes lúpicas menores de 45 años posterior al tratamiento con ciclofosfamida, formó 2 grupos un grupo con IOP y otro que continuaba menstruando. Catorce pacientes desarrollaron IOP después del tratamiento con ciclofosfamida, destacando que dichas pacientes tenían mayor edad con respecto al grupo que continuaba menstruando (38 vs 25.5 años, $p<0.001$). En relación a la duración del tratamiento con ciclofosfamida, dosis acumulada, duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas y la presencia de anticuerpos no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados encontrados en nuestro estudio al analizar los grupos de menopausia prematura y natural y haber ajustado para variables confusoras encontrándose que a mayor edad y la administración de ciclofosfamida por vía oral e intravenoso contribuyeron en forma muy importante para la presentación de insuficiencia ovárica prematura, sobre todo la administración por vía intravenosa fue la de mayor peso. Esto confirma los hallazgos encontrados en otros estudios acerca de los factores que influyen en la presentación de IOP. La frecuencia de IOP en este estudio fue del 27% lo cual cae dentro de lo reportado en la literatura mundial, la cual varía de un 14% al 71%.

La explicación de ello se debe a que los folículos en crecimiento parecen ser más vulnerables a los efectos tóxicos de la ciclofosfamida (11). Sin embargo, el mecanismo exacto se desconoce y probablemente el mecanismo en LEG podría ser diferente. La administración de ciclofosfamida está asociada a la disminución temporal en los niveles de estradiol, la cual consiste en disfunción de la capa granulosa (11). El daño a las células de la granulosa podría ser secundario al efecto tóxico sobre los oocitos dado que la capa granulosa sirve como protección para los oocitos en cambios críticos de comunicación intercelular entre la célula granulosa y el oocito.

V. CONCLUSIONES.

- La frecuencia de alteraciones menstruales incluyendo al grupo de amenorrea no persistente (grupos 2, 3 y 4) en nuestras pacientes con LEG fue del 12%.
- El 27% presentó menopausia prematura o IOP asociada con la administración de ciclofosfamida tanto vía oral como intravenosa.
- La administración de ciclofosfamida por vía intravenosa incrementa en forma significativa la presentación de IOP.
- La edad juega un papel importante, ya que a mayor edad existe incremento en la frecuencia de alteraciones menstruales e IOP.
- Los factores que están asociados con la presencia de alteraciones menstruales en pacientes con LEG son: la edad de la paciente, el antecedente de alteraciones menstruales en los últimos 6 meses así como la ingesta de prednisona a dosis mayores de 20mg al día.
- Los factores asociados al desarrollo de IOP son la edad de inicio del tratamiento, en donde a mayor edad incrementa la posibilidad de menopausia prematura así como la administración de ciclofosfamida tanto vía oral como intravenosa, siendo la más fuerte ésta última.

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604-6.
2. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1470-5.
3. Rabinowe SL, Ravnikar VA, Dib SA. Premature menopause: monoclonal antibody defined T lymphocyte abnormalities and antiovarian antibodies. *Fertil Steril* 1989; 51: 450-4.
4. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: A histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6:73-87.
5. Coulam CB, Ryan RJ. Premature menopause. Etiology. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 639-43.
6. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829-36.
7. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P. Primary amenorrhea and infertility due to a mutation in the subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993; 5:83-86.
8. Zachmann M. Defects in steroidogenic enzymes: discrepancies between clinical steroid research and molecular biology results. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 159-64.
9. Sarto GE. Cytogenetics of fifty patients with amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 14-23.
10. Ataya KM, Pydyn E, Young J, Struck R. The uptake and metabolism of cyclophosphamide by the ovary. *Sel Cancer Ther* 1990; 6: 83-92.
11. Ataya KM, Valeriote FA, Ramathi-Ataya A. Effects of cyclophosphamide on immature rat ovary. *Cancer Res* 1989; 49:1660-4.

12. Klippel JH. Cyclophosphamide: ovarian and other toxicities. *Lupus* 1995; 4:1-2.
13. Gutmann JN. Cancer and infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1996; 7: 935-52.
14. Gradishar WJ, Schilsky RL. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *Semin Oncol* 1989; 16: 425-36.
15. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1538-45.
16. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989; 32:665-70.
17. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, Mc Donald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1392-7.
18. Petri M, Lim GS, Goldman D. Menstruation and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (suppl-9):S241.
19. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1993; 129:18-22.
20. Uldall PR, Kerr DNS, Tacchi D. Sterility and cyclophosphamide. *Lancet* 1972; 25:693-4.
21. Austin HA, Klipfel JH, Balow JE, Le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. *NEJM* 1986; 314: 614-9.
22. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:336-9.
23. Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4: 11-4.
24. Belmont HM, Storch M, Buyon J, Abramson S. New York University Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid response unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1995; 4:104-8.

25. Martin F, Lauwerys B, Lefebvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 1997; 6:254-7.
26. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 224-9.
27. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheumatism* 1998; 41:831-7.
28. Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1274-80.
29. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
30. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M 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 Rheumatism* 1996; 39:363-9.
31. Dubois EL. The clinical picture of systemic lupus erythematosus. En *lupus erythematosus*. Dubois EL (Ed). Los Angeles University Southern California Press, 1974, pag. 329-30, 371-9.
32. Fries JF, Holman HR. Symptoms. En *systemic lupus erythematosus. A clinical analysis*. Smith, LH (Ed). Major problems in internal medicine. Vol VI. WB Saunders. Co Philadelphia, 1975, pag. 21-7.
33. González-Crespo MR, Gomez-Reino JJ, Merino R, Ciruelo E, Gomez-Reino FJ, Muley R, Garcia-Consuegra J, Pinillos V, Rodriguez-Valverde V. Menstrual disorders in girls with systemic lupus erythematosus treated with cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1995;34:737-41.
34. Wallace DJ. The endocrine system and urogenital tract. In: Wallace DJ, Hann BH, eds. *Dubois' lupus erythematosus*, 4th edn, Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 407-9.

VII. TABLAS.

TABLA I. Características demográficas de pacientes con LEG.

	Grupo 1 n=356	Grupo 2 n=31	Grupo 3 n=22	Grupo 4 n=15	grupo 5 n=160	Valor de p
Edad						
Prom. DS. (años)	31.04±7.63	32.56±9.26	34.04±10.43	36±10.59	48.72±11.14	0.0001
Estado civil (%)						
Soltera	157 (44.1)	10 (32.2)	8 (36.4)	5 (33.33)	41 (25.62)	0.002
Casada	167 (46.9)	16 (51.6)	12 (54.5)	10 (66.67)	86 (53.75)	0.39
Escolaridad						
Prom. DS. (años)	12.44±3.8	9±4.25	11.04±4.01	11.53±4.03	9.67±5.01	0.0001
Somatometría						
IMC.						0.03
Prom. DS. (m ²)	24.42±/4.43	25.56±/4.91	26.78±/5.52	28.13±/5.87	25.18±/4.68	
Peso.						0.04
Prom. DS. (kg)	59.42±10.91	60.94±13.37	63.95±13.51	67.34±11.29	60.87±12	
Talla.						0.54
Prom. DS. (m)	1.55±63	1.55±62	1.56±07	1.54±05	1.55±07	

Prom= Promedio.

D.S.= Desviación estándar

TABLA II. Antecedentes gineco-obstétricos en pacientes con LEG.

Características	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	grupo 5	Valor de p
Menarca	n=356	n=31	n=22	n=15	n=160	0.24
Prom. DS (años)	12.58±1.6	12.58±1.6	12.81±1.3	13.2±1.4	12.86±1.7	
Antecedente de amenorrea	n=355	n=31	n=22	n=15	n=160	0.007
Presente (%)	123 (34.65)	11 (35.48)	9 (40.91)	9 (60)	36 (22.5)	
IVSA	n=356	n=31	n=22	n=15	n=160	0.001
Presente (%)	267 (75)	27 (87.1)	19 (86.36)	12 (80)	144 (90)	
Edad IVSA	n=267	n=27	n=19	n=12	n=144	0.45
Prom. (años)	21.3	20.29	21.78	21.25	21.31	
Embarazos previos	n=355	n=31	n=22	n=15	n=160	0.005
Presente (%)	194 (54.65)	20 (64.52)	16 (72.73)	8 (53.33)	126 (78.75)	
Número de Embarazos	n=194	n=20	n=16	n=8	n=126	0.0001
Prom. DS. (n)	2.41±1.45	3.3±1.52	3±2.03	4.25±1.66	3.8±2.54	
Prom= promedio.		D.S= desviación estándar				

TABLA III. Edad al diagnóstico y evolución en pacientes con LEG.

Características	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	grupo 5	Valor de p
Edad al 1º criterio. Promedio y DS.(meses)	n=356 22.73±7.5	n=31 26.58±10.3	n=22 26.36±8.8	n=14 28.21±10	n=160 35±12.6	0.0001
Evolución 1º criterio Promedio DS. (años)	8.75±6.4	7.09±4.7	8.27±8.2	8.57±6.5	14.06±9.3	0.0001
Edad al 4º criterio Promedio DS. (años)	n=344 25.20±7.8	n=31 28.80±11	n=22 29.22±9.4	n=13 31.92±12.5	n=148 39.02±12.5	0.0001
Evolución 4º criterio Promedio DS. (años)	6.37±5.7	4.90±4	5.40±7.1	4.92±5.8	10.02±8.2	0.0001

D.S= desviación estándar

TABLA IV. Criterios de clasificación del LEG.

Características	Grupo 1 n=355	Grupo 2 n=31	Grupo 3 n=22	Grupo 4 n=15	grupo 5 n=160	Valor de p
Artritis (%)	315 (88.73)	27 (87.1)	18 (81.82)	11 (73.33)	141 (88.12)	0.34
Eritema malar (%)	234 (65.92)	20 (64.52)	11 (50)	10 (66.67)	89 (55.62)	0.16
Discoide (%)	46 (12.96)	5 (16.13)	2 (9.09)	2 (13.33)	27 (16.88)	0.75
Fotosensibilidad (%)	174 (49.01)	12 (38.71)	11 (50)	6 (40)	78 (48.75)	0.80
Úlceras orales (%)	227 (63.94)	18 (58.06)	8 (36.36)	6 (40)	92 (57.5)	0.03
Hematológico (%)	301 (84.79)	27 (87.1)	18 (81.82)	13 (86.67)	125 (78.12)	0.42
Serositis (%)	149 (41.97)	10 (32.26)	9 (40.91)	4 (26.67)	61 (38.12)	0.64
SNC (%)	73 (20.56)	3 (9.68)	4 (18.18)	5 (33.33)	31 (19.38)	0.42
Act. Renal (%)	172 (48.45)	16 (51.61)	15 (68.18)	7 (46.67)	66 (41.25)	0.16
Inmunológico (%)	304 (85.63)	26 (83.87)	20 (90.91)	10 (66.67)	132 (82.5)	0.30
ANA (%)	273 (76.9)	23 (74.19)	19 (86.36)	10 (66.67)	119 (74.38)	0.64

TABLA V. DURACION Y DOSIS DE CICLOFOSFAMIDA Y AZATIOPRINA EN LEG.

	Grupo 1 n=355	Grupo 2 n=31	Grupo 3 n=22	Grupo 4 n=15	grupo 5 n=160	Valor de p
Azatioprina (%)	193 (54.37)	21 (67.74)	12 (54.55)	6 (40)	83 (51.88)	0.43
Duración	n=190	n=21	n=12	n=4	n=82	
Prom. DS. (meses)	38.63±35.2	34.95±34	19.41±30.2	57.5±9.1	44.65±51.8	0.03
Ciclofosfamida VO	n=24	n=3	n=1	n=2	n=25	0.02
Uso (%)	24 (6.76)	3 (9.68)	1 (4.55)	2 (13.33)	26 (16.46)	0.10
Duración Prom DS.	12.95±17.1	15±20	19	20±27	12±32	
Ciclofosfamida IV	n=51	n=4	n=6	n=5	n=26	0.16
Uso (%)	52 (14.65)	5 (16.13)	6 (27.27)	5 (33.33)	29 (18.12)	
Duración Prom. DS	21.76±21.6	21.75±20.4	3.83±2.7	24.2±15.6	18.25±16.8	0.16

Prom = promedio

D.S. = desviación estándar

TABLA VI. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON LEG.

	Grupo 1 n=347	Grupo 2 n=30	Grupo 3 n=22	Grupo 4 n=14	grupo 5 n=150	Valor de p
Prednisona (%)						
Uso	206 (59)	17 (66.37)	17 (77.27)	8 (57.14)	79 (52.67)	0.29
	n=205	n=17	n=17	n=8	n=79	
Prom. DS (meses)	12.20±11.9	21.72±21.2	18.97±16	21.25±17.7	10.98±10.6	
Azatioprina (%)						
Uso	121 (35)	8 (26.67)	4 (18.18)	6 (42.86)	36 (24)	0.07
Prom. DS (mg)						
Ciclofosfamida VO						
Uso (%)	n=2 2 (0.57)	n=1 6 (3.33)	n=0 0 (0)	n=0 0 (0)	n=3 3 (2)	0.26
Prom. DS. (mg)	100	50	0	0	66.66±52	
Ciclofosfamida IV						
Uso	n=13 13 (3.76)	n=0 0 (0)	n=4 4 (18.18)	n=1 1 (7.14)	n=8 8 (5.33)	0.67
Prom. DS. (mg)	775.58±316.2	0	975±206.2	1000	962.5±305.6	
Metotrexate (%)						
Uso	n=11 11 (3.18)	n=0 0 (0)	n=0 0 (0)	n=1 1 (7.14)	n=4 5 (2.67)	0.78
Prom. DS (mg)	8.63±2.6	0	0	7.5	8.75±3.2	
6-Mercaptopurina (%)						
Uso	n=1 1 (0.3)	n=0 0	n=0 0	n=0 0	n=0 0	0.84
Prom. DS. (mg)	75	0	0	0	0	
Cloroquina						
Uso	n=173 73 (50)	n=13 13 (43.33)	n=8 8 (36.36)	n=6 6 (42.86)	n=49 49 (32.67)	0.01
Prom. DS (mg)	163.72±59	161.53±41.6	150±40.1	187.5±62.7	157.39±66	

Prom= promedio

D.S.= desviación estándar

TABLA VII. ANALISIS UNIVARIADO DE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, CLINICAS Y DE TRATAMIENTO EN GRUPO CON Y SIN ALTERACIONES MENSTRUALES.

Características	GPO SIN ALT. MENSTRUALES (grupo 1)			GPO. CON ALT. MENSTRUALES (grupo 2, 3, 4)			P*
	N	Prom.	D.S.	N	Prom.	D.S.	
Edad (años)	352	31	7.6	67	33.8	9.9	0.01
Educación (años)	356	12.4	3.8	68	10.2	4.2	0.0000
Menarca (edad)	356	12.6	1.5	68	12.8	1.5	NS
IVSA (edad)	267	21.3	4.0	58	21	4.8	NS
No. embarazos	194	2.4	1.5	44	3.4	1.8	0.0001
IMC	335	24.4	4.4	57	26.4	5.3	0.0025
Edad 1º criterio	356	22.7	7.5	67	26.9	9.6	0.0001
Edad 4º criterio	344	25.2	7.8	66	29.6	10.7	0.0001
Evol. 4º criterio	344	6.4	5.7	66	5.1	5.6	0.08
Peso	353	59.4	10.9	67	63.3	13	0.01
Talla	334	1.6	.06	58	1.6	.06	NS
Tiempo INNSZ	354	5.94	6.2	67	5.1	7.0	NS
SLICC	354	85	1.2	67	1.2	1.4	0.05
# criterios LEG	355	6.4	1.8	68	6.0	1.7	0.07
Duración (meses)							
Azatioprina	190	38.6	35.16	37	32.4	32.5	NS
Ciclofosfamida VO	24	12.9	17.1	6	17.3	17.6	NS
Ciclofosfamida IV	51	21.8	21.6	15	15.4	16.1	NS
Dosis de prednisona	205	12.22	11.9	42	20.51	18.2	0.0002

P* Valor de p.

NS= no significativo.

Prom= promedio

D.S.= desviación estándar

TABLA VIII. ANALISIS MULTIVARIADO DE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS, CLINICAS Y DE TRATAMIENTO ENTRE LOS GRUPOS SIN Y CON ALTERACIONES MENSURUALES.

Factores	RM	Error Std.	z	p	Intervalo de confianza 95%
Edad (años)	1.04	018	2.275	0.023	1.00-1.07
Educación (años)	0.88	032	-3.36	0.001	0.82-0.94
Alt. Mentruales en los últimos 6 meses	5.04	1.88	4.32	0.0001	2.41-10.5
Prednisona	1.04	011	4.016	0.0001	1.02-1.06

RM= Razón de momios

Std.= Estándar

p= valor de p

TABLA IX. ANALISIS UNIVARIADO DE CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS EN MUJERES CON MENOPAUSIA Y LEG.

Características	GPO CON MENOPAUSIA PREMATURA			GPO. CON MENOPAUSIA NATURAL			P*
	N	Prom.	D.S.	N	Prom.	D.S.	
Edad al estudio	52	41.42	10.29	73	55.45	7.70	<0.0001
Edad a la menopausia	52	31.98	4.90	74	47.22	4.47	<0.0001
Educación (años)	52	11.05	4.54	74	8.7	5.38	0.01
Menarca (edad)	52	12.94	1.84	74	12.87	1.67	NS
IVSA (edad)	40	21.55	8.35	70	21.77	4.35	NS
No. embarazos	32	3.18	1.95	61	4.50	3.04	0.03
IMC	48	24.58	4.58	71	25.47	5.14	NS
Edad 1º criterio	52	26.44	8.99	74	42	11.95	<0.0001
Edad 4º criterio	49	30.38	9.14	70	45.62	11.41	<0.0001
Evol. 4º criterio	49	10.65	8.78	70	10.17	8.49	NS
Peso (kgs)	52	60.2	11.32	74	60.69	13.63	NS
Talla (metros)	50	1.55	0.71	71	1.54	.067	NS
Tiempo INNSZ (años)	52	9.70	8.40	74	9.93	8.72	NS
SLICC	52	1.82	1.64	73	1.13	1.18	0.007
Criterios LEG	52	6.01	1.76	74	5.82	1.83	NS
Duración (meses)							
Azatioprina (mgs)	31	52.80	53.70	33	46.03	59.60	NS
Ciclofosfamida VO	16	10.53	40.37	6	12.00	6.69	NS
Ciclofosfamida IV	16	19.65	17.58	6	20.5	18.66	NS
Dosis total de							
Ciclofosfamida (grs)	17	10127.76	8866.44	6	11708.77	13597.77	NS

P* Valor de p.

NS= no significativo.

Prom= promedio

D.S.= desviación estándar

TABLA X. FRECUENCIA Y ANALISIS UNIVARIADO DE FACTORES EN PACIENTES CON MENOPAUSIA PREMATURA Y NATURAL EN LEG.

Factores	Menopausia prematura		Menopausia natural		Valor de p
	N	%	N	%	
Tabaquismo	27	52	23	31.1	0.02
Antec. Amenorrea	16	31	12	16.2	0.05
VSA	40	76.9	70	94.6	0.005
Artritis	46	88.5	65	87.8	0.92
Eritema malar	34	65.4	36	48.7	0.06
Ertema discoide	6	11.5	15	20.3	0.20
Fotosensibilidad	26	50	37	50.0	1.00
Úlceras orales	31	59.6	42	56.7	0.75
Act. Hematológica	37	71.2	59	79.7	0.27
Serositis	18	34.6	27	36.5	0.83
Act. SNC	9	17.3	13	17.6	0.97
Act. Renal	27	51.9	27	36.5	0.09
Act. Inmologica	40	76.9	63	85.1	0.24
Acs. Antinucleares	39	75	52	70.3	0.56
Uso azatioprina	32	61.5	33	44.6	0.06
Uso ciclofosfamida VO	16	31.4	7	9.6	0.002
Uso ciclofosfamida IV	20	38.5	6	8.1	<0.0001

Antec= antecedente.

VSA= vida sexual activa.

Act= Actividad.

**TABLA XL. ANALISIS MULTIVARIADO EN MUJERES LUPICAS CON MENOPAUSIA
PREMATURA Y NATURAL.**

Características	RM	Error estándar	Valor de p	Intervalo de confianza 95%
Edad menopausia (años)	1.09	.020	0.0001	1.06 - 1.14
Tabaquismo	1.46	.468	0.233	.782 - 2.74
Edad al 1º criterio.	0.94	.019	0.002	.903 - .977
SLICC	1.30	.176	0.053	.996 - 1.02
Uso Ciclofosfamida VO (grs)	3.37	1.30	0.002	1.58 - 7.20
Uso Ciclofosfamida IV (grs)	4.80	1.81	0.0001	2.29 - 10.08

VIII. APENDICES

APENDICE 1. CUESTIONARIO.

Fecha: _____

Registro estudio: _____

Registro INNSZ: _____

I. DATOS GENERALES.

1. NOMBRE: _____
2. Fecha de nacimiento: _____
3. Estado civil: S C U L D V
4. Educación: _____
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 ≥18
 Primaria Sec Prepa Profesional
5. Fecha de diagnóstico LEG: _____ (referido por la paciente)
6. Ocupación: _____
 0 No 1 Si 2 Desconoce 3 No aplicable
7. Tabaquismo: 0 1
- 7a) En el pasado: 0 1
 De 19____ a 19____
 No. máximo de cigarrillos al día: _____
 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, >26, cantidad desconocida.
- 7b) Actual: 0 1
 Desde: 19____
 No. de cigarrillos al día: _____
 1-5, 6-10, 11-15, 16-20, 21-25, >26, cantidad desconocida

II. HISTORIA GINECO-OBSTETRICA.

8. Menarca (edad): _____
9. Ritmo antes del dx. De LEG: regular ____ x ____; irregular.
- 9a) En caso de irregularidad*, especifique: _____
10. Ritmo durante los últimos 6 meses: regular ____ x ____; irregular.
- 10a) En caso de irregularidad*, especifique: _____
- | | | |
|----------------------|------------------|-------------------|
| 1. Frecuencia: | 2. Cantidad/día: | 3. Duración/días: |
| 1a) amenorrea (>90d) | 2a) >5 toallas | 3a) > 5 días |
| 1b) <35 <90 días | 2b) <3 toallas | 3b) < 2 días |
| 1c) <25 días | 2c) manchado | |

11. Dismenorrea: 0 1 2 3
 12. Fecha de última regla: ___/___/___
 13. Grupo de función ovárica (FUR): _____
 1) Últimos 35 días.
 2) >35 días y <90 días
 3) ≥ 90 días y < 180 días
 4) ≥ 180 días y < 1 año.
 5) ≥ 1 año

14. Amenorrea previa (excluyendo embarazo): 0 1 2
 14a) Duración de amenorrea previa: _____
 1) ≥ 90 días y < 180 días
 2) ≥ 180 días y 1 año
 3) ≥ 1 año

15. Galactorrea 0 1 2
 16. Ha iniciado VSA? 0 1

En caso de No (0) haber iniciado VSA, pasar a la pregunta 36.

17. Inicio de VSA (edad): _____ años.
 18. Número de parejas sexuales: _____
 19. Tiene VSA actualmente: 0 1 2 3
 En caso de Sí (1), continuar? Sino pasar a la pregunta 28
 20. Usa algún método anticonceptivo actualmente? 0 1 2 3
 En caso de Sí (1), continuar; sino pasar a la pregunta 27.

21. Esta participando en el estudio de anticoncepción en pacientes con LEG llevado a cabo en este Instituto? 0 1

22. Método de anticoncepción utilizado en la actualidad: _____
 1) Natural. 4a2) ACOc 7) ACI_p
 2) Local 4b) ACO 8) Salpingoclasia o equivalente
 3) DIU 5) ACO_p 9) Vasectomía
 4a1) ACO_c 6a) ACI_c 10) Otro: _____
 6b) ACI_c

23. Fecha de inicio método actual: ___/___/___
 24. Esta satisfecha con el método que utiliza actualmente? 0 1 2 3
 24a) En caso de No (0), porqué?
-

25. Qué método le gustaría utilizar?

- | | | |
|------------|---------|---------------------------------|
| 1) Natural | 4) ACOc | 7) ACIp |
| 2) Local | 5) ACOp | 8) Salpingoclasia o equivalente |
| 3) DIU | 6) ACIc | 9) Vasectomía |
| | | 10) Otro: _____ |

25a) Porqué? _____

25b) Su cónyuge está satisfecho con el método que utiliza actualmente?

0 1 2 3

26a) En caso de No (0), porqué? _____

27. Si tiene VSA actualmente y no utiliza método anticonceptivo, explicar la razón: _____

28. Ha usado algún método anticonceptivo antes? 0 1 2 3

En caso de Si (1), continuar; sino pasar a la pregunta 31

35. Qué métodos de anticoncepción ha utilizado en el pasado?

29a) Naturales	0	1	2	3
29b) Locales (condón, espumas, óvulos)	0	1	2	3
29c) DIU	0	1	2	3
29d) ACO combinados	0	1	2	3
29e) ACO progestinas	0	1	2	3
29f) ACI combinados	0	1	2	3
29h) Otros:	0	1	2	3

especifique: _____

36. Utilizó algún método de anticoncepción antes de que le fuera diagnosticado LEG?

0 1 2 3

30a) En caso de sí (1), cuál? _____

- | | | |
|------------|---------|----------------|
| 1) Natural | 4) ACOc | 7) ACIp |
| 2) local | 5) ACOp | 8) Otro: _____ |
| 3) DIU | 6) ACIc | |

30b) Si es diferente al actual, porqué cambió? _____

31. Alguna vez ha estado embarazada? 0 1 2 3

32. Tuvo dificultad para embarazarse? 0 1 2 3

33. Cuantos tiempo le tomó o intentó embarazarse la primera vez? _____ meses

34. Cuantas veces se ha embarazado? _____

34a) Cuantos productos vivos tuvo? _____

34b) Partos: _____ 34c) Cesáreas: _____ 34d) Abortos: _____

34d1) A. Espontáneos. 34d2) A. Provocados _____ trimestre.

34d1a) 1: _____ 34d1b) 2: _____ 34d1c) 3: _____

35. Año en que terminó su último embarazo: 19 _____

36. Desea embarazarse en el futuro? 0 1 2 3

36a) En caso de No (0), porqué? _____

III. HISTORIA FAMILIAR.

37. Cuantas hermanas tiene? 0 1 2 3 4 >5
 En caso de no tener hermanas (0), pasar a la pregunta 40.
38. Irregularidad menstrual en alguna hermana 0 1 2 3
 38a) En caso de Si (1), especifique: 1 2 3 4 5 >5
39. Infertilidad en alguna hermana?
 39a) En caso de Si (1), especifique: 1 2 3 4 5 >5

IV. TRATAMIENTO ACTUAL:

Medicamentos	Dosis
40. Prednisona	_____
41. Azatioprina	_____
42. Ciclofosfamida IV	_____
43. Ciclofosfamida VO	_____
44. Metotraxate	_____
45. 6 mercaptopurina	_____
46. Cloroquina	_____

INFORMACION EXTRAIBLE DEL EXPEDIENTE MEDICO.

Fecha: ___/___/___

47. Fecha de nacimiento: ___/___/___
48. Peso: _____ kgs. 49. Estatura: _____ mts.
50. Fecha del primer criterio LEG: ___/___/___
51. Fecha de 4 criterios de LEG: ___/___/___
52. Fecha de diagnóstico de LEG por médico: ___/___/___
53. Fecha de ingreso al INNSZ: ___/___/___
54. SLICC: al ingreso: _____ 0
55. Criterios de clasificación de LEG: No. _____
 0 (no) 1 (si)
- | | | |
|--------------------------------|---|---|
| 55a) Artritis | 0 | 1 |
| 55b) Eritema malar | 0 | 1 |
| 55c) Lupus discoide | 0 | 1 |
| 55d) Fotosensibilidad | 0 | 1 |
| 55e) Ulceras orales | 0 | 1 |
| 55f) Criterio hematológico | 0 | 1 |
| 55g) Serositis | 0 | 1 |
| 55h) Alteraciones SNC | 0 | 1 |
| 55i) Alteraciones renales | 0 | 1 |
| 55j) Criterio inmunológico | 0 | 1 |
| 55k) Anticuerpos antinucleares | 0 | 1 |

COMORBILIDAD

56. Problemas médicos activos o inactivos: 0 1

56a)

56b)

56c)

Alguna vez ha recibido alguno de los siguientes medicamentos?

57. Azatioprina: 0 1

57a) Fecha de inicio: ___/___/___

57b) Duración: _____ meses

57c) Dosis mínima: _____

57d) Dosis máxima: _____

57e) Dosis habitual: _____

57f) La toma actualmente? 0 1

En caso de no (0), fecha de última suspensión: ___/___/___

58. Ciclofosfamida VO:

58a) Fecha de inicio: ___/___/___

58b) Duración: _____ meses

58c) Dosis mínima: _____

58d) Dosis máxima: _____

58e) Dosis habitual: _____

58f) La toma actualmente? 0 1

En caso de no (0), fecha de última suspensión: ___/___/___

59. Ciclofosfamida IV. 0 1

59a) Fecha de inicio: ___/___/___

59b) Duración: _____ meses

59c) Dosis mínima: _____

59d) Dosis máxima: _____

59e) Dosis habitual: _____

59f) La toma actualmente? 0 1

En caso de no (0), fecha de última suspensión: ___/___/___

TRATAMIENTO ACTUAL:

60. Prednisona

61. Azatioprina

62. Ciclofosfamida IV

63. Ciclofosfamida VO

64. Metotrexate

65. 6-Mercaptopurina

66. Cloroquina

Dosis:

Clave: 0=No

1=Si

2=No sé

3=No aplicable.

**APENDICE 2.
INDICE DE DAÑO DE LEG.**

Item	Puntuación.
• OCULAR.	
- Alguna vez ha tenido catarata	1
- Cambios en la retina, atrofia óptica	1
• NEUROPSIQUIATRICO.	
- Alteración cognitiva (déficit de memoria, dificultad para el cálculo, mala concentración, dificultad al hablar o escribir un lenguaje, alteración en el desempeño) o psicosis mayor.	1
- Crisis convulsivas que requieren terapia por 6 meses.	1
- Algún EVC (puntuación 2 si es >1)	1 2
- Neuropatía craneal o periférica (excluyendo la óptica)	1
- Mielitis transversa	1
• RENAL.	
- Tasa de filtración glomerular medido o estimado < 50%	1
- Proteinuria 24hrs, ≥ 3.5 grs/día	1
- Enfermedad renal terminal (diálisis o trasplante)	3
• PULMONAR	
- Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha, ruido P2)	1
- Fibrosis pulmonar (física y rayos X)	1
- Pulmones pequeños	1
- Fibrosis pleural	1
- Infarto pulmonar	1
• CARDIOVASCULAR	
- Angina o bypass coronario	1
- Alguna vez infarto miocárdico (puntuación 2 si es más de una vez)	1 2
- Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
- Enfermedad valvular (murmullo diastólico o sistólico >3/6)	1
- Pericarditis por 6 meses o pericardiectomía	1
• VASCULAR PERIFERICO.	
- Claudicación por 6 meses	1
- Pérdida escasa de tejido	1
- Alguna vez pérdida de tejido (puntuación 2 si se perdió más de un sitio)	1 2
- Trombosis venosa con edema, ulceración o estasis venosa	1

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

45

• **GASTROINTESTINAL.**

- | | | |
|--|---|---|
| - Infarto o resección por debajo del duodeno, bazo, hígado o vesícula biliar
(puntuación de 2 si es más de un sitio). | 1 | 2 |
| - Insuficiencia mesentérica | 1 | |
| - Peritonitis crónica | 1 | |
| - Fibrosis o alguna vez cirugía del aparato digestivo alto | 1 | |
-

• **MUSCULOESQUELETICO.**

- | | | |
|--|---|---|
| - Atrofia o debilidad | 1 | |
| - Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reducibles,
excluyendo necrosis avascular) | 1 | |
| - Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular) | 1 | |
| - Necrosis avascular (puntuación 2 si es más de una vez) | 1 | 2 |
| - Osteomielitis | 1 | |
-

• **PIEL.**

- | | | |
|----------------------------------|---|--|
| - Alopecia | 1 | |
| - Cicatrices extensas o panículo | 1 | |
-

• **INSUFICIENCIA GONADAL PREMATURA**

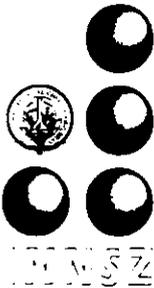
1

• **DIABETES (tratamiento)**

1

• **MALIGNIDAD (excluir displasia) (puntuación 2 más de un sitio)**

1 2



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION ■ SALVADOR ZUBIRAN

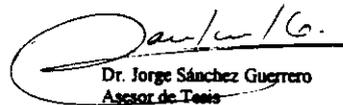
México, D.F., a 20 de octubre del 2000

Dr. Hugo Aréchiga Urtuzúastegui
Jefe de la División de estudios de
Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina, UNAM.
Presente

Por medio del presente, me permito hacer CONSTAR que el trabajo de tesis presentado por el DR. JESUS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO, con el tema "FUNCION OVARICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO", cumplió con los requisitos establecidos y es un estudio original llevado a cabo en los departamentos del Instituto.

Atentamente

~~Dr. Luis Federico Encana Domínguez
Director de Enseñanza~~


Dr. Jorge Sánchez Guerrero
Asesor de Tesis

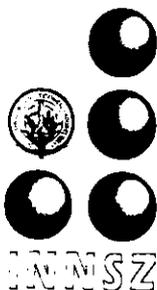

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
LEF
México

Tradicción Servicio

Asistencia Docencia

20007700

• Vasco de Quiroga 15,
• Delegación Tlalpan
• C.P. 14000 México D.F.
• Tels. 55-73-12-00
• 55-73-06-11



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION ■ SALVADOR ZUBIRAN

México, D.F. a 23 de octubre del 2000.

Dr. Alejandro Cravioto.
Director de la Facultad de Medicina.
UNAM.
Presente.

Por medio de este conducto hago de su conocimiento que el Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, residente del 4º año de la especialidad de Medicina Interna realizó bajo mi supervisión y tutoría el trabajo titulado "FUNCION OVARICA EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO". El trabajo fue terminado en forma satisfactoria por el C. Dr. Yamamoto, con lo cual confirmo la liberación de su tesis y así lleve a cabo los trámites pertinentes concernientes a su titulación de la especialidad antes mencionada.

Se extiende la presente para los fines a que el interesado convengan.

ATENTAMENTE.

DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO.
ASESOR DE TESIS.
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y
REUMATOLOGIA.

Investigación
Tradicional Servicio
Asistencia Docencia
20007700

• Vasco de Quiroga 15,
• Delegación Tlalpan
• C.P. 14000 México D.F.
• Tels. 55-73-12-00
• 55-73-06-11