

11227
113



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

DIFERENCIAS POR GÉNERO EN LA ACTIVIDAD CLÍNICA,
ACUMULACIÓN DE DAÑO Y MORTALIDAD EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) A
TRAVÉS DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD.

[Handwritten signature]

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :

INGENIERA JUANITA ROMERO DIAZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature: J. Sánchez]
DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE SANCHEZ GUERRERO



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2003

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

[Handwritten signature]



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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradecimientos:

A mi madre, por su apoyo incondicional y el estímulo continuo muy a pesar de no tener las herramientas académicas ni económicas para ello. Porque nunca le importó la intensidad del trabajo que tuviese que realizar con tal de tener lo necesario para apoyarme.

A mi esposo, por su comprensión, paciencia y aliento continuos, por disfrutar conmigo los buenos momentos y ofrecerme un abrazo cálido en las situaciones difíciles.

A mi tutor, el Dr. Jorge Sánchez Guerrero porque ha sido un gran amigo, maestro y guía desde el momento que lo conocí. A quien agradezco infinito sus sabios consejos en los momentos que se ha requerido tomar una decisión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIFERENCIAS POR GENERO EN LA ACTIVIDAD CLINICA, ACUMULACION DE DAÑO Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) A TRAVES DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION.

INTRODUCCION.

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad infrecuente en pacientes del sexo masculino. En las series grandes de pacientes con esta enfermedad, se ha descrito una relación de 9:1 predominando en las mujeres, lo que ha dado pauta a múltiples trabajos dirigidos a identificar el papel de las hormonas sexuales en la patogenia del LEG. Los estudios encaminados a evaluar las diferencias clínicas por género han arrojado conclusiones controversiales: en algunos se ha reportado que el lupus tiene un curso y presentación más grave en los hombres que en las mujeres mientras que en otros, se ha encontrado que las diferencias son mínimas o no existen.

GENERALIDADES.

El LEG es una enfermedad de etiología desconocida caracterizado por daño tisular y celular secundario a la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Afecta predominantemente a mujeres en edad fértil (90%) pero también los niños, hombres y ancianos pueden verse afectados. Su presentación clínica puede ser tan heterogénea que varía desde las formas leves con afección a cualquier órgano y aparecer con posterioridad manifestaciones adicionales o bien, iniciar con formas graves multisistémicas y fulminantes.

Se postula que en la respuesta inmune anormal pueden estar involucrados una susceptibilidad genética y mecanismos ambientales, además de un probable metabolismo anormal de hormonas estrogénicas y androgénicas que pueden influir sobre la tolerancia

inmunológica. El predominio de esta enfermedad en mujeres en edad reproductiva ha sugerido que los factores hormonales pueden jugar un papel importante en la expresión y evolución clínica del LEG(1-2). Los mecanismos por los cuales estos factores hormonales pueden mediar la presentación de la enfermedad o pueden modificar potencialmente su expresión permanecen inciertos. Por ello, se ha tratado de identificar si existen diferencias asociadas con el género que ayuden a dilucidar esta interrogante.

Se ha considerado que el LEG es más agresivo y tiene mayor mortalidad en hombres que en mujeres. En 1983, la Dra Miller y cols. en un estudio de cohorte encontró que en las mujeres se encuentra con mayor frecuencia la presencia de trombocitopenia, alopecia y manifestaciones neurológicas, sin ser significativo y sin encontrar diferencias en el tratamiento y gravedad de la enfermedad (3). En 1989, Kaufman y cols. reportaron que el LEG en hombres se asocia con un peor pronóstico pero no hubo un grupo control de comparación (4). En 1990, Ward MM y cols. publicaron los hallazgos obtenidos en un grupo de 62 hombres y 299 mujeres con LEG en los cuales no encontró diferencias en la presentación clínica y factores demográficos (5). En estudios subsecuentes se evaluó la presentación clínica de la enfermedad en diversos grupos de pacientes con LEG reportando resultados controversiales (6-11). Molina y cols. en un estudio transversal, multicéntrico realizado en 1996 analizó las características clínicas por género, encontró que los hombres presentan con más frecuencia actividad renal y trombosis venosa al compararlos con las mujeres (12). Asimismo, la Dra. Aranow en un estudio reciente de casos y controles no encontró diferencias en la presentación clínica y gravedad de la enfermedad entre ambos grupos (15).

Debido a estos hallazgos, resulta difícil concluir si el lupus eritematoso tiene una presentación y curso diferente entre hombres y mujeres. El presente estudio estuvo dirigido a responder esta pregunta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO:

1. Identificar las diferencias en la actividad, acumulación de daño crónico y sobrevida a través del curso de la enfermedad entre hombres y mujeres con lupus eritematoso generalizado de reciente diagnóstico

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Se incluyeron a todos los hombres con ≤ 1 año del diagnóstico de la enfermedad, definido como la fecha en la cual reunió el cuarto criterio de clasificación del ACR (15), al momento de ingresar a nuestro Hospital.
2. Todos los pacientes cumplieron ≥ 4 criterios de clasificación de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de LEG.
3. Por cada hombre, se seleccionó al azar a una mujer con LEG con ≥ 4 criterios del ACR y con ≤ 1 años de evolución de la enfermedad, pareada por edad (± 2 años) y fecha de ingreso al INCMNSZ ± 2 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Pacientes con LEG > 1 año del diagnóstico de la enfermedad al momento de su ingreso a nuestro Hospital.

DISEÑO: Cohorte incipiente, retrospectiva.

PACIENTES Y METODOS.

Durante el período comprendido entre enero de 1973 a diciembre de 1998 se seleccionaron a todos los pacientes con LEG del sexo masculino que reunieran los criterios de inclusión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante el mismo periodo, se seleccionó a una mujer con LEG de reciente diagnóstico pareada por año de ingreso al hospital y edad (± 2 años). La selección de las mujeres se hizo de manera aleatoria.

A partir de los datos del expediente se completó un formato estandarizado, previamente diseñado que incluyó:

Datos demográficos

- Somatometría
- Presentación cronológica y diagnóstico de lupus.
- Criterios de clasificación del Lupus.
- Índice de daño crónico acumulado (SLICC ACR/DI), por año de evolución y registro del tipo de daño.
- Medición de la actividad (SLEDAI 2000) en cada evaluación por el reumatólogo (consulta externa u hospitalización).
- Estados comórbidos.
- Manifestaciones graves asociadas y no asociadas al LEG.
- Registro de hospitalizaciones, causa y días de estancia hospitalaria.
- Dosis acumulada de tratamiento esteroideo e inmunosupresor durante todo el seguimiento y por años.

SEGUIMIENTO.

Todos los hombres y mujeres fueron seguidos desde la primera visita con el reumatólogo a partir del diagnóstico de LEG hasta el 31 de diciembre del 2001, la última visita registrada en el expediente o la muerte (lo que ocurriera primero). En aquellos pacientes que dejaron de acudir a nuestro Hospital durante ≥ 12 meses, se anotó la fecha de la última evaluación y se dió por terminado el seguimiento.

ANALISIS ESTADISTICO: Se empleó estadística descriptiva, *t* de student para las variables continuas ó U-Mann Whitney en caso de mediciones no paramétricas. Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se realizó regresión logística

para evaluar variables predictoras de mortalidad y curva de Kaplan Meier para determinar sobrevida. Para evaluar el comportamiento de la actividad clínica de la enfermedad se calculó el área bajo la curva durante los primeros 28 trimestres de seguimiento. Se consideró significativa una $p < 0.05$ de dos colas.

RESULTADOS.

Características generales.

Se incluyeron 81 hombres y 81 mujeres con LEG de reciente diagnóstico. La edad promedio al inicio del estudio fue de 29.7 ± 12.0 y 29.5 ± 11.8 años en los hombre y mujeres respectivamente. Los hombres refirieron con mayor frecuencia el antecedente de tabaquismo y tuvieron un índice de masa corporal menor que las mujeres. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el seguimiento, las mujeres fueron seguidas en promedio un año más que los hombres (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes al ingreso.

características	Hombres n=81	Mujeres n=81	p
Edad al diagnóstico (años)	29.7 ± 12.0	29.5 ± 11.8	NS
Tabaquismo (alguna vez). n(%)	36(44)	15(18)	<0.0001
IMC (kg/m ²)	25 ± 4.6	26.6 ± 6.2	0.07
Tiempo de seguimiento (años)	4.8 ± 4.1 (0.1-18.8)	5.7 ± 3.9 (0.1-14.6)	0.15

Manifestaciones clínicas.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Al evaluar las manifestaciones clínicas presentes al ingreso (con base en los criterios del ACR para LEG), se encontró que la artritis predominó en el grupo de mujeres 94% vs 80%, $p=0.01$ y la afección renal en el grupo de los hombres 73% vs 44%, $p<0.0001$. No hubo diferencias significativas en el resto de manifestaciones clínicas, ni en el total de los criterios acumulados a través del periodo de estudio (tabla 2).

Tabla 2. Criterios de LEG acumulados durante el periodo de estudio.

Criterios	Hombres n=81	Mujeres n=81	p
Artritis. n%	65(80)	76(94)	0.01
Eritema malar	46(57)	47(46)	0.15
Lupus discoide	15(19)	8(10)	0.11
Fotosensibilidad	32(39)	24(30)	0.18
Ulceras orales	36(44)	44(54)	0.21
Hematológico	62(77)	56(69)	0.29
Serositis	29(36)	37(46)	0.20
Neurológico	9(11)	11(14)	0.63
Renal	59(73)	36(44)	<0.0001
Total	6.0±1.7	5.8±1.5	0.19

Gravedad de la enfermedad: actividad y daño crónico.

Al inicio de la enfermedad, ambos grupos tuvieron actividad alta medida mediante el SLEDAI siendo en los hombres de 12.3 ± 7.6 , y en las mujeres de 13.5 ± 7.7 , $p = 0.35$. Al medir el promedio de la actividad global por año de seguimiento, encontramos que no hubo diferencias significativas durante los primeros 3 años sin embargo, a partir del cuarto año y durante el resto del seguimiento, la actividad fue consistentemente más alta en los hombres que en las mujeres. Durante el 4to y 5to años, esta diferencia en la actividad alcanzó significancia estadística siendo de 3.3 ± 3.0 vs 1.8 ± 2.8 , $p=0.02$ y 4.2 ± 3.9 vs 2.2 ± 3.2 , $p=0.01$ respectivamente (tabla 3).

Tabla 3. Actividad de la enfermedad (SLEDAI), promedio anual.

Año de seguimiento.	Hombres n=81*	Mujeres n=81*	p
Inicial	12.3±7.6	13.5±7.7	0.35
1er año	5.0±3.1	5.5±3.6	0.41
2do año	3.3±3.4	3.0±3.8	0.73
3er año	3.1±3.2	2.6±2.8	0.34
4to año	3.3±3.0	1.8±2.8	0.02
5to año	4.2±3.9	2.2±3.2	0.01
6to año	2.2±2.5	1.5±2.4	0.17
7mo año	2.6±4.2	1.5±2.5	0.11

*Prom±DE

Al calcular el área bajo la curva por trimestres para evaluar el comportamiento de la actividad a lo largo de su evolución, se encontró en los hombres una tendencia a permanecer más activos a partir del sexto trimestre y hasta el final del seguimiento (tabla 4 y figura 1).

Tabla 4. Actividad del LEG a través del curso de la enfermedad (área bajo la curva).

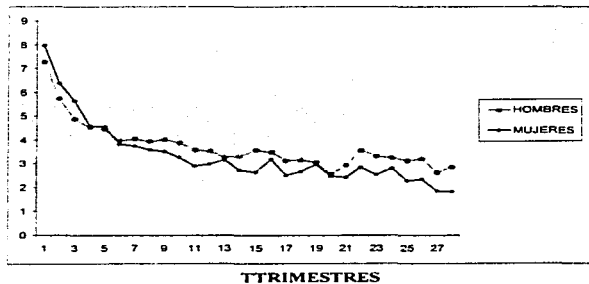
TRIMESTRE	HOMBRES n=81	MUJERES n=81	p
1	7.28	7.97	0.48
2	5.73	6.38	0.37
3	4.88	5.65	0.28
4	4.54	4.59	0.93
5	4.44	4.55	0.85
6	3.96	3.82	0.82
7	4.03	3.73	0.52
8	3.93	3.58	0.52

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9	4.01	3.52	0.39
10	3.87	3.26	0.31
11	3.57	2.91	0.25
12	3.52	2.98	0.34
13	3.26	3.15	0.83
14	3.3	2.72	0.27
15	3.56	2.65	0.12
16	3.47	3.18	0.64
17	3.12	2.52	0.25
18	3.15	2.67	0.44
19	3.04	2.96	0.89
20	2.56	2.47	0.86
21	2.93	2.43	0.47
22	3.54	2.83	0.21
23	3.33	2.53	0.22
24	3.26	2.79	0.50
25	3.12	2.27	0.15
26	3.19	2.34	0.22
27	2.61	1.84	0.19
28	2.85	1.82	0.16

Figura 1. Evolución de la actividad del LEG a través del curso de la enfermedad (área bajo la curva).

ACTIVIDAD



Al evaluar el número total de visitas a la consulta externa de reumatología y las evaluaciones realizadas por el reumatólogo, como una variable indirecta de apego al tratamiento, encontramos que los hombres tuvieron un menor número de asistencias al hospital (25%), con un promedio de 19.7 ± 18.13 vs 25.38 ± 15.6 en las mujeres, $p=0.03$ (tabla 5).

Tabla 5. Número de evaluaciones realizadas por el reumatólogo, durante el periodo de estudio.

	Hombres n=81	Mujeres N=81	p
Total evaluaciones	19.7 ± 18.3 (1 - 85)	25.4 ± 15.6 (1 - 69)	0.03

Evaluación del daño crónico.

El SLICC acumulado fue similar en ambos grupos durante los primeros tres años de la enfermedad. A partir del cuarto año, los hombres acumularon mayor daño que las mujeres, manteniéndose esta tendencia de manera significativa hasta el final del seguimiento. Así mismo, el daño acumulado total también fue mayor en los hombres, aunque no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (tabla 6).

Los hombres desarrollaron más frecuentemente cataratas y fibrosis pulmonar. También presentaron con mayor frecuencia síndrome nefrótico y trombosis venosa profunda, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, las mujeres presentaron con mayor frecuencia enfermedad vascular cerebral y también tuvieron tendencia a presentar con mayor frecuencia CCTCG (tabla 7).

Tabla 6. Acumulación anualizada y total de daño crónico durante el periodo de estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Hombres	Mujeres	P
1er año	0.6±1.1	0.6±0.9	0.94
2do año	0.8±1.1	0.9±1.2	0.64
3er año	1.2±1.2	1.1±1.5	0.55
4to año	1.7±1.8	1.2±1.3	0.08
5to año	1.9±1.5	1.2±1.3	0.02
6to año	2.2±1.4	1.4±1.5	0.01
7mo año	2.32±1.43	1.27±1.52	0.01
8vo año*	2.22±1.16	1.07±1.36	0.005
Total	1.8±1.9	1.4±1.7	0.16

*Durante este año se observa una aparente reducción en el SLICC que se explica por la pérdida de pacientes y persistencia solo de casos prevalentes.

Tabla 7. Tipo de daño crónico acumulado durante el seguimiento*.

	Hombres n=81	Mujeres n=81	p
Catarata, n%	9(11)	3(4)	0.06
EVC	2(2)	12(15)	0.006
Proteinuria>3.5gr/24hrs	19(24)	13(16)	0.22
IRCT	12(15)	9(11)	0.46
Fibrosis pulmonar	4(5)	0	0.042
Trombosis venosa profunda	9(11)	4(5)	0.14
CCTCG	4(5)	9(11)	0.16

No hubo diferencias en el resto de las variables evaluadas.

*De acuerdo al SLICC ACR/DI

Evaluación del tipo de daño acumulado durante los primeros 5 años de seguimiento.

Debido a los hallazgos en los cuales se observa una diferencia en el daño acumulado a partir de los primeros 5 años de seguimiento, determinamos qué tipo de daño presentaban

ambos grupos durante este periodo (Tabla 8). Se observó una disminución en la frecuencia de cataratas sobre todo en el grupo de hombres y disminución en la frecuencia de trombosis venosa en ambos grupos a los 5 años y en el total de seguimiento: 2 vs 13. $p=0.004$. En el resto de las variables se obtuvieron prácticamente los mismos resultados.

Tabla 8. Tipo de daño acumulado durante los primeros 5 años.

	Hombres n=81	Mujeres n=81	p
Catarata. n%	6(8)	2(3)	0.14
EVC	2(3)	12(15)	0.006
Neuropatía	6(7)	2(78)	0.15
CCTCG	4(5)	8(10)	0.34
Proteinuria >3.5gr/24hrs	16(20)	12(15)	0.38
IFG <50	11(14)	9(11)	0.64
IRCT	10(13)	7(9)	0.42
Fibrosis pulmonar	4(5)	0	0.04
HAP	6(8)	1(1)	0.05
Trombosis venosa profunda	1(1)	1(1)	0.99
IAM	3(4)	1(1)	0.31

No hubo diferencias en el resto de las variables evaluadas.

*De acuerdo al SLICC ACR/DI

TRATAMIENTO.

Al evaluar el porcentaje de uso y dosis acumulada de esteroides e inmunosupresores se encontró que aunque la prednisona fue empleada igualmente en ambos grupos, la dosis acumulada total de prednisona fue mayor entre los hombres. Así mismo, los hombres recibieron más frecuentemente pulsos de metilprednisolona y de ciclofosfamida, y la dosis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

acumulada de ciclofosfamida oral e intravenosa fue mayor. No hubo otras diferencias al analizar el resto del tratamiento (tabla 9).

Tabla 9. Uso y dosis acumulada de corticoesteroides y medicamentos inmunosupresores durante la evolución de la enfermedad

	Hombres N=81	Mujeres N=81	P
Prednisona (alguna vez), n(%)	78(96)	78(96)	1.0
Dosis acumulada de PDN, gr	33.4±41.8	25.6±19.2	0.16
Metilprednisolona (alguna vez)	20(25)	12(15)	0.10
Dosis acumulada de MPDN	3.7±1.6	3.3±1.8	0.48
Azatioprina (alguna vez)	55(66)	56(69)	0.95
Dosis acumulada de AZA, gr	105.7±157.0	90.9±96.9	0.57
CFM VO(alguna vez)	8(10)	4(5)	0.22
Dosis acumulada de CFM VO	17.9±28.1	12.6±11.1	0.72
CFM IV (alguna vez)	30(47)	22(25)	0.07
Dosis acumulada de CFM IV	15.1±14.5	10.4±8.9	0.20
Metotrexate (alguna vez)	2(3)	7(9)	0.09
Cloroquina (alguna vez)	39(48)	40(49)	0.93

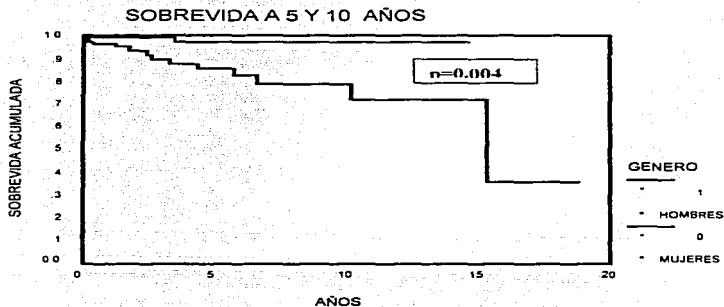
Evaluación de sobrevida y variables predictoras de mortalidad

Trece hombres y 2 mujeres murieron durante el seguimiento ($p=0.0037$). En los hombres, las principales causas de muerte fueron: sepsis en 9 pacientes (69 %), hemorragia en SNC en 1 (8 %), IAM en 1 (8%), STDA + IRCT en 1(8%), en uno de ellos no se documentó la causa de muerte. En el grupo de mujeres, una murió por IAM 1(50%)y otra por sepsis 1(50%). La sobrevida a 1 año fue de 0.96 vs 0.99, para hombres y mujeres respectivamente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

a 5 años fue de 0.85 vs 0.97. y a 10 años fue de 0.79 vs 0.97. en hombres y mujeres respectivamente (figura 2).

Figura 2. Gráfica de sobrevida.



Cuando evaluamos el comportamiento clínico y las manifestaciones del LEG entre vivos y muertos. encontramos que la actividad inicial y el SLICC acumulado fue mayor en el grupo de muertos al compararlo con el grupo de vivos: 15.33 ± 7.78 vs 12.75 ± 7.64 , $p=0.26$ en el SLEDAI inicial y 2.73 ± 2.46 vs 1.51 ± 1.68 , $p=0.012$ al evaluar el daño acumulado entre muertos y vivos respectivamente. Como se esperaba, en el primer grupo se encontró un menor tiempo de seguimiento 45.8 ± 50.69 vs 64.52 ± 47.89 , $p=0.15$. Al evaluar las manifestaciones del LEG entre ambos grupos, encontramos predominio en la afección a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nivel de sistema nervioso central (SNC) en muertos vs vivos: 5(33%) vs 15(10%), $p=0.009$.

No hubo diferencias significativas en el resto de las variables. (tabla 10)

Tabla 10. Criterios del LEG entre vivos y muertos.

Criterios	Muertos n=15	Vivos n=147	p
Artritis, n%	12(80)	129(88)	0.28
Eritema malar	9(60)	74(50)	0.39
Lupus discoide	3(20)	20(14)	0.48
Fotosensibilidad	6(40)	50(34)	0.64
Ulceras orales	10(67)	70(48)	0.16
Hematológico	11(73)	107(73)	0.96
Serositis	6(40)	60(41)	0.95
Neurológico	5(33)	15(10)	0.009
Renal	11(73)	84(57)	0.23
Total	6.33±2.2	5.9±1.5	0.28

Al realizar el análisis multivariado para identificar las variables predictoras de mortalidad, se incluyeron aquellas que resultaron significativas en el análisis bivariado (género, daño renal, SLEDAI, SLICC acumulado y trombosis venosa profunda). Las variables predictoras de mortalidad fueron el género (HR 5.6, I.C. 95% 1.1-28.5, $p=0.03$) y el SLICC acumulado (HR 1.5, I.C. 95% 1.1-2.0, $p=0.008$).

DISCUSION.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En algunos estudios se han comparado las características clínicas del LEG entre hombres y mujeres. Miller y cols. comparó 51 hombres y 50 mujeres con LEG (entre 1971 - 1983) incluidos en una cohorte. Entre las 21 manifestaciones clínicas estudiadas, se encontró que los hombres tuvieron una menor frecuencia de trombocitopenia, alopecia y manifestaciones neurológicas y con mayor frecuencia desarrollaron pleuritis, al compararlos con las mujeres. Los hombres tuvieron una mayor frecuencia de los haplotipos B8, DR3, B40 y D6Y. No hubo diferencias entre ambos grupos al evaluar los hallazgos inmunológicos. La población de estudio estuvo compuesta por casos prevalentes: el promedio de edad al ingreso en el estudio fue 45 (20-74) años en los hombres y 44(19-76) años en las mujeres. El tiempo de evolución de la enfermedad al ingreso fue de 68 y 81 meses en hombres y mujeres respectivamente (3).

Kaufman y cols. describieron los resultados de una cohorte retrospectiva de 52 hombres prevalentes con LEG evaluados durante el periodo de 1976-1987. De éstos, 14 eran de origen español y 38 norteamericanos (27 caucásicos, 10 negros, 1 oriental). El promedio de edad al momento de presentación de la enfermedad fue de 31 años (12-62 años) y el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 34 años (12-69 años). No se describe el tiempo de evolución de la enfermedad al momento de ingresar al estudio. En el 79% de los casos, la enfermedad se presentó durante la segunda a cuarta décadas de la vida. El promedio de seguimiento fue de 8.4 años para el grupo total y la tasa de supervivencia a 5, 10 y 15 años fue de 91%, 71% y 59% respectivamente. Quince pacientes murieron durante el periodo de seguimiento y las principales causas de muerte fueron: infección, daño neurológico y cardiopatía isquémica. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron artritis(94%), daño renal (65%), fiebre (50%), trombocitopenia (40%), leucopenia (44%) e hipocomplementemia (63%). Los autores concluyen que los hombres con LEG tienen una mayor incidencia de trombocitopenia, daño renal, peor pronóstico y un pico temprano en la edad de presentación de la enfermedad al comparar sus resultados con lo reportado en las series de mujeres con lupus, ya que no existió un grupo control en este estudio (4).

Ward y Studensky evaluaron 23 variables clínicas en una cohorte de 62 hombres y 299 mujeres con LEG dentro de los primeros 2 años del diagnóstico, incluidos durante el periodo de 1969-1983. Los hombres desarrollaron lupus a una edad más tardía que las

mujeres [44.7 (5-74) y 35.2 (2-80) años respectivamente, $p < 0.0001$]. Después de ajustarlo por edad, raza y tiempo de seguimiento, en las únicas manifestaciones clínicas en que se encontró diferencia fue en crisis convulsivas: RR 1.65 (IC95% 1.09-2.49) e insuficiencia renal: RR 1.4 (IC95% 0.96-2.03), las cuales predominaron en los hombres. Aunque no hubo diferencias estadísticas, se observó un peor pronóstico en el grupo de hombres. Los autores sugieren que esta tendencia puede reflejar el impacto de las diferencias asociadas al género en la presentación clínica de la enfermedad (5).

Chang y cols. compararon un grupo de 72 hombres prevalentes con LEG, 75 mujeres con LEG de reciente diagnóstico (≤ 1 año) y 519 mujeres prevalentes con lupus. La edad al diagnóstico en los hombres fue de 34 (13-82) años y 31 (12-84) años en el grupo de mujeres incidentes. Los hombres tuvieron una mayor frecuencia de manifestaciones renales (75% vs 47%, $p < 0.001$) y menor frecuencia de artritis (53% vs 70%, $p = 0.04$) que las mujeres. La tasa de sobrevida para los hombre a 1, 5 y 10 años fue de 84, 76, y 75% respectivamente; y en las mujeres fue de 89, 81 y 78% respectivamente ($p = N.S.$) (8).

Pande y cols. reportaron las características clínicas y de laboratorio de 39 hombres hindúes con LEG incluidos en una cohorte prospectiva comprendida entre 1986-1993. El promedio de seguimiento fue de 4 años (4 meses a 7 años). Se evaluaron un total de 22 variables clínicas y 6 serológicas, y se dividió el grupo en juvenil (< 16 años) y de adultos (> 16 años). De los 39 casos, hubo 9 niños y 30 adultos. La edad de presentación de la enfermedad fue de 22 años y la edad de diagnóstico de 26 años (12-72 años). El 87% de los pacientes presentaron la enfermedad durante la 2da a 4ta décadas de la vida. No se muestran datos acerca del tiempo de evolución de la enfermedad. Se encontró que las mujeres presentan hipocomplementemia y psicosis con mayor frecuencia, predominando la afección renal en el grupo de de hombres (9).

Molina y cols. reportaron sus resultados de un estudio transversal, multicéntrico, binacional en el cual se incluyeron 1316 pacientes (107 hombres) latinoamericanos vistos durante el periodo de 1972-1993. La edad al diagnóstico fue de 26 (5-78) años en las mujeres. No se mostró información sobre el tiempo de evolución de la enfermedad al momento de ingresar al estudio. Las manifestaciones clínicas fueron similares entre los hombres mexicanos y colombianos, excepto en el caso de trombosis vascular, la cual fue

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

más frecuente en los mexicanos y alopecia en los colombianos. Los hombres desarrollaron con mayor frecuencia fenómeno de Raynaud, afección renal y trombosis vascular a compararlos con las mujeres. La presencia de acs anti-dsDNA, uso de prednisona a dosis ≥ 15 mg, y uso de citotóxicos, fue más común en los hombres. Aunque no se observaron diferencias en la mortalidad total, la mortalidad asociada al LEG fue mayor en el grupo de hombres, con estos hallazgos, los autores concluyen que el LEG es mas grave en los hombres que en las mujeres(12).

Cooper y cols, en un estudio transversal diseñado para describir las diferencias por género, raza y edad de una serie de 265 pacientes con LEG (25 hombres). Encontraron que la proteinuria, las alteraciones hematológicas (leucopenia, linfopenia y trombocitopenia) fueron 3 veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres. Hubo un incremento modesto en la prevalencia de anemia hemolítica y anticuerpos anti-La, y una disminución en la prevalencia de úlceras orales o nasales en los hombres, pero estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. Se observó una mayor edad al diagnóstico en el grupo de hombres que en las mujeres (46.2 años vs 38.1 años respectivamente . $p=0.01$). En este trabajo, el tiempo promedio de evolución de la enfermedad al momento de ingresar al estudio fue de 13 meses y el 75% de los pacientes fueron entrevistados dentro de los primeros 20 meses a partir del diagnóstico (13).

Voulgari y cols, en una cohorte retrospectiva comprendida entre el periodo de 1981 – 2000, evaluaron la influencia del género y las diferencias clínicas en un grupo de 489 pacientes griegos con lupus (421 mujeres y 68 hombres). No hubo diferencias en el promedio de edad al diagnóstico. El promedio de edad al inicio de la enfermedad fue de 34.6 ± 17.8 años en los hombres y 31.4 ± 13.8 en las mujeres. El tiempo de evolución de la enfermedad al ingreso fue de 107.4 ± 88.3 vs 112.3 ± 85.5 meses en los hombres y mujeres respectivamente. El promedio de seguimiento fue de 45.3 ± 50.2 meses en los hombres y 51.3 ± 54.3 meses en las mujeres. Al momento del diagnóstico, los hombres presentaron con mayor frecuencia serositis y lesiones discoides especialmente en el grupo de jóvenes (<55 años). No hubo diferencias en la afección a órganos entre hombres y mujeres. Durante el seguimiento, fue más común la presencia de fotosensibilidad y úlceras orales en el grupo de mujeres, mientras que los hombres desarrollaron con mayor frecuencia daño renal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Ocho hombres (14%) y 25 mujeres(7%) desarrollaron insuficiencia renal crónica, mientras que 3 hombres (5%) y 4 mujeres(1%) llegaron a Insuficiencia renal en etapa terminal. No se observaron diferencias en el compromiso a otros órganos. Al evaluar actividad de la enfermedad mediante el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure) no se encontraron diferencias entre los hombres (3.4 ± 2.1) y las mujeres (3.9 ± 2.0). Tampoco se encontraron diferencias al estimar la evolución de la actividad durante el seguimiento empleando el mismo instrumento. No hubo diferencias en el índice de daño crónico (SLICC/ACR,DI) entre los hombres (DI 1.61 ± 1.64), intervalo 1-8) y las mujeres (DI 1.37 ± 1.38 , rango 0-8). En el análisis de regresión logística se encontró que en las mujeres tienen una expresión clínica más típica del LEG (eritema malar, F. Raynaud, complemento bajo y anticuerpos anti-Ro(SSA) y La(SSB) que los hombres. Los autores concluyen que el género influye en la expresión clínica del lupus independientemente de la edad y que la edad y el género no afectan al índice de daño crónico (14).

Recientemente, la Dra. Aranow en un estudio de casos y controles comparó a un grupo de 18 hombres y 36 mujeres pareados por edad ± 5 años y duración de la enfermedad. La edad promedio fue de 37.3 ± 10 años vs 37.6 ± 10 años entre hombres y mujeres respectivamente. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 10.5 ± 7.4 vs 9.6 ± 6.4 años respectivamente. el grupo étnico predominante en ambos grupos fue el caucásico y, sólo el 28% y 36% entre hombres y mujeres respectivamente correspondió al grupo hispánico. El porcentaje de pacientes seguidos en la Clínica fue del 67% y 78% respectivamente. Cuando se midió la gravedad de la enfermedad entre ambos grupos mediante un índice previamente validado (SDI); el promedio en hombres fue de 4.8 ± 2.60 lo cual no fue estadísticamente diferente del promedio en mujeres 3.9 ± 2.10 , $p > 0.05$. Hubo predominio de algunas manifestaciones clínicas y serológicas en el grupo de hombres como cerebritis (RR 13.5, IC 95% 1.4-126.4) y trombosis venosa profunda ó trombosis arterial ó tromboembolia pulmonar (RR 6.5, IC 95% 1.1 - 38.0). Los hombre también presentaron 4.4 veces (IC 95% 1.3-14.8) mayor probabilidad de tener aCL positivos. No hubo diferencias estadísticas entre hombres y mujeres en la prevalencia de otros anticuerpos ni en el tratamiento, tampoco en la frecuencia de complicaciones graves como infecciones o necrosis avascular. No encontró diferencias en la presentación clínica y gravedad de la enfermedad entre ambos grupos, es

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

probable que ésta ausencia de diferencias se deba al tiempo de evolución de la enfermedad al momento de ingresar al estudio o bien, al predominio del grupo étnico caucásico (15).

En el presente estudio se encontró que los hombres desarrollan LEG a una edad promedio de 30 años. En comparación con las mujeres, refieren el antecedente de tabaquismo con mayor frecuencia y su masa corporal es menor. La presencia de nefropatía es significativamente mayor que en las mujeres de la misma edad y presentan artritis con menor frecuencia. Por lo demás, no hubo diferencia en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de acuerdo a los criterios para LEG.

El curso de la enfermedad a partir del tercer año de evolución, fue más grave entre los hombres. La actividad clínica fue mayor, traduciéndose en un mayor desarrollo de daño crónico y finalmente en una mayor tasa de mortalidad.

El estudio presenta algunas limitaciones que deben comentarse: se trata de una cohorte incipiente, retrospectiva, donde la información se obtuvo mediante la revisión de los expedientes clínicos, siguiendo un formato de recolección de datos estandarizado, el cual fue llenado. Pudiera pensarse que dicha recolección tuviera imprecisiones o fuera sesgada, sin embargo, el mismo procedimiento se utilizó para los hombres y las mujeres. Al estar pareados por año de ingreso, la calidad de la información contenida en el expediente es similar. Así mismo, siendo ambos grupos, pacientes con la misma enfermedad y que fueron vistos por el mismo grupo de especialistas quienes abordaron a los pacientes y llenaron las notas del expediente en forma similar, implica que la mecánica en la toma de decisiones terapéuticas fue la misma, así como la evaluación de la actividad de la enfermedad y el registro del daño crónico desarrollado. Por estas razones, consideramos que las diferencias encontradas entre ambos grupos, no son debidas a la forma como se obtuvo la información o a diferencias en llenado o contenido de la información en el expediente, sino que realmente refleja la diferencia entre ambos grupos.

La medición de la actividad del LEG, también se hizo de manera retrospectiva por revisión del expediente clínico. Dos estudios, uno de ellos llevado a cabo en nuestro Departamento, han reportado que esta forma de valoración es válida, aunque tiende a minimizar la actividad, especialmente si ésta es leve o no pone en riesgo la vida del paciente (17). Así mismo, en otro estudio pudimos corroborar la capacidad de dicho abordaje para detectar

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cambios en la actividad a través de la evolución de la enfermedad y para discriminar entre diversos grados de actividad. Habiendo sido estimada la actividad del LEG de la misma manera en ambos grupos y estando los pacientes pareados por año de ingreso, no consideramos que las diferencias encontradas en el grado de actividad, se deban a la forma como se obtuvo la información ni a diferencias en el contenido del expediente clínico.

La determinación del daño crónico se hizo a través de un índice validado (19,20), el cual ha demostrado ser reproducible en sus mediciones. Debido a que la mayoría de las variables calificadas por éste índice, son variables duras y que deben estar presentes al menos 6 meses, no creemos que las diferencias encontradas en el daño se deban a la forma como se registró la información en el expediente. Se ha demostrado que el grado de daño crónico es predicho por el grado de actividad de la enfermedad y a su vez éste daño predice mortalidad, tal como ocurrió en el presente estudio. Por todo lo anterior, creemos que al igual con la actividad de la enfermedad, las diferencias en el daño crónico es real entre hombres y mujeres.

Los resultados de nuestro estudio confirma las conclusiones de otros trabajos publicados, donde se señala que el curso del LEG en los hombres es más grave y el pronóstico más sombrío (4,5,9). Otros estudios no han podido encontrar una diferencia en el curso y el pronóstico de la enfermedad por género (3,8,12,13,14,15).

Creemos que la razón de la discrepancia de los resultados derive principalmente de los pacientes estudiados. En estos estudios, los pacientes (hombres y mujeres) estudiados fueron casos prevalentes, pacientes que tenían 5.6-8.9 años de evolución de la enfermedad al momento del estudio. Todos nuestros pacientes tenían LEG de inicio reciente (≤ 1 año) al incluirse en el estudio. Las diferencias encontradas entre los grupos, incluyendo la mortalidad, ocurrieron durante los primeros 3 años de la enfermedad. Entre los pacientes que sobrevivieron al final del estudio, las diferencias en las características clínicas y la actividad de la enfermedad desaparecieron o fueron menores.

Creemos que ésta es la explicación de la discordancia en los resultados entre éstos estudios y el nuestro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otra posibilidad es la existencia de un sesgo de selección por ser nuestro Instituto un centro de referencia llevando a que los hombres ingresen en condiciones más graves que las mujeres sin embargo, al inicio de la enfermedad la enfermedad y durante los primeros 3 años ambos grupos son comparables en el grado de actividad de la enfermedad y las diferencias se observan sobre todo en la evolución de ambos grupos encontrándose una tendencia en los hombres a mantenerse más activos durante los primeros 7 años de la enfermedad correlacionando con el mayor acúmulo de daño en este grupo sobre todo al 4to, 5to y 6to años de evolución tendiendo a igualarse en los años subsecuentes cuando se pierden más del 30% de los pacientes ya sea por abandono del tratamiento y vigilancia o por muerte, llevando a evaluar sólo los casos prevalentes. Esto sustenta los hallazgos previamente descritos de que el daño crónico correlaciona con la actividad y tiempo de evolución de la enfermedad.

Cuando se evaluó el número de visitas al Hospital se encontró que los hombres acuden un 25% menos que las mujeres a pesar de mantenerse más activos, esto sugiere que existe un menor apego al tratamiento e indicaciones. Asimismo, esto podría explicar el peor pronóstico en los hombres al sumarse a la mayor gravedad de la enfermedad observada en ellos.

Los principales órganos afectados en los hombres con LEG fue el renal y vascular (TVP) apoyando los resultados previamente descritos.

Dada la fortaleza de este estudio en el que se evalúa una cohorte incipiente, los resultados sugieren que los primeros años de evolución de la enfermedad son cruciales en la presentación de daño y mortalidad. Asimismo, esto podría explicar la ausencia de diferencias en los otros estudios donde se evalúa a los pacientes después de 6 años de evolución del LEG es decir, los casos prevalentes.

CONCLUSIONES: Los hombres con lupus eritematoso sistémico cursan con mayor actividad de la enfermedad, mayor afección renal y vascular, acumulan más daño y tienen una mortalidad más elevada que las mujeres.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Maddok RK. Incidence of systemic lupus erythematosus by age and sex. JAMA 1965; 191: 137-138.
2. Stahal, NI and Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. Arthritis and Rheumatism 1978; 21: 665-668.
3. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD and Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in Males. Medicine 1983;62: 327-334.
4. Kaufman LD, Gómez-Reino JJ, Heinike MH and Goveric PD. Male lupus: Retrospective analysis of de clinical and laboratory features of 52 patients, with a Reviw of the literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1989;18:189-197.
5. Ward MM and Studensky S. Systemic lupus erythematosus in Men: A multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. J Rheumatology 1990;17:220-225.
6. Koh WH, Fong KY, Boey ML and Feng PH. Systemic lupus erythematosus in 61 oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations. Br J Rheumatol 1994 ;33:307-8.
7. Mok CC, Lau CS, Chan TM and Wong RWS. Clinical characteristics and outcome of southern chinese males with systemic lupus erythematosus. Lupus 1999;8:188-196.
8. Chang DM, Chang CC, Kuo SY, Chang ML. The clinical features and prognosis of male lupus in Taiwan. Lupus 1998;7:462-468.
9. Pande I, Malaviya AN, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS and Kumar A. SLE in Indian Men: analysis of the clinical and laboratory features with a reviw of literature. Lupus 1994;3:181-186.
10. Wang F, Wang CL, Tan CT and Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. Lupus 1997;6:24

TESIS CON
FALLA DE OMBRO

11. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Iseberg DA. Outcome of cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis* 2002;61:409-413.
12. Molina JF, kard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, Gomez LJ, Ramirez and Alarcon-Segovia. Systemic lupus erythematosus in Males. *Medicine* 1996; 75:124-130.
13. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL, Roubey RAS and Dooley MA. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002;11:161-167.
14. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y and Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus* 2002;11:722-729.
15. Aranow C, Guidice J, Barland P and Weinstein A. Systemic lupus erythematosus disease severity in men and women: A case-control study. *J Rheumatology* 2002;29:1674-77.
16. Tan EM, Gohen AS, Fries JF et. al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1982. 25: 1271-77.
17. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:
18. Iseberg D. et.al. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 1395-96.
19. Gladman D. et.al. The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:363-369.
20. Gladman D. et.al. The systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus international comparison. *J rheumatol* 2000;27:373-6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN