



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**PREVALENCIA DE SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA EN  
DIFERENTES CONDICIONES DE ACTIVIDAD OVÁRICA EN  
MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

**TESIS QUE PRESENTA  
DESHIRE ALPIZAR RODRIGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA SUBESPECIALIDAD EN  
REUMATOLOGÍA**

**ASESORES  
DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ**



**MÉXICO, D.F.**

**NOVIEMBRE 2013**



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.

**DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**DR. JORGE ALCOCER VARELA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ**  
**TUTORA DE TESIS**  
**DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

## **GRATITUD Y DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a mis padres, Juan Alpízar Toledo y Leticia Rodríguez Jiménez. Gracias por apoyarme cada momento de mi vida.

A mi familia, a mis tíos y primos.

A la Dra. Juanita Romero, Dr. Jorge Sánchez Guerrero y a la Dra. María del Carmen Cravioto por su enseñanzas, su ejemplo, tiempo y confianza.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
FACTORES ÉTICOS.....	27
RESULTADOS.....	28
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	43
ANEXOS.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	55

## RESUMEN

**Introducción:** Se ha informado previamente que la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia es elevada en mujeres posmenopáusicas con LEG (lupus eritematoso generalizado), pero se desconoce cuál es su frecuencia durante la etapa reproductiva y a lo largo del proceso de envejecimiento ovárico. Dicha información es relevante para esclarecer el origen de los síntomas y dar tratamiento adecuado.

**Objetivo:** Estimar la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia en mujeres con LEG en la etapa reproductiva (con ciclos regulares y con ciclos irregulares), la transición menopáusica, la posmenopausia temprana y la posmenopausia tardía.

**Material y Métodos:** Se incluyeron mujeres con LEG ( $\geq 4$  criterios ACR), entre 16 y 60 años, que no estuvieran embarazadas, lactando, histerectomizadas, utilizando estrógenos sistémicos o veralipride. Mediante entrevista se investigaron datos clínicos y demográficos, y la presencia de 8 síntomas asociados a la menopausia. Las características del LEG y comorbilidades se obtuvieron de los expedientes. De acuerdo con el patrón menstrual, la edad y en algunos casos las concentraciones de FSH, las pacientes se asignaron a uno de los siguientes grupos: ciclos regulares, ciclos irregulares, transición menopáusica (edad  $\geq 40$  años con ciclos irregulares), posmenopausia temprana (amenorrea  $\leq 5$  años) o posmenopausia tardía (amenorrea  $> 5$  años). Se empleó estadística descriptiva para estimar la prevalencia de los síntomas en cada uno de los grupos. El análisis comparativo entre los grupos se realizó por ANOVA. Se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ , de 2 colas. Se utilizó el programa STATA 11.0.

**Resultados:** Se entrevistaron 1,059 mujeres con LEG. Se incluyeron en el análisis 666, cuya edad fue de  $35.6 \pm 10.0$  años. Se observaron síntomas vasomotores en 42% de pacientes en etapa reproductiva con menstruaciones irregulares y 58% en etapa de transición. En la transición menopáusica predominan síntomas como insomnio, incontinencia urinaria y pérdida de interés sexual.

**Conclusiones:** La sintomatología vasomotora predominó en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana, como ocurre en población general. Otros síntomas mostraron patrones variables y sólo el estado depresivo resultó independiente a los cambios hormonales. Destaca el hallazgo de síntomas en mujeres en etapa reproductiva con irregularidades menstruales.

## HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno:	Alpizar
Apellido materno:	Rodríguez
Nombre	Deshiré
Teléfono	5528848168
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera:	REUMATOLOGIA
No. de cuenta	508212646
2. Datos del asesor	
Apellido paterno:	Romero
Apellido materno:	Díaz
Nombre (s)	Juanita
3. Datos de la tesis	
Título:	PREVALENCIA DE SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA EN DIFERENTES CONDICIONES DE ACTIVIDAD OVÁRICA EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO
Subtítulo	
No. de páginas	p. 58
Año:	2013

## INTRODUCCIÓN

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de actividad folicular ovárica. Se diagnostica en retrospectiva una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea <sup>1-3</sup>. La probabilidad de otro periodo menstrual después de un periodo de amenorrea de un año es de 10.5% en pacientes de 45 a 49 años y de 4.5% en pacientes mayores de 53 años <sup>3,4</sup>.

En las mujeres mexicanas y latinoamericanas se ha reportado la edad de la menopausia de 48 a 49 años en la población general <sup>5,6</sup>. La menopausia prematura se define como la que se presenta antes o a los 40 años o a una edad 2 desviaciones estándar abajo de la media estimada para la población de referencia <sup>3</sup>. Está relacionada a menos años de capacidad reproductiva y a un aumento de la morbimortalidad particularmente cardiovascular. Las mujeres con menopausia prematura tienen una mortalidad 50% mayor que las mujeres que presentan menopausia después de los 50 años. Por cada año de retraso en la menopausia, la mortalidad disminuye 2% <sup>7-9</sup>. En la población general, se ha reportado una prevalencia de menopausia prematura de 0.5 a 1.4% <sup>8,10</sup>.

En enfermedades autoinmunes se ha descrito mayor riesgo de menopausia prematura y una edad de la menopausia menor <sup>11,12</sup>. En la tiroiditis autoinmune se presenta menopausia prematura en hasta 15% de las pacientes. En el caso de la insuficiencia suprarrenal, 9 de cada 10 pacientes presentan falla ovárica. En DM1 se ha reportado una mediana de edad de menopausia de 41.6 años en comparación con DM2 en la que no hay diferencia en la edad de la menopausia <sup>11</sup>.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por daño tisular y celular secundarios a la producción de autoanticuerpos y depósito de complejos inmunes. Afecta predominantemente a mujeres (razón 9:1) y su incidencia es mayor en el periodo premenopáusico, particularmente después de la pubertad <sup>13-15</sup>. En México, la sobrevivencia de las pacientes con LEG se calculó en 91% a 5 años <sup>16</sup>. Muchas

mujeres alcanzan la menopausia por la mejoría en la sobrevida y el desarrollo de menopausia prematura <sup>17-20</sup>. Después de la menopausia natural y la inducida por ciclofosfamida, se ha reportado una disminución en la actividad de LEG <sup>15,21</sup>. La disminución de la actividad ha sido más notable en la menopausia inducida que en la natural debido a una transición gradual en la última <sup>15</sup>, se ha planteado que esta disminución de la actividad no depende en estar o no en la posmenopausia, sino que hay una mejoría en la actividad a lo largo del tiempo <sup>22</sup>.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), se encontró que la menopausia en pacientes con lupus se presenta 9 años antes al compararla con la población general mexicana y que su presencia adquiere un patrón bimodal con un primer pico a los 33.3 años y un segundo pico a los 47 años <sup>23</sup>. Otros autores han reportado una edad de menopausia de 41 a 47.8 años calculada por método de recordatorio <sup>21,22</sup>. Se han aplicado otros métodos para cálculo de la edad a la menopausia en pacientes con LEG de manera más exacta como el análisis status quo y Kaplan Meier que han reportado una edad mediana a la menopausia de 48[ES 0.086] y 52 años respectivamente. <sup>24</sup>. Se ha descrito una prevalencia de menopausia prematura de 1.35 a 2.8% en pacientes con LEG, se ha reportado a la enfermedad renal como factor de riesgo <sup>25,26</sup>. La menopausia temprana en pacientes con LEG se explica en varios casos debido a efecto citotóxico de ciclofosfamida, en otros casos se atribuye a la actividad de la enfermedad, se han encontrado también anticuerpos antiovario y evidencia de ooforitis autoinmune <sup>27</sup>.

Existen cambios hormonales importantes en la menopausia, las hormonas folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) se elevan por arriba de 30 mIU/mL en la posmenopausia y las concentraciones circulantes de estradiol y estrona disminuyen <sup>28</sup>. La elevación de la concentración circulante de FSH es un buen marcador para definir menopausia a cualquier edad <sup>3,28,29</sup>. La concentración circulante de FSH depende de la presencia o ausencia de ovocitos ováricos por lo que está relacionada con la edad, aumenta progresivamente antes de las últimas menstruaciones y continúa elevándose en los primeros 2 a 4 años después de la menopausia <sup>21,22</sup>. En el caso de la concentración

circulante de LH, en algunas mujeres puede aumentar en el periodo premenopáusico o permanecer en un rango normal a pesar de la elevación de FSH e incluso puede aumentar hasta después de 12 meses de amenorrea <sup>30</sup>. La cantidad de estrógenos es 90% menor en la postmenopausia <sup>31</sup>.

Se encuentran síntomas de deficiencia de estrógenos en 75 a 85% de las mujeres en transición menopáusica en la población general. Se consideran síntomas clínicos asociados a la menopausia la inestabilidad vasomotora y los síntomas genitourinarios como disminución de secreción de moco cervical, resequedad o irritación vaginal, prurito o irritación vulvar, dispareunia, urgencia e incontinencia urinaria, todos ellos consecuencia de hipuestrogenismo <sup>3,30,32</sup>. En relación a los síntomas hay controversia, los definidos claramente como asociados a menopausia, son los bochornos, sudoraciones nocturnos y atrofia vaginal. Existe controversia en los psicológicos y somáticos porque estos pueden estar presentes por diversos factores. La disminución de la libido se ha atribuido a la posmenopausia, sin embargo esta puede depender de diversos factores incluyendo edad o ausencia de compañero sexual <sup>3</sup>. La asociación de la menopausia con el incremento en la incidencia de depresión ha sido controversial. La dificultad para dormir también parece aumentar en la menopausia. Los síntomas vasomotores, bochornos y sudoraciones nocturnas, son los presentados más frecuentemente en la menopausia, parecen dependientes del grupo étnico y se ha demostrado un aumento de incidencia a mayor índice de masa corporal y exposición al tabaco <sup>3,33</sup>.

Se han descrito varias etapas reproductivas. La clasificación propuesta por el Grupo de Trabajo de Etapas Reproductivas es la más aceptada para caracterizar las etapas reproductivas. La última revisión realizada en 2011 de los criterios para clasificar las etapas reproductivas determinan criterios principales y de apoyo, duración de la etapa y características descriptivas. La primera etapa es la reproductiva, tiene una duración variable y se divide en temprana, en la que los ciclos menstruales son de variables a regulares; en pico, en la que son regulares; tardía, en la que puede haber cambios en la duración del ciclo y puede haber variabilidad de la FSH. La transición menopáusica se divide en temprana y tardía; la temprana tiene duración variable, ciclos menstruales con

duración diferente en ciclos consecutivos y la FSH se encuentra aumentada; la tardía tiene una duración de 1 a 3 años con intervalos de amenorrea  $\geq 60$  días, FSH  $> 25$  IU/L y presencia de síntomas vasomotores. La etapa de posmenopausia se divide en temprana y tardía; la temprana puede tener una duración de 3 a 5 años en la que se observa inicialmente un aumento de FSH, después se estabiliza y se caracteriza por síntomas vasomotores; la tardía es el resto de la vida de la mujer y se caracteriza por síntomas genitourinarios <sup>2</sup>.

ESTADIOS	Menarca Primer sangrado			Menopausia Último sangrado			
	- 5	- 4	- 3	- 2	- 1	+ 1	+ 2
Etapas	Reproductiva			Transición Menopáusica		Posmenopausia	
	Temprana	Media	Tardía	Temprana	Tardía*	Temprana *	Tardía
Ciclos menstruales	Irregulares a regulares	Regulares		Duración variable de los ciclos	Amenorrea $\geq 60$ días	NO	
FSH	Normal					↑	↑

Se ha descrito detalladamente la prevalencia de síntomas de menopausia en relación a las etapas de función ovárica en la población general, un estudio importante es el SWAN que es un estudio realizado en Estados Unidos de América, de salud de las mujeres a través de la nación, que evaluó a 16065 mujeres estadounidenses de distintos grupos étnicos de 40 a 55 años. Para determinar la prevalencia de síntomas asociados a menopausia, se clasificó a las pacientes en menopáusicas con cese menstruaciones los últimos 12 meses, en perimenopausia temprana con menstruaciones irregulares en el último año y en perimenopausia tardía sin menstruaciones los últimos 3 meses. Se excluyeron mujeres con uso de tratamiento de reemplazo hormonal en los últimos 3 meses, no embarazadas o lactando, o que hubieran suspendido la menstruación por pérdida de peso, uso de medicamentos, quimioterapia o radiación, o en las que su estado posmenopáusicico no era claro; en total determinaron la prevalencia de síntomas en 3245 pacientes. Llamó la atención la presencia de síntomas asociados a menopausia en los

distintas etapas. Los síntomas vasomotores se reportaron en la perimenopausia con alta prevalencia 38% y en la premenopausia también fueron prevalentes (21%) <sup>34</sup>.

Otro estudio realizado en 18 ciudades latinoamericanas comparó la prevalencia de síntomas vasomotores en 8373 mujeres de población general en las diferentes etapas de función ovárica según STRAW y concluyó también una prevalencia de síntomas vasomotores tanto en premenopausia (37.1%), perimenopausia (58.9%), posmenopausia temprana (68.5%) y posmenopausia tardía (60.6%) <sup>6</sup>.

Para determinar si las mujeres con LEG viven igual la menopausia y los síntomas asociados más prevalentes en LEG se han realizado en el INCMNSZ estudios previos. Se realizó análisis por factores para determinar como se agrupaban los síntomas asociados a la menopausia en pacientes con LEG. En base al SWAN se realizó un análisis en el que se obtuvieron varios factores: psicológico, somático-subjetivo, orgánico-somático, vasomotor, sensorio-somático. El factor vasomotor disminuyó significativamente en pacientes con tratamiento ( $p=0.03$ ). En los otros factores la diferencia no fue significativa <sup>35</sup>.

Como parte del estudio ya mencionad para estimar la edad de la menopausia en pacientes con LEG se reportaron los síntomas asociados menopausia. Llama la atención la presencia de síntomas de menopausia en la pre y en la posmenopausia, incluso sin diferencia significativa en el caso de depresión, olvidos, dificultad para dormir o incontinencia urinaria. Se reportó alta prevalencia en la premenopausia de síntomas como ánimo depresivo (57%), olvidar cosas (45%) y disminución de interés sexual (45%). Llama la atención la prevalencia de bochornos tanto en premenopausia (22.9%), como en posmenopausia (40.3%). En este estudio se encontró que menos pacientes posmenopausicas usaban esteroides ( $p=0.004$ ) y antimaláricos. ( $p=0.001$ ). En pacientes premenopausicas el uso de esteroides estuvo asociado con presencia de bochornos (OR 2.1, 95%CI; 1.4-3.2,  $p=0.0004$ ) y sudores nocturnos(OR 1.8, 95% CI; 1.2-2.9,  $p=0.004$ ). Los síntomas predictores de menopausia fueron sequedad vaginal ( $p=0.001$ ) y disminución de interés sexual ( $p=0.001$ ) <sup>36</sup>.

En las pacientes con LEG, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad. La osteopenia y osteoporosis son muy prevalentes en estas pacientes <sup>37</sup>. El uso de tratamiento hormonal resulta apropiado para tratar síntomas vasomotores como bochornos y sudores nocturnos y ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas asociadas a osteoporosis. Se recomienda el uso de tratamiento hormonal en un periodo menor de 5 años debido al aumento en el riesgo de eventos coronarios, cáncer mamario y tromboembolia <sup>38</sup>. En un estudio el uso de tratamiento hormonal sistémico en las pacientes con LEG se ha asociado con un pequeño aumento en las exacerbaciones de la enfermedad que no varía significativamente con el uso de placebo, por lo que se recomienda evaluar el riesgo beneficio de manera individual <sup>39</sup>. Sin embargo en otro estudio realizado en el INCMNSZ el tratamiento hormonal con estrógenos + progestina en pacientes con LEG ha demostrado ser seguro y no aumentar la actividad de la enfermedad en 2 años de tratamiento <sup>35</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

El INCMNSZ cuenta con una gran población de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado. En el Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán se da seguimiento en 1 año a 1788 pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado, de los cuales 1657 son mujeres. No existen estudios en la población mexicana, ni otras poblaciones a nivel internacional que determinen los síntomas de la menopausia en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado en las distintas etapas reproductivas. La identificación oportuna de los mismos es importante para el endocrinólogo y el reumatólogo para determinar el inicio del tratamiento, lo que incidirá de manera considerable en la calidad de vida. La población de pacientes con LEG del INCMNSZ sería directamente beneficiada de los resultados de este estudio. Considerando lo ya descrito en la población general y los hallazgos que tenemos en lupus, es importante determinar la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia en distintas etapas funcionales ováricas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso generalizado afecta predominantemente a mujeres y su incidencia es mayor en el periodo premenopáusico, particularmente después de la pubertad <sup>14,15</sup>. En México, la sobrevida de las pacientes con LEG se calculó en 91% a 5 años <sup>16</sup>. Muchas mujeres con lupus eritematoso alcanzan la menopausia por la mejoría en la sobrevida y el desarrollo de menopausia prematura <sup>17-20</sup>.

Ha sido descrito que los síntomas de menopausia tienen una alta prevalencia en mujeres con lupus en la pre y postmenopausia <sup>36</sup>. La prevalencia de síntomas asociados a la menopausia en las distintas etapas reproductivas en mujeres con lupus no ha sido caracterizada en estudios previos.

Los síntomas disminuyen de manera importante la calidad de vida en las mujeres y en particular en pacientes con LEG, en las que se suma a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y una serie de comorbilidades relacionadas con LEG y al tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de síntomas relacionados a menopausia en los distintos estadios funcionales ováricos en pacientes con lupus eritematoso generalizado?

## HIPÓTESIS

- Ho. No hay diferencia entre la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia respecto a la población general en las distintas etapas de función ovárica.
- Ha. Las pacientes con LEG presentan alta prevalencia de síntomas asociados a la menopausia en las distintas etapas de función ovárica.

## **OBJETIVO**

### **GENERAL**

- Determinar la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia en pacientes con LEG durante las etapas funcionales ováricas: reproductiva, transición menopáusica (temprana y tardía), etapa posmenopáusica (temprana y tardía).

### **ESPECIFICOS**

1. Determinar factores demográficos, características de la enfermedad, de tratamiento de la enfermedad y comorbilidades asociadas con la prevalencia de síntomas asociados a la menopausia
2. Identificar comorbilidades en pacientes posmenopáusicas que contraindiquen el uso de tratamiento hormonal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio transversal

### Definición de Universo

Mujeres con diagnóstico de LEG del INCMSZ, en donde se cuenta con una población de 2080 pacientes con LEG, de los cuales 1926 (92.6%) son mujeres.

### Variables

Las variables a analizar serán las siguientes:

#### 1) Estadio funcional ovárica

*Definición conceptual:* Los estadios funcionales ováricos de acuerdo a la clasificación de STRAW

*Definición operacional:*

##### 1. Etapa reproductiva

###### a. Regular

- i. Pacientes con menstruaciones espontáneas en los últimos 35 días con ciclos regulares los 6 meses previos

###### b. Irregular

- i. Pacientes con menstruaciones irregulares (>35 días) sin causa específica, en mujeres con edad <40 años, con amenorrea menor de 1 año.

Excluyendo embarazo, lactancia y ACOS

##### 2. Transición menopáusica: Mujeres $\geq 40$ años de edad, con 1 o más menstruaciones en el último año con menstruaciones irregulares.

Excluyendo histerectomía

3. Posmenopausia temprana:
  - a. Mujeres  $\geq 55$  años con amenorrea  $\geq 12$  meses
  - b. Mujeres  $< 55$  años con amenorrea  $\geq 12$  meses + FSH  $\geq 35$  mU/ml
  - c. Duración de amenorrea en a y b  $\leq 5$  años.
4. Posmenopausia tardía: Pacientes posmenopáusicas con duración de amenorrea  $> 5$  años.

\*Todas las definiciones excluyen mujeres con embarazo, lactancia, histerectomía o uso de ACOS/DIU

*Tipo de variable:* nominal

*Indicador categórico:* 1: etapa reproductiva, 2: transición menopáusica, 3: posmenopausia temprana, 4: posmenopausia tardía.

## 2) Características demográficas

*Definición conceptual:*

Años de edad, años educación, IMC, embarazos previos, tabaquismo actual, tabaquismo pasado

*Definición operacional:*

Edad	Años de fecha de nacimiento a fecha de entrevista
Estado civil	Estado civil
Años educación	Número total de años de educación formal aprobados desde 1er año de educación primaria.
Fumactual	Se incluye fumar cigarro, puro o pipa. Se define fumar actualmente fumar por lo menos 1 cigarrillo en promedio al día los últimos 3 meses
Fumapasado	Haber fumado por lo menos 1 cigarrillo en promedio al día durante un periodo mayor de 1 año.
IMC	Peso/talla <sup>2</sup>
No. De gestas	Número de veces que la paciente ha estado embarazada. Incluye abortos, partos, cesáreas o embarazo actual.

*Tipo de variable:*

Edad	Cuantitativa
Estado civil	Nominal
Años educación	Cuantitativa
Fumactual	Nominal dicotómica
Fumapasado	Nominal dicotómica
IMC	Cuantitativa
No. De gestas	cuantitativa

*Unidad:*

Edad	Numérica
Estado civil	1. Soltera, 2. Casada, 3. Unión libre, 4. Divorciada, 5. Separada, 6. Viuda
Años educación	Numérica
Fumactual	0=ausente, 1=presente
Fumapasado	0=ausente, 1=presente
IMC	Numérica
No. De gestas	Numérica

3) Características de la enfermedad

*Definición conceptual:*

Duración enfermedad, criterios de LEG del ACR, daño de la enfermedad por escala de SLICC, historia uso de ciclofosfamida.

*Definición operacional:*

Duración enfermedad	Número de años desde diagnóstico hasta fecha entrevista
Criterios de LEG	Número de criterios de los 11 especificados por la ACR
SLICC	Puntuación total de SLICC SLE Damage index
Historia usa ciclofosfamida	Uso alguna vez o actualmente de ciclofosfamida

*Tipo de variable:*

Duración enfermedad	Cuantitativa
---------------------	--------------

Criterios de LEG	Cuantitativa
SLICC	Cuantitativa
Historia usa ciclofosfamida	Nominal dicotómica

*Unidad:*

Duración enfermedad	Numérica
Criterios de LEG	Numérica
SLICC	Numérica
Historia usa ciclofosfamida	0=ausente, 1=presente

4) Comorbilidades

*Definición conceptual:* presencia de diabetes, hipotiroidismo, hipertensión, historia de EVC, síndrome de Sjögren, Síndrome de antifosfolípidos.

*Definición operacional:* antecedente de enfermedades consignadas en el expediente.

*Tipo de variable:* nominal dicotómica

*Unidad:* 0= ausente, 1 presente.

5) Síntomas asociados a la menopausia

*Definición conceptual:* presencia de bochornos, sudores nocturnos, ánimo depresivo

*Definición operacional:* Presencia de síntomas de menopausia referidos por la paciente en la entrevista presentes en las últimas 2 semanas.

Bochorno	Bochornos. Sensación de calor generalmente en cuello y cara.
Insomnio	Si paciente tiene dificultad para conciliar el sueño, se despierta por la noche o se despierta muy temprano y ya no puede volver a dormir.
Depresión	Si paciente se ha sentido triste
Resequedad vaginal	Si paciente ha sentido sequedad en la vagina.

Baja libido	Si la paciente ha tenido menos deseos de tener relaciones sexuales que habitualmente, o sus relaciones se han tornado insatisfactorias. Si paciente no tiene vida sexual activa no aplica.
Sudores nocturnos	Si paciente refiere sudoración por la noche o despertar con ropa de dormir húmeda.
Incontinencia urinaria	Si paciente ha tenido pérdidas de orina o goteo sin poder controlarlo. No aplica en caso de anuria.
Olvidar cosas	Si la paciente olvida cosas cotidianas fácilmente

*Tipo de variable:* nominal

*Unidad:* 0= ausente, 1 presente.

### **Criterios de Selección**

#### a) Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico clínico de LEG atendidas en el INCMNSZ
- Edad menor o igual a 60 años

#### b) Criterios de exclusión

- Paciente con histerectomía
- Paciente con embarazo, lactancia, anticonceptivos orales o DIU
- Mujeres con >1 año de amenorrea sin causa específica con edad menor de 40 años, con FSH normal.
- Pacientes con tratamiento hormonal sistémico, veralipride, fitoestrógenos, antidepresivos, hipnóticos, tranquilizantes.
- Pacientes que no accedan a participar en el estudio
- Pacientes en las que no se tenga la información de interés completa

## Descripción de la maniobra

De septiembre de 2006 a septiembre 2007, mujeres de 16 a 60 años con diagnóstico de LEG fueron entrevistadas cara a cara por un médico de manera consecutiva, la duración de la entrevista fue de 5 a 7 minutos.

### 1. Reclutamiento de pacientes

- a. Se contactó a las pacientes cuando acudieron a las citas preestablecidas de seguimiento en la consulta externa de Reumatología.
- b. Se les proporcionó información a todas las pacientes sobre menopausia y se les explicó los objetivos del estudio.
- c. Si la paciente cumplió con los criterios de inclusión, se le invitó a leer y posteriormente firmar el consentimiento informado.

### 2. Aplicación de Entrevista

- a. A través de una entrevista directa empleando un formato estandarizado y basada en un instructivo (anexo 1) se obtuvo la siguiente información

#### I. Ficha identificación

1. Fecha, número de registro, número de paciente, iniciales de paciente

#### II. Datos generales

1. Fecha de nacimiento, estado civil, años de educación, tabaquismo

#### III. Antecedentes gineco-obstétricos

1. Menarca
2. Gestaciones
3. Lactancia actual
4. Información relacionada a edad de menopausia
  - a. La edad de la menopausia se determinará a través de *status quo* y de recordatorio.
5. Regularidad de menstruaciones
6. Uso de método de anticoncepción temporal

7. Antecedente de histerectomía
8. Antecedente de salpingoclasia

#### IV. Sintomatología de menopausia

1. Bochornos (especificando intensidad y frecuencia)
2. Dificultad para dormir
3. Humor depresivo
4. Resequedad vaginal
5. Disminución de la libido
6. Sudoraciones nocturnas
7. Incontinencia urinaria
8. Disminución de memoria.

#### V. Tratamiento ginecológico

1. Uso de terapia hormonal sistémica
2. Uso de veralipride o tibolona
3. Uso de fitoestrógenos
4. Uso de tratamiento vaginal hormonal y no hormonal.

#### VI. Medicamentos actuales

1. Prednisona
2. Azatioprina
3. Ciclofosfamida
4. Metotrexate
5. Antimaláricos
6. Antidepresivos
7. Hipnóticos
8. Tranquilizantes

### 3. Exploración física

- a. Se obtendrá dato somatométricos: perímetro cintura, peso y talla

### 4. Revisión de expedientes clínicos. Se utilizará un formato estandarizado (anexo 2) por medio del cual se recabaran los siguientes datos en base a un instructivo.

- a. Evolución de la enfermedad

- I. Fecha ingreso al INNSZ
  - II. Fecha 4º criterio diagnóstico de LEG
  - III. Manifestaciones de LEG que ha presentado
  - IV. SLICC (Systemic Lupus Internacional Collaborating Clinics damage Index (anexo 3))
- b. Antecedente de tratamiento con ciclofosfamida
    - I. Fecha primera exposición
  - c. Antecedentes personales patológicos
    - I. Factores de riesgo para administración de HRT
    - II. Factores que pueden predisponer a menor edad de menopausia
    - III. Sjögren y síndrome de antifosfolípidos
  - d. Somatometría
    - I. Ultimo peso y estatura referido en el expediente clínico
  - e. Estudios de laboratorio
    - I. Ultima creatinina sérica
    - II. Ultima depuración de creatinina
    - III. Se determinará FSH, en los siguientes pacientes con LEG:
      - 1. Pacientes < de 55 años con amenorrea > 12 meses
      - 2. Pacientes con Histerectomía menores de 55 años
      - 3. Pacientes con tratamiento hormonal sistémico menores de 55 años

Toma de muestra de sangre

- ✓ Pacientes < de 55 años y amenorrea > 12 meses
- ✓ Pacientes con histerectomía < de 55 años

Se agruparon a las pacientes en las 4 etapas :

- 1) Etapa reproductiva
- 2) Transición menopáusica
- 3) Menopausia temprana
- 4) Menopausia tardía.

Una vez definido se excluyeron los confusores para evaluación de los síntomas como tratamiento hormonal, uso de veralipride y fitoestrógenos los últimos 60 días. El tratamiento con estrógenos y lubricantes vaginales los últimos 60 días fue excluido para el análisis de sequedad vaginal.

### **Análisis estadístico**

La información obtenida de la aplicación de entrevista, las concentraciones circulantes de FSH en las pacientes que cumplan los criterios y de la revisión de expedientes clínicos, será capturada en una base de datos en Excel.

- Se empleó estadística descriptiva.
  - Se agrupó a las pacientes por etapa funcional ovárica
    - Etapa reproductiva
    - Transición menopáusica
    - Posmenopausia temprana
    - Posmenopausia tardía
  - Se estimó la prevalencia de los síntomas en cada grupo
  - Para el análisis comparativo entre grupos se utilizó ANOVA
- Prueba T de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas
- Chi-2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas
- Valor de  $p < 0.05$  de dos colas
- Se realizará (aún pendiente) análisis por regresión logística para evaluar la influencia de diversos factores con los síntomas de menopausia, como:
  - Características demográficas: escolaridad, tabaquismo, índice de masa corporal, estado civil.
  - Tratamiento: Consumo de prednisona
  - Características enfermedad: Daño de la enfermedad, años de evolución, trastorno neurológico .
  - Comorbilidades como hipotiroidismo, síndrome de Sjögren, EVC, diabetes, insuficiencia suprarrenal, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica
- Se utilizó STATA 11.0

## **FACTORES ÉTICOS**

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de bioética del INCMNSZ CIBH REF. 1557. Todos los casos y controles firmaron la hoja de consentimiento informado (anexo 4).

## RESULTADOS

Un total de 1059 mujeres, de 16 a 60 años acudieron al servicio de consulta externa de reumatología en el periodo de septiembre 2006 a septiembre 2007. Con una edad media de  $36 \pm 10.7$  años.

Las pacientes excluidas inicialmente de la base de datos fueron las siguientes:

25 pacientes fueron excluidas por no cumplir con criterios del ACR.

14 pacientes fueron excluidas por haber sido entrevistadas en 2 ocasiones (registros repetidos).

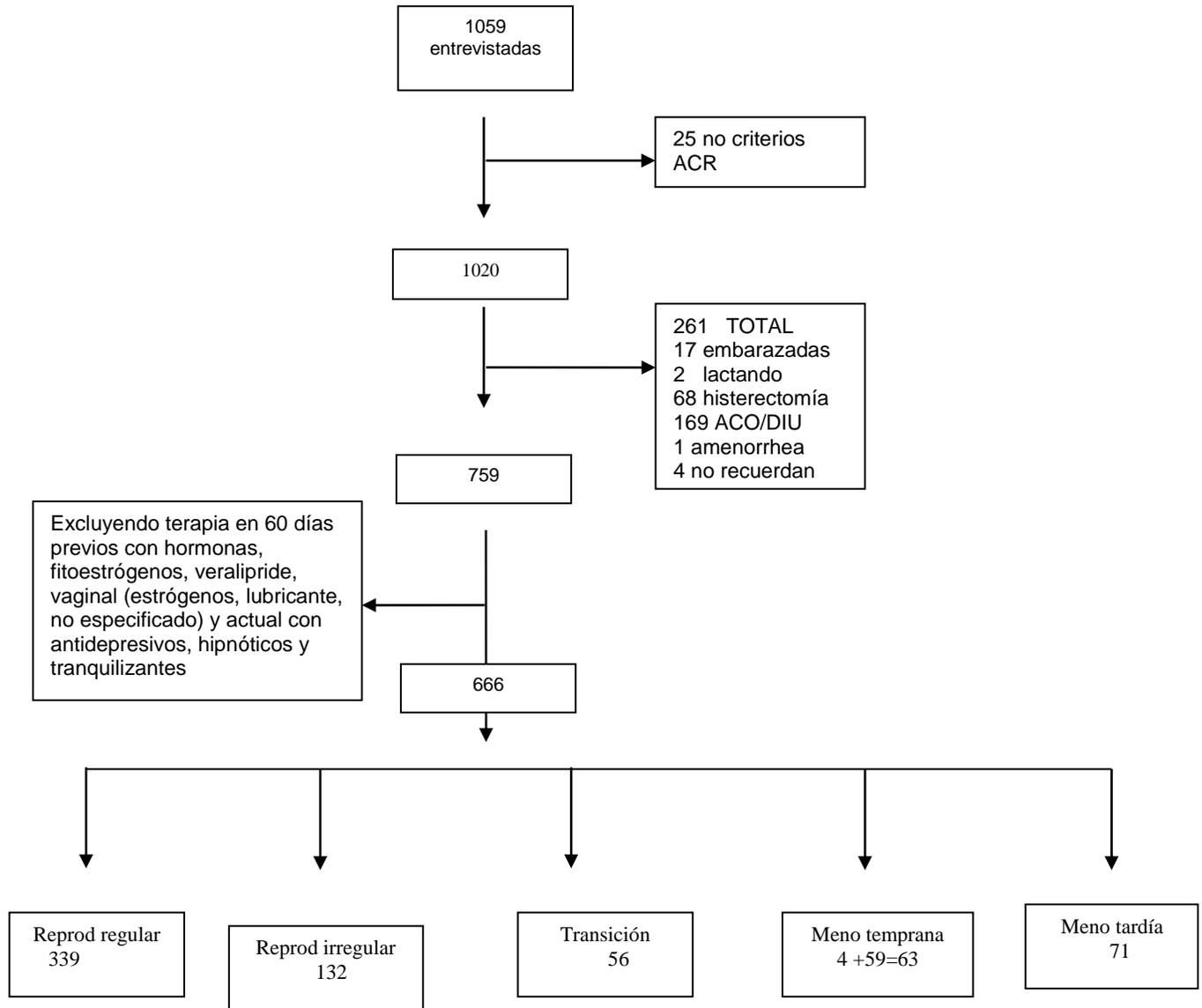
■ Posteriormente se realizó la etapa de exclusión para el análisis de síntomas:

Primera etapa exclusión	N
1) Embarazo	17
2) Lactancia	2
3) Histerectomía	68
4) Uso de anticonceptivos o DIU	169
5) Mujeres con amenorrea $\geq 1$ año sin causa específica en pacientes con edad $<40$ años con FSH normal	1
6) No recuerdan FUM	4

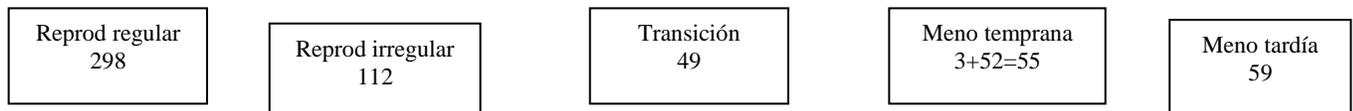
■ Se realizó una segunda etapa de exclusión de pacientes con :

- 1) Uso tratamiento hormonal sistémico, veralipride, fitoestrógenos (posterior a exclusión de pacientes con histerectomía)
- 2) Antidepresivos, hipnóticos, tranquilizantes
- 3) Tratamiento vaginal (\*Sólo para el análisis de sequedad vaginal)

Posteriormente las pacientes se agruparon en las etapas funcionales ováricas. En la siguiente figura se esquematizan las etapas de exclusión



excluyendo terapia en 60 días previos con vaginal (estrógenos, lubricante, no especificado)



## GRUPOS

<b>Etapas de función ovárica</b>		
	N, excluyendo terapia en 60 días previos con hormonas, fitoestrogenos, veralipride y actual con antidepresivos, hipnóticos y tranquilizantes	N, excluyendo terapia en 60 días previos con hormonas, fitoestrogenos, veralipride, actual con antidepresivos, hipnóticos y tranquilizantes y vaginal (estrógenos, lubricante, no especificado)
<b>Etapa reproductiva regular, n(%)</b> Menstruación espontanea en los últimos 35 días, y con ciclos regulares en 6 meses previos	339 (50)	298 (52)
<b>Irregularidades menstruales de causa no determinada, n(%)</b> Paciente < 40 años con amenorrea menor de 1 año con ciclos irregulares	132 (20)	112 (20)
<b>Transición menopáusica, n(%)</b> Edad >= 40 años, con 1 o más menstruaciones en el último año, con irregularidades del patrón de sangrado	56 (8)	49 (8)
<b>Postmenopausia temprana, n(%)</b> Paciente de ≥55 años con útero, con amenorrea ≥ 12 meses de duración + Pacientes <55 años con útero, con amenorrea ≥ 12 meses de duración y FSH elevada. Amenorrea < 5 años	63 (10)	55 (10)
<b>Postmenopausia tardía, n(%)</b> amenorrea > =5 años	71 (12)	59 (10)
Total	661	573

- En todas se excluye embarazo, lactancia, uso ACOS, histerectomía
- 5 pacientes no cumplieron con la definición de ningún grupo

Las pacientes incluidas en el análisis de síntomas tenían una edad promedio de  $35.6 \pm 10.5$  años. Dentro de las características demográficas encontramos una educación promedio de  $12.4 \pm 3.9$  años, un numero promedio de embarazos previos de  $1.4 \pm 1.6$ . El grupo de pacientes tiene una duración promedio de la enfermedad de  $8.1 \pm 7.0$ .

<b>Características Demográficas</b>	<b>Total N= 666</b>
Edad (años), <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>35.6 \pm 10.5</math></b>
Educación (años), <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>12.4 \pm 3.9</math></b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>25.9 \pm 5.2</math></b>
Embarazos previos, <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>1.4 \pm 1.6</math></b>
Tabaquismo actual, <i>n(%)</i>	<b>66 (10)</b>
Tabaquismo pasado, <i>n(%)</i>	<b>83 (13.8)</b>
<b>Características enfermedad</b>	
Duración (años), <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>8.1 \pm 7.0</math></b>
Criterios LEG ACR, <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>6.3 \pm 1.8</math></b>
SLICC índice de daño, <i>prom<math>\pm</math>DE</i>	<b><math>0.9 \pm 1.4</math></b>
Historia uso Ciclofosfamida, <i>n(%)</i>	<b>213 (32)</b>

En relación a tratamiento 58% de las pacientes recibían prednisona con una dosis mediana de 10 mg, 45% azatioprina y 41% antimaláricos.

Tratamiento fecha de entrevista	Total N= 666
Prednisona, <i>n</i> (%)	426(58)
Prednisona dosis (mg/día), <i>mediana</i>	10.0
Azatioprina, <i>n</i> (%)	327(45)
Ciclofosfamida intravenosa, <i>n</i> (%)	21(3)
Ciclofosfamida oral, <i>n</i> (%)	20 (3)
Metotrexate, <i>n</i> (%)	61 (8)
Antimaláricos, <i>n</i> (%)	303 (41)
Antidepresivos, <i>n</i> (%)	66 (9)
Hipnóticos, <i>n</i> (%)	35 (5)
Tranquilizantes, <i>n</i> (%)	9 (1)

La comorbilidad más prevalente fue hipertensión con 35% de pacientes. El síndrome antifosfolípido se reportó en el expediente en 11% de las pacientes.

Comorbilidades	Total N= 666
Diabetes, <i>n</i> (%)	33(5)
Hipotiroidismo, <i>n</i> (%)	64 (9)

Sjögren, <i>n</i> (%)	40 (5)
EVC, <i>n</i> (%)	53 (7)
Hipertensión, <i>n</i> (%)	253 (35)
Enfermedad cardiaca isquémica, <i>n</i> (%)	1 (0.1)
Trombosis venosa o arterial, <i>n</i> (%)	71 (10)
Síndrome antifosfolípido, <i>n</i> (%)	81 (11)
Dislipidemia, <i>n</i> (%)	34 (5)

Se encontró una escolaridad más alta en pacientes con menstruaciones regulares 13.3 años respecto a los otros grupos.

Características Demográficas	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
Edad (años), <i>prom</i> ± <i>DE</i>	32.0 ± 8	29.7 ± 6	45.4±3	44.9±10	49.9 ± 7	<0.01
Educación (años), <i>prom</i> ± <i>DE</i>	13.3 ±4	12.1 ± 4	11.6± 4	10.9±4	11.7 ± 5	<0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), <i>prom</i> ± <i>DE</i>	25.4 ± 5	26.2 ± 5	26.5 ± 6	26.2 ± 5	26.9 ± 5	0.06
Embarazos previos mediana, <i>prom</i> ± <i>DE</i>	1.1 ± 2	0.9 ± 1	2.3 ± 2	2.2± 2	2.3 ± 2	<0.01

Tabaquismo actual, <i>n</i> (%)	37 (10)	8 (5)	7 (11)	8(12)	7 (8)	0.43
Tabaquismo pasado, <i>n</i> (%)	74 (20)	24 (16)	17 (27)	16(24)	24 (27)	0.24

En las siguientes tablas se muestran las características de LEG y tratamiento al momento de la entrevista por e tapas funcionales ováricas. Con duración de la enfermedad e índice de daño menor en pacientes con menstruaciones regulares respecto a pacientes con posmenopausia tardía.

Características Enfermedad	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
Duración (años), <i>prom</i> ± <i>DE</i>	7.0 ± 6	5.0 ± 4	10.6 ± 9	9.7 ± 8	14.9 ± 8	<0.01
Criterios LEG ACR, <i>prom</i> ± <i>DE</i>	6.2 ± 2	6.3 ± 2	6.3± 2	6.7± 2	6.7 ± 2	0.06
SLICC índice de daño, <i>prom</i> ± <i>DE</i>	0.7 ± 12	0.65 ± 1	0.9± 1	1.4 ± 2	1.8 ± 2	<0.01
Historia uso Ciclofosfamida, <i>n</i> (%)	96(27)	61 (42)	15 (23)	27(42)	37(44)	0.02

Las pacientes con menstruaciones irregulares con mayor prevalencia en uso de prednisona (87%) y dosis mayor (14.2 ± 13).

Tratamiento Al momento de la entrevista	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
---	------------------	--------------------	--------------------	--	--------------------------------------	---

Prednisona, <i>n</i> (%)	199 (54)	127 (87)	30 (47)	31 (47)	39 (44)	<0.01
Prednisona dosis, (mg/día), <i>prom</i> ± <i>DE</i>	11.0 ± 10	14.2 ±13	13.7 ±15	13.7 ± 16	12.5 ±11.5	0.16
Prednisona dosis, (mg/día), <i>mediana</i>	7.5	10	8.75	5	7.5	
Azatioprina, <i>n</i> (%)	173 (47)	68 (47)	21 (33)	31 (47)	34 (38)	0.17
Ciclofosfamida intravenosa, <i>n</i> (%)	8 (2)	9 (6)	1 (2)	2 (4)	1 (1)	0.10
Ciclofosfamida oral, <i>n</i> (%)	8 (2)	5 (3)	2 (3)	3 (5)	2 (2)	0.80
Metotrexate, <i>n</i> (%)	34 (9)	14 (10)	3 (5)	2(4)	8 (9)	0.36
Antimaláricos, <i>n</i> (%)	172 (47)	55 (38)	32 (50)	19(29)	25 (28)	<0.01
Antidepresivos, <i>n</i> (%)	25 (7)	12 (8)	6 (9)	9 (14)	14(16)	0.06
Hipnóticos, <i>n</i> (%)	13 (4)	6 (4)	2(3)	5 (8)	9(10)	0.01
Tranquilizantes, <i>n</i> (%)	3 (1)	1 (1)	2(3)	0	3(3)	0.13

Mayor prevalencia de comorbilidades como diabetes, síndrome de Sjögren e hipertensión en el grupo de posmenopausia tardía. Mayor prevalencia de eventos cerebrovasculares y síndrome antifosfolípido en pacientes con posmenopausia temprana.

Comorbilidades, <i>n</i> (%)	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
Diabetes	9 (2)	5 (3)	5(8)	6 (9)	8 (9)	<0.01

Hipotiroidismo	26 (7)	14 (10)	7 (11)	7(11)	10 (12)	0.57
Síndrome de Sjögren	14 (4)	5 (3)	5(8)	6 (9)	10(12)	0.01
EVC	22 (6)	6 (4)	8 (12)	11 (17)	6 (7)	<0.01
Hipertensión	103 (28)	42(29)	28 (44)	31 (48)	49 (58)	<0.01
Enfermedad cardíaca isquémica	0	0	0	0	1(1)	0.11
Trombosis venosa o arterial	30 (8)	11(8)	5 (8)	12 (19)	13(15)	0.03
Síndrome antifosfolípido	37 (10)	11(8)	5 (8)	15 (23)	13(15)	<0.01
Dislipidemia	14 (4)	11 (8)	3 (5)	2(3)	4(5)	0.45

La siguiente tabla muestra los síntomas asociados a menopausia en las distintas condiciones de actividad ovárica. Los síntomas vasomotores tienen mayor prevalencia en el periodo de transición menopáusica y posmenopausia temprana. Olvidar cosas e insomnio más frecuentes en etapa de transición. Se encontraron síntomas genitourinarios ( incontinencia urinaria, sequedad vaginal) más frecuentes también en el periodo de transición. La disminución de interés sexual predominó en el periodo de posmenopausia temprana y tardía.

Síntomas	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
Vasomotor, n (%)	89 (24)	62 (42)**	37 (58)**	41 (62)**	38 (43)**	<0.01

Animo depresivo, n(%)	193 (53)	92 (63)	42 (66)	36 (55)	49(55)	0.12
Olvidar cosas, n(%)	139 (38)	68 (47)	38 (59)**	37(56)**	48(54)**	<0.01
Insomnio, n(%)	134 (37)	68 (47)*	38 (59)**	34(52)*	45(51)*	< 0.01
Incontinencia urinaria, n(%)	83 (23)	39 (27)	30 (47)**	16(24)	27(31)	< 0.01
Disminución interés sexual, n(%) †	81 (39)	30 (48)	25 (61)*	27(75)**	29(73)**	<0.01
Sequedad vaginal, n(%) ‡	66 (18)	30 (21)	28 (46)**	20 (33)	34 (41)**	< 0.01

P obtenida por ANOVA.

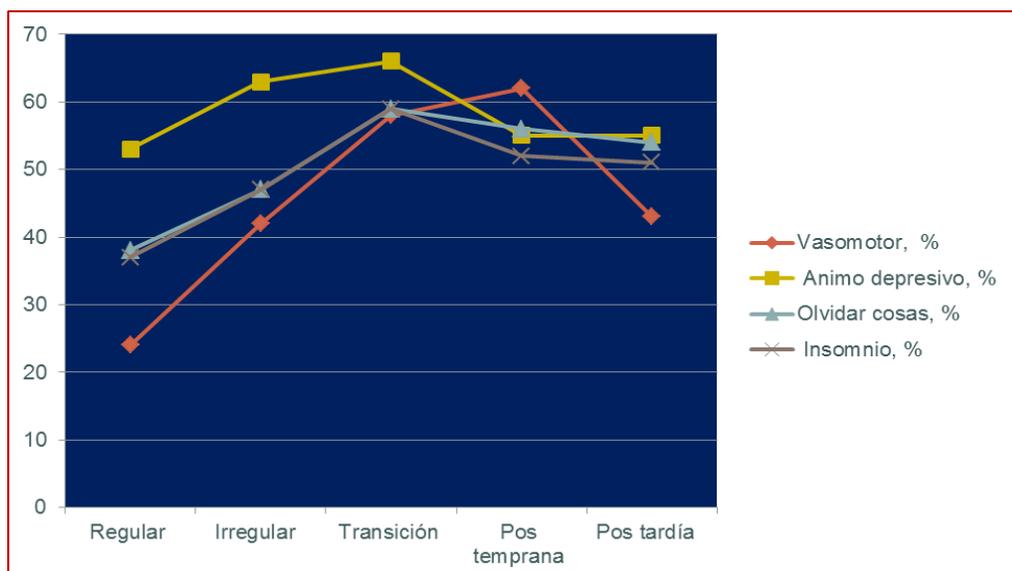
\* p<0.05 vs grupo 1 (regular).

\*\* p <0.01 vs grupo 1 (regular).

† En mujeres con vida sexual activa (n = 353).

‡ Excluyendo pacientes con tratamiento vaginal (n=701).

En la siguientes gráficas se observa el comportamiento de los distintos síntomas en las distintas etapas de función ovárica.

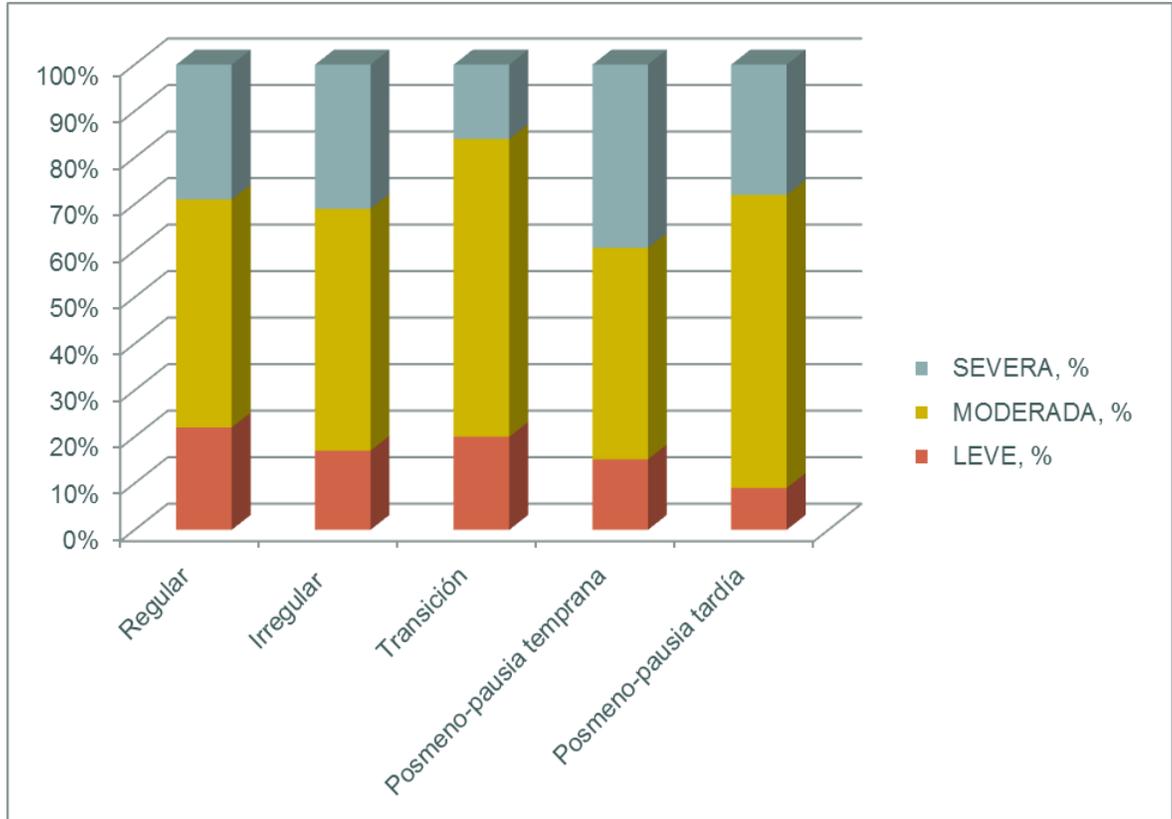




Las características específicas de los bochornos se presentan en la siguiente tabla de manera detallada. Son más frecuentes en la posmenopausia temprana, pero también se observan en las pacientes con menstruación regular incluso con intensidad moderada.

Síntomas	Regular N=339	Irregular N=132	Transición N=56	Posmeno- pausia temprana N=63	Posmeno- pausia tardía N=71	P
Bochornos, <i>n</i> (%)	55 (15)	48 (33)	25 (39)	33(50)	32(36)	0.01
<b>Intensidad de bochornos</b>						
LEVE, <i>n</i> (%)	12(22)	8(17)	5(20)	5(15)	3(9)	
MODERADA, <i>n</i> (%)	27(49)	25(52)	16(64)	15(45)	20(63)	
SEVERA, <i>n</i> (%)	16(29)	15(31)	4(16)	13(39)	9(28)	
Moderada/ severa, <i>n</i> (%)	43(78)	40(83)	20(61)	28(84)	29(91)	
Frecuencia, <i>prom</i> ± <i>DE</i>	8.56±9	12.5±2	17.4±2	19.0±2	20.3±2	<0.01
Frecuencia >40/semana, <i>n</i> (%)	0	2(4)	2(8)	6(18)	4(12)	
Frecuencia >60/semana, <i>n</i> (%)	0	2(4)	2(8)	4(12)	1(3)	
Sudoraciones nocturnas, <i>n</i> (%)	59 (16)	40 (27)	26 (41)	30(45)	29(33)	<0.01

En la siguiente figura se observa la intensidad de bochornos en las distintas etapas de actividad ovárica



## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó que los síntomas vasomotores en pacientes con LEG predominan en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana. Se observó alta prevalencia de los síntomas vasomotores en todas las etapas, con bochornos de intensidad moderada a grave y con una mayor frecuencia en el periodo de transición, posmenopausia temprana y tardía. Destaca también el hallazgo además de los síntomas vasomotores, de insomnio en mujeres en etapa reproductiva con irregularidades menstruales. Otros síntomas mostraron patrones variables y sólo el estado depresivo resultó independiente a los cambios hormonales a lo largo de las distintas actividades ováricas, sin embargo este síntoma es controversial. Llama la atención que en la etapa de transición predominan síntomas como insomnio, incontinencia urinaria y pérdida de interés sexual.

En el SWAN, que es un estudio de referencia en síntomas asociados a la menopausia, se observaron síntomas vasomotores en la población general tanto en premenopausia (21%), perimenopausia temprana (38%) y perimenopausia tardía (55%), es decir los síntomas vasomotores no están limitados a la transición menopáusica o la posmenopausia, también se presentan en la premenopausia. En el SWAN se observa una disminución de la frecuencia de síntomas vasomotores en la posmenopausia respecto a la perimenopausia pero aumento de otros síntomas como incontinencia urinaria o sequedad vaginal. (Avis NE) Lo anterior se observa claramente en la población estudiada de pacientes con LEG con síntomas vasomotores en la etapa reproductiva (24%), etapa reproductiva con irregularidades (42%) transición (58%), posmenopausia temprana (62%) y en menor porcentaje en la posmenopausia tardía (43%).

El presente estudio es novedoso en cuanto a la clasificación por etapas funcionales ováricas de un gran número de pacientes con LEG, excluyendo pacientes con presencia de probables confusores como uso de tratamiento de reemplazo hormonal, antidepresivos, anticonceptivos orales que podrían modificar la presencia e intensidad de los síntomas. Sin embargo existen otros factores particulares del LEG que aún es necesario evaluar

como la influencia del tratamiento y de la actividad de la enfermedad que podrían influir. Se realizará análisis de regresión logística para determinar con más detalle diversos factores demográficos, relacionados con la enfermedad, tratamiento o comorbilidades que influyen en la presencia de síntomas en esta población de pacientes.

La menopausia es una etapa importante en la vida de cualquier mujer, en las pacientes con LEG es un fenómeno biológico importante con mayor prevalencia en la actualidad por la mejoría en la sobrevida. Es necesario comprender el origen de la sintomatología asociada a la menopausia para proponer lineamientos de tratamiento enfocados a las pacientes con esta enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

En base a este trabajo se concluye lo siguiente:

1. La sintomatología vasomotora en pacientes con LEG predomina en la transición menopáusica y la menopausia temprana, como ocurre en la población general.
2. Otros síntomas mostraron patrones variables.
3. El estado depresivo es independiente a los cambios hormonales con alta prevalencia en todas las etapas.
4. Las mujeres con LEG presentan síntomas asociados a la menopausia en todas la etapas funcionales ováricas.

**ANEXOS**

**Anexo 1.**

**Edad de presentación de la menopausia en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado**  
 Cuestionario CIBH REF. 1557

Instrucciones generales:  
 1. Todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el entrevistador.  
 2. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda a la respuesta de la paciente.  
 3. Las casillas sombreadas se llenarán con códigos asignados por el investigador.  
 4. Se utilizará el código **D** para los datos desconocidos por la paciente y **N** cuando no aplica  
 5. Cuando proceda: **SI=1** **NO= 0**

**Identificación**

1. Fecha 

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

 3.- Número de paciente 

--	--	--	--

2. Número de registro INCMNSZ

--	--	--	--	--	--	--	--

 4.- Iniciales de la paciente 

--	--	--

**Información general**

5.- ¿Cuál es su fecha de nacimiento? 

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

6.- ¿Cuál es su estado civil? 

--

1. Soltera                      4. Divorciada  
 2. Casada                      5. Separada  
 3. Unión Libre                6. Viuda

7.- ¿Cuántos años de educación formal concluyó? 

--	--

 años

8.- ¿Fuma actualmente? 

--

9.- Si actualmente no fuma, ¿Ha fumado en el pasado? 

--

**Antecedentes gineco-obstétricos**

10.- ¿Cuántos años tenía cuando presentó su primera menstruación? 

--	--

 años

11.- ¿Cuántas veces ha estado embarazada? 

--	--

12.- ¿Actualmente está embarazada? 

--

*Si la respuesta es SI pasar a la pregunta 20*

13.- ¿Actualmente está lactando? 

--

*Si la respuesta es SI pasar a la pregunta 17*

14.- ¿Ha menstruado durante los últimos 12 meses? 

--

15.- ¿Cuál fue la fecha de su última menstruación? 

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

16.- Durante los últimos 12 meses ¿Sus menstruaciones han sido regulares?

17.- ¿Ha utilizado algún método de anticoncepción temporal en los últimos 3 meses ?

*Si la respuesta es Sí, especifique:*

17.1.- ¿Lo utiliza para evitar embarazo?

*Si la respuesta es SI pasar a la pregunta 20*

17.2.- Si la respuesta es NO, especifique

*la indicación de uso*

18.- ¿Le han practicado la salpingoclasia?

*Si la respuesta es Sí, especifique*

18.1.- Fecha de salpingoclasia

*d d m m a a a a*

19.- ¿Le han realizado la histerectomía ?

*Si la respuesta es Sí, especifique:*

19.1.- Fecha de histerectomía

*d d m m a a a a*

**Sintomatología**

20.- Durante las últimas 2 SEMANAS ¿Ha tenido los siguientes síntomas?

20.1.- Bochornos

*Si la respuesta es SI*

20.1.1 Especificar Intensidad:

1. Leve

2. Moderado

3. Grave

20.1.2 Especificar Frecuencia (No. de veces a la semana):

20.2. Dificultad para dormir

20.3. Humor depresivo

20.4. Resequedad vaginal

20.5. Falta de interés sexual

20.6. Sudores nocturnos

20.7. Incontinencia urinaria

20.8. Olvida cosas fácilmente

**Tratamiento ginecológico**

21.- Durante los últimos 3 MESES ¿ha consumido alguno de los siguientes medicamentos?

21.1. Terapia hormonal sistémica

21.1.1 Indicación de uso

21.1.2 Fecha de última toma o aplicación

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

21.2. Veralipride

21.2.1 Fecha de última toma

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

21.3. Fitoestrógenos

21.3.1 Fecha de última toma

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

21.4. Hormonas vaginales o tratamiento vaginal no hormonal

21.4.1 Nombre producto

21.4.2 Indicación de uso

21.4.3 Fecha de última aplicación

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

**Medicamentos actuales**

22.- ¿Actualmente toma alguno de los siguientes medicamentos?

22.1. Prednisona

*Si la respuesta es SI*

22.1.1 Especifique dosis actual diaria

				.				<i>mg/día</i>
--	--	--	--	---	--	--	--	---------------

22.2. Azatioprina

22.3. Ciclofosfamida IV

22.4. Ciclofosfamida oral

22.5. Metotrexate

22.6. Antimaláricos

22.7. Antidepresivos

22.8. Hipnóticos

22.9. Tranquilizantes

23.- Perímetro de cintura medido en la entrevista

				.		<i>cm</i>
--	--	--	--	---	--	-----------

Entrevistador \_\_\_\_\_

# Edad de presentación de la menopausia en pacientes con LEG

## INSTRUCTIVO CUESTIONARIO

CIBH REF. 1557

### Instrucciones generales para llenar CUESTIONARIO:

1. El cuestionario será aplicado por un entrevistador capacitado (Pasante de servicio social)
2. Se realizará de manera individual con la paciente
3. En el formato de cuestionario todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el entrevistador.
4. Las casillas sombreadas se llenarán con códigos asignados por el investigador.
5. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda a la respuesta del paciente.
6. Se utilizará el código **D** para los datos desconocidos por la paciente y **N** cuando no aplica .
7. Cuando proceda: **SI=1 NO=0**
8. Si la respuesta es una fecha: primeras 2 casillas para día, siguientes 2 casillas para mes y últimas 4 casillas para año.
9. Usar letra tipo molde y números arábigos claros y legibles (Ej. 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ).

### Instrucciones para llenar cada pregunta del CUESTIONARIO:

1. Responder con formato de fecha.
2. Llenar 6 casillas con número de registro del INCMNSZ.
3. Llenar todas las casillas según No. de paciente que corresponda al estudio iniciando con 0001.
4. Llenar con 1er letra de 1er nombre y 1er letra de cada apellido.
5. Responder con formato de fecha.
6. Especificar con número que corresponda a la respuesta indicada por paciente.
7. Número total de años de educación formal aprobados desde 1er año de educación primaria.
8. Se incluye fumar cigarro, puro o pipa. Se define fumar actualmente fumar por lo menos 1 cigarrillo en promedio al día los últimos 3 meses
9. Se define fumar en el pasado haber fumado por lo menos 1 cigarrillo en promedio al día durante un periodo mayor de 1 año.
10. Especificar edad de menarca en años cumplidos.
11. Especificar número de veces que la paciente ha estado embarazada. Incluye abortos, partos, cesáreas o embarazo actual.
12. Si responde 1, pasar a pregunta 20, si responde No, continuar con la secuencia.
13. Si responde 1, pasar a pregunta 17, si responde No, continuar con la secuencia.
14. Incluye cualquier tipo de sangrado transvaginal.
15. Anotar el día de inicio del último sangrado.
16. Se define como menstruaciones regulares ciclos de 25 a 35 días.
17. Incluye cualquier método. Si la respuesta es No, contestar 18  
Si respuesta de 17.1 es Sí, pasar a pregunta 20.  
Si respuesta de 17.1 es No, especificar en 17.2 indicación de uso de anticoncepción temporal.
18. Si la respuesta es No, pasar a pregunta 19.
19. Incluye hysterectomía con o sin ooforectomía. Si la respuesta es No, contestar 20.
20. El interrogatorio sobre los síntomas corresponde a las últimas DOS semanas. La respuesta será según se define:
  - 20.1) Bochornos. Sensación de calor generalmente en cuello y cara. Especificar intensidad asignando el código según la descripción dada por la paciente:
    1. Leve- Si ha tenido sólo la sensación de calor
    2. Modera- Si ha tenido sensación de calor con sudoración
    3. Grave- Si ha tenido calor y sudoración que le obligan a parar sus actividades
  - 20.2) Dificultad para dormir.  
Si paciente tiene dificultad para conciliar el sueño, se despierta por la noche o se despierta muy temprano y ya no puede volver a dormir.
  - 20.3) Humor depresivo.  
Si paciente se ha sentido triste.
  - 20.4) Resequedad vaginal  
Si paciente ha sentido sequedad en la vagina.
  - 20.5) Falta de interés sexual  
Si la paciente ha tenido menos deseos de tener relaciones sexuales que habitualmente, o sus relaciones se han tornado insatisfactorias. Si paciente no tiene vida sexual activa, no aplica= N.
  - 20.6) Sudores nocturnos  
Si paciente refiere sudoración por la noche o despertar con ropa de dormir húmeda.
  - 20.7) Incontinencia urinaria  
Si paciente ha tenido pérdidas de orina o goteo sin poder controlarlo. No aplica en caso de anuria.
  - 20.8) Olvida cosas fácilmente  
Si la paciente olvida cosas cotidianas fácilmente.
21. El interrogatorio sobre tratamiento corresponde a los últimos 3 meses. En todos los incisos si la respuesta es Sí, indicar fecha de última toma o administración. En 21.1 y 21.4 si respuesta es Sí anotar indicación de uso.
  - 21.1) Incluye todas la modalidades: estrogénica, combinada (continua o secuencial) o progestacional de acción sistémica.
  - 21.2) Se refiere a uso de Veralipride para paliación de bochornos
  - 21.3) Se refiere a productos naturistas o de patente utilizados para la paliación de los bochornos.
  - 21.4) Se refiere a productos hormonales o no hormonales aplicados por vía vaginal, especificar nombre de producto.
22. El interrogatorio sobre medicamentos actuales corresponde a los vigentes al día de la consulta. En el caso de prednisona, especificar la dosis en miligramos al día. Si la dosis es en días alternos obtener el promedio de 2 o 3 días.
23. Medir perímetro de cintura al final de la entrevista con cinta métrica estandarizada para todas las pacientes.

Anexo 2.

**Edad de presentación de la menopausia en pacientes con LEG**  
**INFORMACION DEL EXPEDIENTE**

CIBH REF. 1557

**Instrucciones generales:**

1. Todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador
2. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda a la información en el expediente.
3. Las casillas sombreadas se llenarán con códigos asignados por el investigador.
4. Se utilizará el código **D** para los datos no disponibles en el expediente y **N** cuando no aplica.
5. Cuando proceda: SI=1 NO= 0

**Identificación**

1. Fecha

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

3.- Número de paciente

--	--	--	--

2. Número de registro

*INCMNSZ*

--	--	--	--	--	--

4.- Iniciales de la paciente

--	--	--

**Evolución de la enfermedad**

5.- Fecha de ingreso al INNSZ

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

6.- Fecha 4º criterio diagnóstico de LEG

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

7.- Manifestaciones de LEG que ha presentado la paciente:

- 7.1. Erupción malar
- 7.2. Erupción discoide
- 7.3. Fotosensibilidad
- 7.4. Úlceras orales
- 7.5. Artritis
- 7.6. Serositis
- 7.7. Enfermedad renal
- 7.8. Trastorno neurológico
- 7.9. Trastorno hematológico
- 7.10. Trastorno inmunológico
- 7.11. Anticuerpos antinucleares


**Antecedente de tratamiento**

8.- Antecedente de tratamiento con ciclofosfamida

--

*Si la respuesta es SI*

8.1 Fecha de primera exposición

<i>d</i>	<i>d</i>	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>	<i>a</i>

**Antecedentes Personales Patológicos**

9.- Ha presentado o presenta alguna de las siguientes enfermedades:

- 9.1. Hipertensión arterial
- 9.2. Diabetes Mellitus
- 9.3. Cardiopatía isquémica
- 9.4. Trombosis venosa profunda o arterial
- 9.5. Enfermedad vascular cerebral
- 9.6. Dislipidemia
- 9.7. Cáncer mamario
- 9.8. Hipotiroidismo
- 9.9. Insuficiencia suprarrenal primaria
- 9.10. Hepatopatía crónica 
  - 9.10.1 Hepatitis autoinmune
- 9.11. Síndrome Sjögren
- 9.12. Síndrome antifosfolípidos

10.- Otros problemas médicos (especificar)

10.1.

10.2.

11.- SLICC/ ACR SLE DAMAGE INDEX

**Somatometría**

12.- Último Peso (en kg)

 .  kg

13.- Estatura (en metros)

 .  m

**Datos de laboratorio**

14.- Última creatinina sérica

 .  mg/dL

15.- Última depuración de creatinina

 .  mL/min

En caso de pacientes < 55 años 1) con amenorrea > 12 meses o 2) histerectomía o 3) recibiendo Terapia Hormonal Sistémica:

16.- FSH

 mUI/mL

Investigador \_\_\_\_\_

## Edad de presentación de la menopausia en pacientes con LEG INSTRUCTIVO EXPEDIENTE

Proyecto No. 1557

### Instrucciones generales para llenar INFORMACION DEL EXPEDIENTE:

1. La información del expediente será obtenida por un investigador capacitado (pasante del servicio social o estudiante de medicina)
2. En el formato todas las casillas blancas deberán ser llenadas por el investigador.
3. En el caso de existir un código numérico, se asignará el número que corresponda a la información indicada en el expediente
4. Se utilizará el código **D** para los datos no disponibles en el expediente y **N** cuando no aplica .
5. Cuando proceda: **SI=1 NO=0**
6. Fecha: primeras 2 casillas para día, siguientes 2 casillas para mes y últimas 4 casillas para año.
7. Usar letra tipo molde y números arábigos claros y legibles (Ej. 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ).

### Instrucciones para llenar formato INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE:

1. Responder con formato de fecha
2. Llenar 6 casillas con número de registro del INNCSMZ
3. Llenar todas las casillas según No. de paciente que corresponda al estudio iniciando con 0001.
4. Llenar con 1er letra de 1er nombre y 1er letra de cada apellido
5. Fecha de ingreso al instituto indicada en el expediente.
6. Fecha en la que se especifique que la paciente presentó 4 de los 11 criterios indicados en pregunta 7.
7. Las manifestaciones son las que haya presentado durante toda la evolución de la enfermedad
  - 1) Erupción malar: Eritema fijo, plano o elevado en eminencia malar, que puede estar presente en pliegues nasolabiales
  - 2) Erupción discoide: Eritema en parches con queratosis. Puede existir cicatriz atrófica en lesiones antiguas.
  - 3) Fotosensibilidad: Erupción que resulta después de exposición solar, referida por paciente o por médico
  - 4) Úlceras orales: Úlceras en boca o nasofaringe, indoloras, observadas por médico
  - 5) Artritis: Artritis no erosiva de 2 o más articulaciones, sinovitis y dolor articular.
  - 6) Serositis: Pleuritis (documentada por médico o por evidencia de derrame pleural) o pericarditis (documentada con ECG o evidencia de derrame pericardio)
  - 7) Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor de 0.5 grs por día o 3+ o cilindros celulares(granulares, tubulares, eritrocitos, o mixtos)
  - 8) Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa.
  - 9) Trastorno hematológico: Anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia, menor de 4000/mm<sup>3</sup> o linfopenia, menor a 1500/mm<sup>3</sup> o trombocitopenia, menor a 150 000/mm<sup>3</sup>.
  - 10) Trastorno inmunológico: Anti-DNA en título anormal, presencia de Anti-SM, Antifosfolípidos + basado en anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM en concentración sérica anormal, anticoagulante lúpico +
  - 11) Anticuerpos antinucleares positivos: título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia.
8. Antecedente de tratamiento de ciclofosfamida. Si la respuesta es 1, especificar:
  - 8.1 Fecha de primera exposición a tratamiento de ciclofosfamida
9. Respuesta es Sí, si diagnóstico consta en el expediente o en los siguientes casos:
  - 1) Hipertensión arterial: si paciente toma tratamiento con antihipertensivos o si tiene presión arterial  $\geq 140/ \geq 90$  mmHg en 2 ocasiones sentada. Si paciente tiene diagnóstico de diabetes mellitus  $\geq 130/ \geq 80$ .
  - 2) Diabetes Mellitus: si paciente recibe tratamiento con hipoglucemiantes o insulina, o existe reporte de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL en 2 determinaciones, o existe reporte de glucemia  $\geq 200$  mg/dL después de 2 horas de haber recibido una carga de glucosa de 75 g, o si existe reporte de glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dL acompañada de síntomas de diabetes. (En el caso de estar embarazada 2 o más de los siguientes valores:
    - 1) glucosa en ayunas  $\geq 95$  mg/dL, o en los siguientes casos posterior a la administración de 100 g de glucosa oral: 2) glucemia a 1 hora  $\geq 180$  mg/dL o 3) glucemia a 2 horas  $\geq 155$  mg/dL o 4) 3 horas  $\geq 140$  mg/dL).
  - 3) Cardiopatía isquémica: Si consta en el expediente que paciente ha presentado angina estable e inestable, IAM, se ha sometido a angioplastia o a cirugía de revascularización.
  - 4) Trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar o trombosis arterial en cualquier parte del cuerpo
  - 5) Enfermedad vascular cerebral: que conste en el expediente enfermedad vascular cerebral isquémica o hemorrágica o ataques isquémicos transitorios.
  - 6) Dislipidemia: triglicéridos  $\geq 500$  mg/dL
  - 8) Hipotiroidismo si toma tratamiento de sustitución, TSH  $> 10$   $\mu$ U/ml.
  - 10) Hepatopatía crónica: hepatopatía durante más de 6 meses ya sea de origen viral, inducida por drogas o autoinmune
10. Si se encuentran problemas médicos de origen autoinmune no incluidos en los incisos de 9, especificarlos hasta un máximo de 2 problemas.
11. Especificar la puntuación total del SLICC, SLE DAMAGE INDEX.
12. Especificar último peso reportado en el expediente en kilogramos. Ej. 58.5 kgs.
13. Especificar estatura reportada en el expediente en metros. Ej. 1.65 mts
14. Especificar última creatinina sérica reportada en el expediente. Ej. 0.65 mg/dL
15. Especificar última depuración de creatinina reportada en el expediente.

Calcularla con última Cr sérica y cr urinaria de la misma fecha.  $[(Cr\text{ urinaria}/14.4)/Cr\text{ sérica}] \times 1000$ .

Si sólo se encuentra Cr sérica calcular depuración con siguiente fórmula:  
 $[(140-\text{edad en años}) \times \text{peso en kg} / Cr\text{ sérica} \times 72] \times 0.85$
16. Si se cumple con los criterios de ser menor de 55 años y presentar amenorrea mayor de 12 meses o tener antecedente de histerectomía o estar bajo terapia hormonal sistémica, llenar las casillas con valor de FSH una vez obtenido resultado de laboratorio.

**ANEXO 3.**

Centre No.: \_\_\_\_\_ Patient No.: \_\_\_\_\_

Date Completed (yy/mm/dd): \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**SLICC/ACR SLE DAMAGE INDEX**

*(Note: only complete at enrolment if diagnosis is > 6 months from date of assessment)*

**Date of Assessment:** (yy/mm/dd) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

<p>Damage occurring since <u>diagnosis</u> of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least <u>6 months</u> unless otherwise stated. Repeat episodes mean at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.</p>	
ITEM	SCORE (circle)
<p><b>OCULAR</b> (Either eye, by clinical assessment)</p> <p>Any cataract ever</p> <p>Retinal change OR optic atrophy</p>	<p>0 1</p> <p>0 1</p>
<p><b>NEUROPSYCHIATRIC</b></p> <p>Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level)</p> <p>OR Major psychosis</p> <p>Seizures requiring therapy for 6 months</p> <p>Cerebral vascular accident ever (Score 2 if &gt;1) OR resection not for malignancy</p> <p>Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)</p> <p>Transverse myelitis</p>	<p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>0 1 2</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p>
<p><b>RENAL</b></p> <p>Estimated or measured GFR &lt;50%</p> <p>Proteinuria 24 h, ≥ 3.5 g</p> <p>OR</p> <p>End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)</p>	<p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>3</p>
<p><b>PULMONARY</b></p> <p>Pulmonary hypertension (right ventricular prominence or loud P2)</p> <p>Pulmonary fibrosis (physical and X-ray)</p> <p>Shrinking lung (X-ray)</p> <p>Pleural fibrosis (X-ray)</p> <p>Pulmonary infarction (X-ray) OR resection not for malignancy</p>	<p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p>
<p><b>CARDIOVASCULAR</b></p> <p>Angina OR coronary artery bypass</p> <p>Myocardial infarction ever (Score 2 if &gt;1)</p> <p>Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)</p> <p>Valvular disease (diastolic murmur or a systolic murmur &gt; 3/6)</p> <p>Pericarditis x 6 months or pericardiectomy</p>	<p>0 1</p> <p>0 1 2</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p> <p>0 1</p>

**SLICC SLE DAMAGE INDEX - Page 2**

<b>PERIPHERAL VASCULAR</b>			
Claudication x 6 months	0	1	
Minor tissue loss (pulp space)	0	1	
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb, resection) (Score 2 if >1)	0	1	2
Venous thrombosis with swelling, ulceration, OR venous stasis	0	1	
<b>GASTROINTESTINAL</b>			
Infarction or resection of bowel (below duodenum), spleen, liver, or gall bladder ever (Score 2 if >1)	0	1	2
Mesenteric insufficiency	0	1	
Chronic peritonitis	0	1	
Stricture OR upper gastrointestinal tract surgery ever	0	1	
Pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement or with pseudocyst	0	1	
<b>MUSCULOSKELETAL</b>			
Atrophy or weakness	0	1	
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	0	1	
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	0	1	
Avascular necrosis (Score 2 if >1)	0	1	2
Osteomyelitis	0	1	
Ruptured tendons	0	1	
<b>SKIN</b>			
Alopecia	0	1	
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	0	1	
Skin ulceration (excluding thrombosis) for more than 6 months	0	1	
<b>PREMATURE GONADAL FAILURE</b>	0	1	
<b>DIABETES</b> (regardless of treatment)	0	1	
<b>MALIGNANCY</b> (Exclude dysplasia)	0	1	2
<b>TOTAL SCORE</b>			

#### ANEXO 4.

### **EDAD DE PRESENTACIÓN DE LA MENOPAUSIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

#### ESTIMADA PACIENTE:

La menopausia se acompaña de diversos síntomas como bochornos, sudoraciones nocturnas, resequedad vaginal, incontinencia o urgencia urinaria y además con un aumento en la frecuencia de enfermedades como osteoporosis, infarto cardíaco, enfermedad cerebrovascular y algunos tipos de cáncer. Por lo anterior es importante conocer la edad de presentación de la menopausia para estar preparados y enfrentar las consecuencias que esta conlleva.

Las pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG), pueden presentar la menopausia a una edad más temprana que la población general debido a ciertos medicamentos que son indispensables para el tratamiento de la enfermedad y probablemente debido al mismo LEG. No hay ningún estudio que indique la edad de presentación, los síntomas de la menopausia, ni la frecuencia de menopausia prematura (antes de los 40 años) en las pacientes con LEG.

Considerando la importancia de este fenómeno, se llevará a cabo un estudio cuyo objetivo será determinar la edad de presentación y los síntomas de la menopausia en todas las pacientes con lupus eritematoso generalizado del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.

El estudio consistirá en la aplicación de un cuestionario por medio de una entrevista directa que consiste en una serie de preguntas. La entrevista se realizará posterior a su consulta en Reumatología o vía telefónica en una sola ocasión.

Se realizará una toma de muestra de sangre de 6 ml (equivalente a media cucharada sopera) para determinar la concentración circulante de hormonas si usted es menor de 55 años y no ha menstruado en 12 meses, le han practicado histerectomía o está bajo tratamiento hormonal sistémico. La muestra de sangre es importante en ciertos casos para definir si existe o no menopausia. El examen de laboratorio será gratuito.

Se revisará también el expediente para obtener información sobre la evolución de su enfermedad.

Toda la información obtenida tanto de la entrevista, como de laboratorio y del expediente será mantenida de manera confidencial.

Cualquier duda que surja, en cualquier momento, sobre este estudio la podrá aclarar personalmente con los médicos responsables: Dr. Jorge Sánchez Guerrero, Dra. Juanita Romero o Dra. Deshiré Alpízar Rodríguez del Departamento de Reumatología, en el teléfono 54870900 Ext. 2600, 2601.

Para confirmar su aceptación de participar en el estudio de investigación propuesto, es necesario que firme la carta anexa a la presente.

### **EDAD DE PRESENTACIÓN DE LA MENOPAUSIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

He sido informada por el médico abajo firmante sobre el tipo, finalidad y curso del estudio diseñado para conocer los síntomas y la edad de presentación de la menopausia en mujeres con Lupus Eritematoso Generalizado. Se me ha explicado que se aplicará un cuestionario por medio de una entrevista directa y que si es necesario se requerirá una muestra de sangre para realizar un estudio de laboratorio para determinar la concentración circulante de hormonas.

Acepto participar en forma voluntaria y proporcionar los datos que se soliciten. Si cumplo los criterios para la toma de una muestra de sangre que ya se me explicaron, acepto que esta se realice. El análisis de laboratorio se me proporcionará gratuitamente.

Estoy de acuerdo en que mis datos sean examinados por los investigadores del departamento de Inmunología y Reumatología quienes mantendrán la información obtenida de la entrevista, del laboratorio y del expediente en forma confidencial.

Bajo las condiciones arriba mencionadas accedo a mi participación.

Nombre y firma de la paciente \_\_\_\_\_

Nombre y firma de investigador \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo \_\_\_\_\_

Nombre y firma de testigo \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_  
          Día          Mes          Año

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. 1996. Summary of Research on Menopause in the 1990's. Tech. Rep. Ser. No. 866, Geneva, Switzerland: WHO.
2. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *J Clin Endocrin Metab.*
3. Sherman, S. Defining the menopausal transition. *Am J Med.* 2005; 118:3-7.
4. Wallace R, Sherman M, Bean A, Treloar E, Schlabaugh L. Probability of menopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135: 1021-1024.
5. Malacara JM, Canto de Cetina T, Bassol S, González N, Cacique L, Vera-Ramírez ML, Nava LE. Symptoms at pre- and postmenopause in rural and urban women from three Status of Mexico. *Maturitas.* 2002; 43: 11-19.
6. Blumel J, Chedraui P, Calle A, Bocanero R, Depiano E, Figueroa-Casas P, González C, Martino M, Royer M, Zuñiga C, Dulong A, Espinoza MT, Futchner C, Mostajo D, Soto E, Marco A, Aravena H, Busquets M, Campodonico I, Germain A, Alba A, Baron G, Gómez G, Monterrosa A, Onatra W, Broutin G, Manzano B, Gabriela A, Hidalgo L, León P, Orbea M, Sánchez H, Vallejo S, Vallecillo G, Hernández-Bueno J, Motta E, Andrade R, Tserotas K, González C, Benitez Z, Calle E, Danckers L, Del Castillo A, Izaguirre H, Ojeda E, Rojas, Bencosme A, Lima S: Age at menopause in Latin America. *Menopause.* 2006; 13: 706-712.
7. Mondul A, Rodríguez C, Jacobs E, Calle E. Age at Natural Menopause and Cause-specific Mortality. *Am J Epidemiol* 2005;162:1089–1097.
8. Gold E, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale G, Harlow S, Skurnick J. Factors Associated with Age at Natural Menopause in Multiethnic Sample of Midlife Women. *Am J of Epidemiol.* 2001; 153: 865-74.
9. Murabito J, Yang Q, Fox C, Wilson P, Cupples A. Heritability of Age at Natural Menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3427–3430.
10. Luborsky J, Meyer P, Sowers M, Gold E, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human Reproduction.* 2003; 18: 199-206.
11. Rebar R. Mechanisms of Premature Menopause. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2005;34: 923-933.
12. Dorman J, Holey T, Lewis B, Keller, H. Menopause in Type 1 Diabetic Women. *Diabetes.* 2001; 50: 1857-1862.
13. Wluka A, Cicuttini F, Spector T. Menopause, estrogens and arthritis. *Maturitas.* 2000; 35:183-199.
14. Soto ME, Vallejo M, Guillen F, Simon JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22:713-21.

15. Sánchez- Guerrero J, Villegas A, Mendoza A, Romero J, Moreno G, Cravioto C. Disease Activity during the Premenopausal and Postmenopausal Periods in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med.* 2001; 11: 464-468.
16. Alarcon-Segovia D, Drenkard C, Villa AR. Survival of Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2000; 39:238-44.
17. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 25:2152-8.
18. Ippolito A, Petri M. An update on mortality in Systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26 Suppl: S72-9.
19. Le Barbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115-22.
20. McDermott EM, Powell RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996;55:224-9.
21. Mok C, Woon Sing Wong R, Sing Lau C. Ovarian Failure and Flares of systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 1999; 42: 1274-1280.
22. Urowitz MB, Ibanez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2192-8.
23. Cravioto MC, Romero-Díaz J, Mendoza-Fuentes A, Mestanza-Peralta M, Sánchez-Guerrero J. Menopause in systemic lupus erythematosus (SLE). Age at presentation and clinical characteristics. *Menopause.* 1998;5: 67.
24. Alpízar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Cravioto MC, Sánchez-Guerrero J. Estimating age at menopause in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;56 Suppl:S
25. Romero-Díaz J, Alpízar-Rodríguez D, Cravioto MC, Sánchez-Guerrero J. Prevalence of premature menopause in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008.
26. Fernández M, Calvo-Alen J, Alarcon GS, Roseman J, Bastian H, Fessler B, McGwin G, Vilá LM, Sánchez M, Reveille JD. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort (LUMINA) XXI. Disease Activity, Damage Accrual, and Vascular Events in Pre- and Postmenopausal Women. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6): 1655–64.
27. Moncayo-Naveda H, Moncayo R, Benz R, Wolf A, Lauritzen CH. Organ-specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1227-9.

28. Landgren B, Collins A, Csemiczky G, Burger H, Baksheev L, Robertson D. Menopause Transition: Annual Changes in Serum Hormonal Patterns over the Menstrual Cycle in Women during a Nine-Year Period Prior to Menopause. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89: 2763–2769.
29. Longcope C, Franz C, Morello C, et al. Steroid and gonadotropin levels in women during the perimenopausal years. *Maturitas*. 1986; 8: 189-196.
30. Bastian L, Smith C, Nanda K. Is This Woman Perimenopausal?. *JAMA*. 2003; 289: 895-902.
31. Burger H, Dudley E, Hopper J, Groome N, Guthrie J, Green A, Dennerstein L. Prospectively Measured Levels of Serum Follicle-Stimulating Hormone, Estradiol, and the Dimeric Inhibins during the Menopausal Transition in a Population-Based Cohort of Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999; 84 : 4025- 4030.
32. Reed S, Newton K, LaCroix A. Indications for hormone therapy: the post-Women's Heal Initiative era. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2004; 33: 691-715.
33. Avis N, Brockwell S, Colvin A: A universal menopausal syndrome? *Am J Med*. 2005; 118: 37S-46S.
34. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone L, Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000 Sep 1;152(5):463-73.
35. Cravioto MC, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, Lara- ReyesP, Seuc A, Sánchez-Guerrero J. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis care & Research* 2011; 63(12): 1654-1663.
36. Alpízar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Cravioto MC, Sánchez-Guerrero J. Prevalence of menopausal symptoms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;56 Suppl:S
37. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64(1):2-8.
38. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
39. Buyon J, Petri M, Kim M, Kalunian K, Grossman J, Hanh B, Merrill J, Samaritano L, Lockshin M, Alarcón G, Manzi S, Belmont M, Askanase A, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune J, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Hearth M, Tan, M. The effect of Combined Estrogen and Progesterone Hormone Replacement Therapy on Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 953-962.

40. Sievert L, Hautaniemi S . Age at menopause in Puebla, Mexico. *Human Biology*. 2003;75: 205-226
41. Boumpas D, Austin H, Vaughan E, Yarboro C, Klippel J, Balow J. Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy. *Maturitas*. 1993; 119:366-369.
42. Manzi S, Meilahn E, Raire J, Conte C, Medsger T, Jansen-McWilliams L, D'Agostino R, Kuller L. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 408-15.
43. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673-678.
44. Santoro N. The menopausal transition. *Am J Med*. 2005; 118:8-13 .
45. Matthews K, Bromberger J. Does the menopausal transition affect health related quality of life?. *Am J Med*. 2005; 118: 25S- 36S.
46. Sherman S, Miller H, Nerurkar L, Schiff I. Research opportunities for reducing the burden of menopause-related symptoms. *Am J Med*. 2005; 118: 166-171 .
47. Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005; 44: 1492-150Ranta F, Avram D, Berchtold S, Düfer M, Drews G, Lang F, Ullrich S. Dexamethasone Induces Cell Death in Insulin Secreting Cells, an Effect Reversed by Exendin-4. *Diabetes*. 2006; 55:1380-1390.
48. Chung C, Avalos I, Oeseer A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Stein M. High frequency of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: Asociation with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2006; antes de impresión.
49. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffler E, Schmalzing M, Fehm T, Kitter I. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus*. 2011;20(11):1193-7.