



11204
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Nº 1
25

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

INSTITUTO
FACULTAD DE MEDICINA
MAR. 14 1994
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO MDMR

~~EFEECTO DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA SOBRE~~
EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

**BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION
HUMANA**

P R E S E N T A:

DRA. ILEANA PATRICIA CANTO CETINA

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994

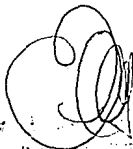


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.

9-III-94

mc. Cravito J.

***EFEECTO DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA SOBRE EL LUPUS
ERITEMATOSO GENERALIZADO***

Alumna: Dra. Neana Patricia Canto Cetina

Asesor: Dr. Josué Garza Flores

A MIS PADRES:

NELSON CANTO

MARIA CETINA

A MI TIA Y SOBRINOS

**A MIS HERMANOS
Y AMIGOS**

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

El estudio de Investigación que constituye la base de éste trabajo de Tesis fue realizado en forma colaborativa en los Departamentos de Biología de la Reproducción y de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Agradezco a los Doctores Rafaela Schiavon, Susana Bassol, Josué Garza-Flores, Erasmo Martínez, Jorge Alcocer y Gregorio Pérez-Palacios, investigadores que condujeron el trabajo experimental, su gentileza por haberme autorizado a utilizar los datos del estudio para mi trabajo de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

Quiero hacer patente mi agradecimiento al Dr. Juan Pablo Méndez por su apoyo durante esta etapa de mi carrera profesional, al brindarme sus conocimientos, su confianza y apoyo.

Finalmente quiero también expresar mi gratitud al Comité de Revisión de Tesis y a todo el personal médico y paramédico que labora en el Departamento de Biología de la Reproducción, por el apoyo que me han brindado y muy especial a la QFB Bertha Chávez y al Biólogo Felipe Vilchis.

INDICE

	<i>Págs.</i>
INTRODUCCION	1-14
JUSTIFICACION	15
OBJETIVOS E HIPOTESIS	16
MATERIAL Y METODOS	17-25
ANALISIS ESTADISTICO	26
RESULTADOS	27-43
DISCUSION	44-46
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFIA	48-52

INTRODUCCION

GENERALIDADES

El sistema inmune humano puede ser dividido en sistema inmune no específico (también conocido como sistema inmune innato) y en sistema inmune específico (sistema inmune adquirido).

El sistema inmune no específico abarca todas las reacciones que no son dependientes de antígeno (Ag), mientras que el sistema inmune específico involucra las reacciones Ag. dependientes mediadas por células T y células B. El sistema inmune específico se encuentra formado por dos respuestas inmunológicas distintas pero interrelacionadas: la reacción humoral; que es mediada por linfocitos derivados de la médula ósea que sintetizan anticuerpos (Ac) y la mediada por células, que son las células derivadas del timo.

El primer tipo de respuesta específica es la inmunidad humoral, y se ha demostrado que esta respuesta es activada por la exposición a sustancias extrañas (Ag), dando lugar a la síntesis de proteínas circulantes: Ac. o inmunoglobulinas (Ig). La formación del complejo Ag.-Ac. es el activador de una serie de eventos (que incluyen, fagocitosis por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos y por la activación del sistema de complemento) que conduce hacia la eliminación del Ag. del sistema. La reacción de unión del Ac. puede ser dirigida tanto hacia el Ag. molecular como celular y es especialmente efectivo para combatir infecciones bacterianas. Considerando los mecanismos estimulatorios, todos los Ac. se caracterizan por: 1) ser producidos por

una clase de linfocitos, los llamados linfocitos B (células B), 2) circulan tanto en sangre como en linfa y, 3) las Ig. se encuentran formadas por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas (formando dos sitios de unión con el Ag.).

El segundo tipo de respuesta del Sistema inmune específico es la inmunidad mediada por células. Esta respuesta es definida comúnmente como aquella en donde, el tejido linfoide la desarrolla como defensa específica hacia el Ag. El proceso depende de un tipo específico de linfocitos llamados células T, que son capaces de reconocer y unirse al Ag.; lo que conduce a su eliminación del organismo.

Las células T reaccionan principalmente, aunque no exclusivamente, con Ags. asociados con la superficie de las células patológicas (células infectadas por virus, células tumorales, etc). La unión de los linfocitos T con el Ag. estimula la respuesta mediada por células responsable del rechazo de injertos (en la enfermedad de injerto vs huésped) y de la reacción de hipersensibilidad cutánea tardía.

Aunque la reacción humoral y la mediada por células funcionan separadamente y requieren tipos específicos de linfocitos, éstas son dependientes uno sobre otro, debido a que ciertas subclases de células T (células T auxiliares [Th] y células T supresoras [Ts]), modulan la producción de Ac. por parte de las células B (1-3).

En general la respuesta inmune sigue una secuencia común: 1) procesamiento y presentación del Ag., 2) reconocimiento de las células T específicas al Ag. y su subsecuente activación y finalmente, 3) interacción celular y diferenciación de las células efectoras apropiadas (células B para la inmunidad humoral y células T para la celular) (4-6).

RESPUESTA INMUNE Y DIMORFISMO SEXUAL

Se ha demostrado en humanos como en modelos animales que la respuesta inmune en hembras como en mujeres es mayor que la observada en machos como en hombres. Este dimorfismo sexual se hace evidente hasta la pubertad. Con base en lo anterior se piensa que esta diferencia en la respuesta inmune entre los sexos es mediada por la acción de las hormonas esteroides sexuales (1,7).

Estudios en animales sugieren que la disminución en la producción de las hormonas esteroides sexuales secundaria a gonadectomía puede estimular la respuesta inmune mediada por células, así como también alterar la estructura de los tejidos inmunocompetentes. Por el contrario, las concentraciones aumentadas de dichas hormonas deprimen la respuesta inmune celular (1,8,9).

Regulación Hormonal sobre la Respuesta Inmune

Los estrógenos actúan como agentes inmunosupresores disminuyendo la respuesta inmune celular como se puede observar por la inhibición o supresión de la reacción de hipersensibilidad cutánea tardía y del rechazo de injertos. Asimismo, pueden actuar como inmunoestimuladores aumentando la síntesis de Acs. por el sistema inmune humoral (1,10-12).

Los andrógenos al igual que los estrógenos modifican la respuesta inmune. De hecho parece ser que los andrógenos y los estrógenos tienen efectos opuestos sobre dicha respuesta como se ha observado en el lupus murino, en donde los andrógenos ejercen un efecto benéfico especialmente en la producción de anticuerpos y en la formación de depósitos de complejos inmunes a nivel renal. Por el contrario, los estrógenos ejercen efectos deletéreos en el curso de la enfermedad (1,13-17).

Otro esteroide sexual implicado en la respuesta inmune es la progesterona. Su mecanismo de acción inmunomodulador es similar a la de los estrógenos. La actividad inmunosupresora de la progesterona evita el rechazo del feto durante el embarazo (1, 10).

Los glucocorticoides son potentes agentes inmunosupresores. El cortisol plasmático tanto en concentraciones fisiológicas como farmacológicas deprime la respuesta inmune humoral como la mediada por células. Los glucocorticoides inhiben la actividad de los linfocitos T asesinos (Tk), la producción de anticuerpos por los linfocitos B y la interacción de los linfocitos Th con los linfocitos B (10).

De las enfermedades autoinmunes, el Lupus Eritematoso Generalizado es una de las patologías más representativas dada la afección multisistémica y el daño irreversible tisular que causa es importante estudiar esta enfermedad.

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

GENERALIDADES

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede involucrar diversos órganos, de causa (s) desconocida (s) y de curso variable (18-20). El término lupus se deriva del latín "lupus" que significa lobo (19,20).

No se ha establecido la etiología del LEG; la evidencia (13,17,18,21) apoya predisposición multifactorial con participación genética, inmunológica, ambiental y hormonal; factores que al conjugarse, expresan la enfermedad en sus aspectos clínicos y biológicos .

Las enfermedades autoinmunes en general, y el LEG en particular, son más comunes en mujeres que en hombres por lo que probablemente éstas son mediadas en parte por

las hormonas esteroideas sexuales (13-17,22-27). Esto es apoyado por estudios experimentales realizados en ratones híbridos blancos y negros de Nueva Zelanda (13-17,21,23,24,28).

El predominio de LEG en mujeres en edad reproductiva en relación con los hombres ocurre en proporción de 9:1 (16,22,23,25,29). En niños y en mujeres posmenopáusicas, en donde el efecto de las hormonas sexuales es mínimo, la relación de LEG entre mujeres y hombres disminuye (1:1-4:1:1) (17,23,29). Las exacerbaciones frecuentes de la enfermedad durante el embarazo (14,15,26,30-32), o seguida del tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados con estrógenos y progestágenos (14,15,33-35), indican el efecto desfavorable que ejercen los estrógenos endógenos y exógenos sobre el LEG. Otros datos que apoyan el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de dicha entidad patológica es la asociación del LEG con el Síndrome de Klinefelter (síndrome caracterizado por cariotipo 47, XXY) (15-17,21,22,27).

Diversos estudios han demostrado que los hombres con síndrome de Klinefelter con LEG presentan disminución en las concentraciones plasmáticas de andrógenos, aumento en el metabolismo de testosterona y en la oxidación de esta hormona en el carbono 17 (14,16,36) así como alteraciones en el metabolismo de los estrógenos caracterizadas por formación aumentada de los metabolitos 16 α -hidroxilados (en especial de la 16 α -hidroxiestrone) que poseen actividad estrogénica lo que lleva a la disminución de los linfocitos Ts con aumento de las concentraciones de anticuerpos antinucleares (ANA) estimulando de ésta forma al sistema inmune humoral (10,15-17,25,27,37,38).

PATOGENIA

La producción de Acs. y de complejos inmunes y la incapacidad del organismo para suprimirlos lleva al daño tisular y por lo tanto a la disfunción de los órganos afectados. La formación de complejos macromoleculares solubles por la interacción en la circulación de los Ags. con los Acs. producen respuestas inflamatorias agudas o crónicas. Las propiedades físicas de estos complejos como son el tamaño y la solubilidad, la concentración y capacidad para activar al sistema de complemento así como la duración de su presencia en la circulación son determinantes significativas para el daño tisular ya que los complejos se encuentran localizados en los tejidos por razones anatómicas y fisiológicas y no por ninguna especificidad inmunológica (39,40). La formación de estos complejos inmunes disminuye la actividad del sistema de complemento y en especial de los factores que forman parte de la vía clásica de este sistema (18,39,40).

La linfopenia es común en pacientes con LEG y ésta es secundaria a la disminución de los linfocitos T en sangre periférica, en especial de los linfocitos Ts, así como de la actividad de las células Tk. Se ha observado que los linfocitos B se encuentran en número relativamente normal; sin embargo, su actividad se encuentra aumentada lo que lleva a un incremento en la producción de inmunoglobulinas. La presencia de hipocomplementemia, linfopenia e hipergammaglobulinemia se encuentran relacionadas con el grado de actividad de la enfermedad (40-42).

Anticuerpos y Antígenos en suero.

Se ha encontrado en los pacientes con LEG gran variedad de anticuerpos contra los constituyentes celulares. Los anticuerpos contra nucleohistonas (complejos de

proteínas formados entre el ADN y la histona) fueron los primeros autoanticuerpos descubiertos en pacientes con esta entidad patológica y se demostró que son los responsables de la reacción de células LE (29). Asimismo, se ha informado en pacientes con esta enfermedad la presencia de diversos autoanticuerpos que son llamados en forma colectiva anticuerpos contra antígenos nucleares (ANA); éstos pueden ser autoanticuerpos contra diferentes componentes nucleares como: ácido desoxiribonucleico (ADN) de doble cadena o nativo (dsADN) de simple cadena o desnaturalizado (ssADN) deoxiribonucleoproteínas, ácido ribonucleico (ARN), el llamado Ag. Sm (ribonucleoproteína que se encuentra en el núcleo) otros constituyentes nucleares. También se ha descrito Ac. contra Ag.: citoplasmático, factores de coagulación (lupus anticoagulante), células circulantes (plaquetas, eritrocitos, neutrófilos, linfocitos T y linfocitos B), cardiolipinas (que producen pruebas serológicas falsas positivas para sífilis), microsomas, mitocondrias, etc (39,43,44).

Los Ac. contra ADN son virtualmente diagnóstico de LEG siendo los más específicos aquellos dirigidos contra dsADN. Estos disminuyen con la actividad de la enfermedad y desaparecen frecuentemente con el tratamiento inmunosupresor lo que nos habla de la especificidad del diagnóstico y de la relación cercana a la actividad de la enfermedad (45-48).

Una prueba positiva para ANA en asociación con las características clínicas de LEG apoya el diagnóstico. Cerca del 95% de los pacientes con LEG activo no tratado presentan prueba positiva para ANA. Los títulos positivos para esta prueba varían, pero por lo menos el 50% de estos son mayores de 1:100. La prueba indirecta de inmunofluorescencia es considerada ampliamente como el tamizaje más confiable para

la detección de ANA (49).

CUADRO CLINICO, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas iniciales del LEG pueden ser únicas o múltiples y la mayor parte de los pacientes presentan manifestaciones articulares o cutáneas (Cuadro 1). En el cuadro 2 y 3 se enlistan las alteraciones de laboratorio que presentan las pacientes con LEG (38). El diagnóstico de LEG se hace de acuerdo a los criterios propuestos por el Colegio Americana de Reumatología (CAR) (38,50).

Parte del tratamiento esta encaminado a evitar las exacerbaciones o agudizaciones de la enfermedad. Las medidas generales a considerar son el de evitar la exposición a los rayos ultravioletas, ingestión de medicamentos que puedan producir LEG como la hidralazina, isoniacida, alfa-metildopa, etc (51). La enfermedad activa debe tratarse en forma enérgica para evitar lesiones tisulares permanentes. Los medicamentos utilizados en el LEG, incluyen antiinflamatorios no esteroideos (como los salicilatos, indometacina, entre otros) (38), antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) (52) y antiinflamatorios esteroideos e inmunosupresores. El empleo de corticoesteroides está indicado en la mayoría de los pacientes con lupus. Estos son esteroides de 21 carbonos con numerosos efectos fisiológicos y metabólicos y su actividad depende de la presencia del grupo hidroxilo en el carbono 11 de la molécula del esteroide. Los glucocorticoides se clasifican de acuerdo a la duración de su acción, potencia relativa de glucocorticoide y a su potencia relativa de mineralocorticoide. De acuerdo a la duración de su acción, es decir a la duración de suprimir a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), estos esteroides pueden ser de acción corta (hidrocortisona), intermedia (prednisona) y larga (dexametasona). La potencia relativa

depende de la afinidad de estos esteroides por el receptor intracelular de glucocorticoides. Los efectos de los glucocorticoides sobre la respuesta inflamatoria e inmunológica son complejos, pudiendo éstos actuar tanto sobre el sistema inmune humoral como por el mediado por células. Las dosis deben individualizarse de acuerdo a la actividad de la enfermedad y a los efectos secundarios del tratamiento. Estos efectos incluyen el síndrome de Cushing, hipertensión arterial, acné, hirsutismo y osteoporosis (38,53). Otra alternativa en el tratamiento del LEG son los agentes citotóxicos; éstos se clasifican en: 1) agentes alquilantes, los cuales reaccionan químicamente con macromoléculas biológicamente vitales como el ADN, cediendo grupos alquilo a la molécula. Entre dichos agentes se encuentran la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida (CFM) y clorambucil, 2) análogos de purinas (la 6-mercaptopurina, tioguanina y azatropina) cuyo mecanismo de acción es su introducción al ADN celular, con la subsecuente inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, alteraciones en la síntesis y función del ADN y ARN, así como alteraciones en la síntesis y metabolismo de los nucleótidos de purina y, 3) antagonistas de ácido fólico, que se unen con gran afinidad a la dihidrofolato reductasa impidiendo la formación de folato que a su vez impide la síntesis de ADN y ARN; el metotrexate forma parte de éste grupo. Los inmunosupresores están indicados cuando la agudización de la enfermedad pone en peligro la vida del paciente o existan lesiones que puedan crear invalidez, así como la falta de respuesta a la terapéutica con glucocorticoides o efectos intolerables de ésta sin la presencia de algún tipo de infección activa o de contraindicaciones hematológicas. Entre los efectos colaterales de los inmunosupresores se encuentran la supresión de la función de la médula ósea,

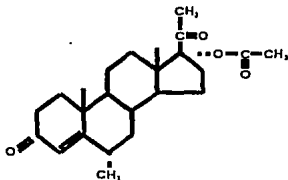
insuficiencia ovárica prematura, hepatotoxicidad (AZA), toxicidad vesical (CFM) y otras reacciones secundarias. La azatropina (AZA) es la menos tóxica y la CFM es la más efectiva pero la más tóxica (38,54).

Dado los efectos colaterales del uso crónico de glucocorticoides e inmunosupresores, es importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para el LEG. El acetato de medroxiprogesterona que posee actividad glucocorticoide, pudiera ser de utilidad como coadyuvante en el tratamiento al actuar como sinergista con la prednisona.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) (17 α -acetoxi-6 α -metil-4-pregnen-3,20-diona) (figura 1) es un progestágeno sintético derivado de la 17-hidroxiprogesterona (55-58). El DMPA tiene actividad es de tipo progestacional, androgénica, sinandrogénica y glucocorticoide (56,59,60). Este progestágeno sintético no es aromatizado, por lo que carece de actividad estrogénica (59).

Figura 1



ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

El DMPA ha sido empleado desde los años 50 en el tratamiento de diversas afecciones tales como: endometriosis, carcinoma endometrial, cáncer de mama, pubertad precoz, amenaza de aborto entre otros (61-62). En algunos estudios (61,62,63) realizados en el perro sabueso, el cual tiene predisposición genética para el desarrollo de tumores de mama, se evidenciaba la relación entre el DMPA y la ocurrencia de éste cáncer en dicha especie. En un estudio multicéntrico coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre neoplasia y anticoncepción hormonal se confirmó que el DMPA no aumenta el riesgo de ciertas neoplasias (64); motivo por el cual fue aprobado el DMPA como anticonceptivo en 1992 por la Oficina Reguladora de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (63).

Estudios clínicos demuestran que la aplicación intramuscular de DMPA a razón de 150 mg. cada 3 meses es la dosis adecuada como método anticonceptivo, la tasa de embarazo observada con ésta dosis es de 1 a 1.2 por 100 años mujer (55,57,58,61,62). Una vez suspendido su uso el 50% de las usuarias presentan ciclos regulares en 6 meses y el 75% en un año (57) con retorno a la ovulación en promedio de 5.5 meses (65). Se ha observado que el DMPA altera el ciclo menstrual normal siendo las alteraciones más comunes amenorrea y sangrado irregular, estas últimas consistiendo en episodios de sangrado prolongado, manchado frecuente o sangrado leve (55,57,62,66,67).

La administración de DMPA no modifica los factores de la coagulación sanguínea o de la fibrinólisis (62,66), el metabolismo de carbohidratos, (55,62,66,) o de lípidos

y lipoproteínas (55,62,68).

FARMACOLOGIA

La actividad progestacional del DMPA es de 6 a 10 veces mayor que la observada para la 17-hidroxiprogesterona debido a la presencia de un grupo metilo en el carbono 6. La presentación inyectable del DMPA consiste en microcristales de acetato de medroxiprogesterona en suspensión acuosa y su aplicación intramuscular da como resultado liberación prolongada desde su sitio de depósito. Sin embargo, se debe enfatizar que la duración de su efecto progestacional depende de las características de la formulación, en particular del tamaño de los microcristales

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que posterior a la aplicación intramuscular de 150 mg. de DMPA, existe liberación del progestágeno sintético a la corriente sanguínea de primer orden; es decir, cuando la liberación del fármaco desde su sitio de depósito al compartimiento central presenta un pico inicial de absorción seguido de una disminución en su velocidad hasta que la concentración de la droga en el plasma alcance el equilibrio con el de los tejidos (38,55,62).

El MPA es transportada en la circulación unida a la albúmina y no interactúa con las globulinas transportadoras de corticoesteroides (transcortina) y de hormonas sexuales (SHBG) (56,62).

En lo que se refiere a su biotransformación, el MPA difiere de la progesterona en que el grupo 6 α -metilo impide la reducción del anillo A y el grupo 17 α -acetoxi impide la reducción de la cetona en posición 20, por lo que disminuye su catabolismo y por lo tanto aumenta su actividad biológica.

Los principales medios de excreción del MPA son las heces y en el 40% el MPA se

excreta por la orina y en menos proporción por la bilis (58).

MECANISMO DE ACCION

La MPA ejerce su acción a nivel hipotalámico impidiendo la liberación cíclica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y por lo tanto inhibe la ovulación (56-59,62); sin embargo, no afecta la liberación tónica de la hormona luteinizante (LH) ni de la hormona folículo estimulante (FSH) por lo que estas hormonas se encuentran en concentraciones plasmáticas normales (57). Para que la MPA lleve a cabo dichas acciones es necesario que se una a su receptor, el cual puede ser tanto de progesterona como de andrógenos; una vez que se ha unido el complejo MPA-receptor se transloca al núcleo donde modula sus acciones (56,59,62,69). El MPA también interactúa con el receptor de glucocorticoides en el sistema neuroendócrino. En efecto, se han identificado algunos metabolitos conjugados del DMPA en la orina, que han sido hidroxilados en el carbono 21 y/o en el carbono 6. Es posible por lo tanto que alguno de los metabolitos (mono-o di-hidroxilados) de MPA formados a nivel de las células blanco sea el responsable de la expresión de la actividad glucocorticoide de este progestágeno sintético (56,58). Estudios realizados por Jones y cols (70) y Aedo y cols (71), demostraron que con una sola dosis de 150 mg. de MPA se suprime la concentración plasmática de cortisol sin modificar el ritmo circadiano del mismo. Posteriormente, Hellman y cols (72) estudiaron a 9 pacientes con diagnóstico de cáncer y uno con diabetes mellitus, a los cuales les administraron DMPA semanalmente, a dosis de 400, 700 o 1200 mg. durante 8 a 86 semanas. Se observó una disminución del 76% y del 75% de las concentraciones de cortisol matutino y vespertino respectivamente e incluso en 3 de los 10 pacientes estudiados, las

concentraciones plasmáticas de cortisol en 24 horas se encontraron suprimidas. Durante todo el estudio los valores de ACTH se mantuvieron en los límites bajos de los valores de referencia. A pesar de que se documentó hipocortisolismo en estos pacientes, ninguno de ellos presentó datos clínicos compatibles con insuficiencia supradrenal aún cuando las concentraciones plasmáticas de cortisol se mantuvieron en cero durante varias semanas, sugiriendo que ésto es debido al efecto similar al cortisol que posee el DMPA e incluso se ha utilizado al DMPA como tratamiento en hombres con insuficiencia adrenal por su efecto glucocorticoide.

JUSTIFICACION

El LEG es una enfermedad autoinmune con afección multisistémica. Dado su cronicidad y el daño tisular irreversible que causa, es necesario el uso de agentes terapéuticos como los glucocorticoides e inmunosupresores que poseen múltiples efectos colaterales. Por lo mismo, es necesario la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento del LEG que sean menos agresivas en su uso continuo. El DMPA es un progestágeno sintético utilizado como anticonceptivo y en el tratamiento de diversas patologías aunque no existen antecedentes en la literatura del uso del DMPA en el tratamiento del LEG debido a la actividad glucocorticoide que posee éste progestágeno se podría sugerir como un coadyuvante en el tratamiento de esta entidad patológica; actuando como sinergista con la prednisona, disminuyendo las dosis requeridas de este glucocorticoide.

Asimismo, dado la mayor incidencia de LEG en las mujeres en edad reproductiva y el efecto deletéreo que ejercen los estrógenos en ésta enfermedad, es importante la búsqueda de un método anticonceptivo eficaz y que a su vez no posea actividad estrogénica intrínseca. El DMPA reúne las características anteriores, por lo que podría proponerse como el método anticonceptivo de elección en estas pacientes.

OBJETIVOS PRIMARIOS

Valorar el efecto del Acetato de Medroxiprogesterona sobre la dosis de glucocorticoides utilizados como tratamiento en el Lupus Eritematoso Generalizado.

Valorar el efecto del Acetato de Medroxiprogesterona sobre la evolución clínica del Lupus Eritematoso Generalizado.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar el efecto del Acetato de Medroxiprogesterona, un progestágeno sintético de acción prolongada, como método anticonceptivo de elección en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

HIPOTESIS

El uso de Acetato de Medroxiprogesterona en mujeres con Lupus Eritematoso Generalizado mejora la evolución clínica del mismo y disminuye la dosis requerida de glucocorticoides e inmunosupresores.

El DMPA es el anticonceptivo de elección en las pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

ASPECTOS ETICOS

El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. El estudio se llevó a cabo con pacientes que asistieron al Departamento de Biología de la Reproducción (BR) y a la Consulta Externa del Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, quienes voluntariamente aceptaron participar en él, dando su consentimiento voluntario por escrito.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio comparativo, aleatorio, doble ciego, longitudinal y prolectivo.

SUJETOS

Se estudiaron 18 mujeres, de las cuales 9 formaron el grupo experimental y 9 el grupo control; con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1. Pacientes femeninas con diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado.*
- 2. Mayores de 18 años de edad.*
- 3. Sin alteraciones en las pruebas de función hepática.*
- 4. Sin neoplasia de mamas y del tracto genital.*

- 5. Sin alteraciones en la coagulación*
- 6. Sin antecedentes de haber recibido tratamiento con combinados hormonales de estrógenos y/o progestágenos por un período mínimo de 3 meses antes del estudio.*
- 7. Con tratamiento a base de glucocorticoides o inmunosupresores.*
- 8. Deseen participar en el estudio.*

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1. Embarazo*
- 2. Pacientes que presenten durante el tratamiento alteraciones en la función hepática o en la coagulación.*
- 3. Diabetes*
- 4. Sangrado vaginal de etiología desconocida.*
- 5. Papanicolau grado 3, 4 o 5*
- 6. No deseen ingresar al estudio*

Previo a la administración del medicamento o placebo, a cada una de las pacientes se les practicó por el evaluador clínico del Departamento de Biología de la Reproducción historia clínica completa con especial énfasis en sus antecedentes gineco-obstétricos y se consignó la evolución, estado clínico y tratamiento de su padecimiento de base al momento de su ingreso. Por otra parte las pacientes continuaron con su valoración periódica por el servicio de Reumatología en forma independiente

A cada una de las pacientes se les tomó muestra sanguínea de 20 ml. para la cuantificación de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH),

estradiol (E2) y prolactina (PRL) en fase folicular temprana del ciclo menstrual (del día 1 al 7 del ciclo). En aquellas mujeres quienes no presentaban ciclos menstruales regulares se les indujo el sangrado endometrial con la administración de acetato de clormadinona 2mg. durante 5 días, tomando el perfil hormonal anteriormente mencionado del día 1 al 7 de iniciado el sangrado. Por otra parte se cuantificó progesterona (P4) en la fase lútea (del día 21-23 del ciclo menstrual).

A todas las pacientes se les practicaron los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática (BH) y química sanguínea (QS), así como también anticuerpos antinucleares (ANA), captación de ADN, complemento 3 y 4 (C3y C4) y crioglobulinas

El tratamiento experimental o placebo fue asignado a las pacientes en forma aleatoria y no fue ciego para el evaluador clínico de Biología de la Reproducción, debido a los efectos secundarios provocados por el medicamento en estudio (DMPA) como son las irregularidades menstruales y por problemas éticos de no anticoncepción en aquellas pacientes que lo requerían y que se encontraban en el grupo placebo en las que fue necesario prescribir métodos anticonceptivos locales. Sin embargo, el tratamiento fue cegado para la paciente y para el médico reumatólogo.

El medicamento y el placebo fueron aplicados cada 6 semanas durante 22 meses a dosis de 150 mg. de DMPA por vía intramuscular o 1.5 ml. de agua bidestilada, según la asignación previamente establecida

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se consideró que con 9 casos y 9 controles independientes con un error tipo 1 (alfa) igual a 0.05 y asumiendo que el medicamento activo reducirá las dosis de prednisona

en los casos un 30% más que en el grupo control se tenía una potencia (1- β) del 75% para correctamente rechazar la hipótesis nula de igualdad de proporción de reducción en ambos grupos.

MÉTODOS DE LABORATORIO

El Radioinmunoanálisis (RIA) fue el método utilizado para la cuantificación de hormonas de naturaleza proteínica (LH y FSH) y esteroidea (E_2 y P_4). El principio fundamental de esta metodología radica en la inhibición competitiva de la unión de la hormona marcada al anticuerpo con una hormona no marcada contenida en el estándar o en la muestra desconocida. La hormona o antígeno marcado se utilizaron en cantidad constante al igual que el anticuerpo, además éste último se añadió en concentración limitada. De tal forma que entre mayor era la cantidad de hormona presente en el estándar o en la muestra biológica menor fue la cantidad de hormona radiactiva que se unió al anticuerpo.

El marcaje radiactivo de los antígenos se realizó principalmente con ^{125}I para hormonas proteínicas por medio de una reacción de óxido-reducción con cloramina T y metabisulfito de sodio. Para las hormonas de estructura esteroidea se realizó el marcaje en un reactor nuclear, en donde se le incorporó 3H al anillo básico de los esteroides.

Los métodos utilizados para separar la fracción unida de la libre fueron los siguientes: para las hormonas proteínicas se emplearon generalmente la separación con segundo anticuerpo, el cual fue antigammaglobulina anticonejo preparada en otra especie animal (borrego, cabra o burro) que permitió la precipitación de la fracción

unida. Para las hormonas esteroides, la separación se basó en la adsorción de la fracción libre a carbón activado recubierto con dextrán. En base al contenido de radioactividad de las fracciones unidas en la curva estándar se construyó una curva dosis-respuesta en la cual fueron leídas las muestras problema (73,74).

Radioinmunoanálisis:

Hormona Luteinizante y Hormona Folículo Estimulante

Los reactivos para la realización de los RIAs para las determinaciones de hormonas proteínicas (LH y FSH) fueron proporcionados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) Ginebra Suiza. Se emplearon estándares de referencia internacional de la OMS código 68/40 para la LH y 78/549 para FSH, cuyas concentraciones van de 3.15 a 50 UI/L para la LH y de 2.5 a 40 UI/L para la FSH. Como primer Ac. para cada gonadotropina se emplearon gamma globulinas antiLH y antiFSH a una dilución final de 1:1,750,000 y 1:2,800,000 respectivamente. Las hormonas marcadas con ¹²⁵I fueron yodadas por la OMS (Paul Scherrer Institute, Suiza) y se emplearon según sus propias indicaciones; la actividad específica para ambas gonadotropinas fue de 80 - 100 μ Ci/ μ g de proteína. Como segundo anticuerpo se utilizó antigama globulina de conejo, desarrollada en suero de burro, a una dilución de trabajo de 1:30. Todas las muestras fueron analizadas por duplicado. La sensibilidad para ambos RIAs fue de 0.9 UI/L. El coeficiente de variación para la dosis media de la curva dosis-respuesta intra-análisis fue de 8.3% para LH y de 6.6% para FSH. El coeficiente de variación a dosis medias de la curva dosis-respuesta inter-análisis fue de 11% para LH y de 8.3% para FSH.

Estradiol

Para la realización de los RIAs de esteroides (P_4 y E_2) se siguió la siguiente metodología: previa extracción de las muestras con éter fueron analizadas en duplicado, el antisuero fue desarrollado en conejo empleando como inmunógeno estradiol-3-carboximetiloxima acoplado a albúmina del suero del bovino que fueron proporcionados por la OMS. El anticuerpo específico policlonal se utilizó a una dilución final de 1:210,000. Las concentraciones de la curva estándar fueron desde 6.8 a 217.6 pg/tubo. La sensibilidad del RIA fue 2.4 pg/tubo. Los coeficientes de variación medios intra e inter-análisis fueron de 6.9% y 9.9% respectivamente.

Progesterona

Se obtuvieron el estándar y el antisuero específico de la OMS desarrollados en conejo, usando como inmunógeno progesterona-3-carboximetiloxima acoplado a albúmina del suero de bovino, para la realización del RIA de P_4 . El antisuero específico se utilizó a una dilución final de 1:210,000. El intervalo de la curva estándar fue de 11.7 pg a 376.8 pg/tubo. La sensibilidad del RIA fue de 4.8 pg/tubo. Los coeficientes de variación a dosis medias intra e inter-análisis fueron de 4.83% y 8.36% respectivamente.

Prolactina

Se obtuvieron el estándar y el antisuero de la OMS desarrollado en conejo para la realización del RIA de PRL a una dilución final de 1:400,000. La curva estándar abarcó desde 2.4 ng a 76.9 ng/ml. La sensibilidad del RIA fue de 1.15 ± 0.25 ng/ml. Los coeficientes de variación medios intra e interanálisis fueron de 4.6% y 6.3%, respectivamente (75).

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTI-ADN

La cuantificación de los anticuerpos anti-ADN se realizó por RIA. La técnica se fundamenta en la determinación de los anticuerpos que reconocen a su antígeno, el cual está marcado con un isótopo, que para esta técnica, el antígeno fue ADN de Escherechia coli marcado con Carbono 14. El resultado se expresó como la relación que existió entre la cantidad de antígeno unido a su anticuerpo y la cantidad de antígeno que quedó libre, dicho resultado se expresó en porcentaje. Los valores de referencia para la captación de ADN es igual o menor a 36% (49,76).

DETERMINACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

Fijación de Complemento

Esta prueba se realizó en dos etapas: en la etapa inicial el antígeno y el anticuerpo reaccionaron en presencia de una cantidad conocida de complemento y el complemento fue consumido (fijado). En la segunda etapa, la actividad hemolítica del complemento fue medida para la determinación de la cantidad de complemento fijado y, por lo tanto la cantidad de antígeno y anticuerpo que estuvieron presentes en la mezcla inicial. La magnitud de la actividad remanente después de la reacción inicial antígeno-anticuerpo fue retrotitulada. Los análisis se expresaron como la dilución más alta del suero que muestra fijación para la estimación del anticuerpo o por la concentración de antígeno que es limitante de las determinaciones del mismo.

MEDICION DE LA FUNCION DEL COMPLEMENTO: C3 Y C4

Prueba de Hemólisis

Como fuente de complemento (C) se emplearon eritrocitos de carnero (E), Ac. de conejo (A) y suero fresco de cobayo. La hemólisis fue medida por espectrofotometría como la absorbancia de la hemoglobina que se liberó y se relacionó en forma directa con el número de eritrocitos lisados. La cantidad de lisis en este sistema describió una curva sigmoide cuando los valores fueron graficados contra las cantidades crecientes de C añadido. La curva tuvo forma de S, sin embargo en la región intermedia (cerca del 50% de hemólisis), existió una relación casi lineal entre el grado de hemólisis y la cantidad de complemento que estuvo presente. Para fines clínicos la medición de la actividad hemolítica total del suero fue tomada en el nivel 50% de hemólisis. La CH_{50} es una unidad arbitraria que se definió como la cantidad de C necesaria para la lisis del 50% de los eritrocitos en condiciones estándar seguidas de sensibilización de los eritrocitos con Ac (EA). Los resultados fueron expresados como la recíproca de la dilución del suero que correspondió al 50% de hemólisis (CH_{50}). Para el valor de CH_{50} en el suero humano se empleó la ecuación de Von Krogh, la cual convirtió la curva sigmoide de titulación del C en una línea casi recta.

CRIOGLOBULINAS

Procedimiento para el aislamiento y análisis

Se tomó la muestra sanguínea en una jeringa caliente a cada uno de los individuos, se dejó coagular a temperatura ambiente, se centrifugó y se almacenó a 4°C. Cuando una crioglobulina está presente aparece un precipitado blanco o un gel en el suero,

después de un período variable, por lo general de 24-72 horas. La concentración proteica del suero se comparó antes y después de la crioprecipitación. El precipitado formado en una alícuota del suero se aisló y se disolvió en un amortiguador ácido, y el nivel de crioglobulinas se calculó por espectrofotometría.

Posterior a esto, los componentes de la crioglobulina son identificados mediante inmunoelectroforésis. Estos análisis son realizados a 37°C, empleando antisuero para el suero humano total y los antisueros específicos para las cadenas (76).

ANALISIS ESTADISTICO

Las diferentes variables fueron analizadas con pruebas no paramétricas, para datos pareados debido al tamaño de la muestra pequeña y a que las variables estudiadas no presentaban distribución normal. Las diferencias en el cuadro clínico fueron analizadas con la prueba de χ^2 cuadrada de McNemar. Los marcadores hematológicos, de química sanguínea, inmunológicos y los tratamientos empleados, fueron analizados con la prueba de Wilcoxon (77,78).

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 18 pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado cuyas características generales se encuentran descritas en la Tabla I. Una vez distribuidas aleatoriamente, los dos grupos formados exhibieron similitudes en edad, peso, talla y número de aplicaciones de DMPA y/o placebo. Se observaron diferencias no significativas en el tiempo de evolución de la enfermedad; siendo menor para el grupo placebo (27 meses con un Intervalo de confianza al 95% de 12-66) vs 34 (con un I.C al 95% de 29-97) que para el grupo que recibió DMPA.

En la Tabla II se pueden observar algunos de los síntomas y signos que presentaban las pacientes al ingreso al estudio, así como posterior al mismo. En el grupo expuesto al DMPA no se encontraron diferencias significativas en algunos signos y síntomas como la caída de cabello, eritema facial, artralgias, astenia y adinamia ($p > 0.05$). Sin embargo, se observó una disminución estadísticamente significativa para el Fenómeno de Raynaud ($p < 0.05$). Para el grupo placebo no se encontró diferencias estadísticas en lo que respecta al cuadro clínico.

En 4 de las 9 mujeres del grupo que recibió DMPA se documentó amenorrea desde el ingreso al estudio de 12 y 14 meses para las pacientes #3 y #4 respectivamente y de 60 y 72 meses para las pacientes #8 y #9, las otras 5 tenían patrón menstrual regular y posterior a la administración del mismo, presentaron amenorrea dentro de los 6 primeros meses prologándose ésta durante todo el estudio. Para las pacientes que recibieron placebo, el patrón menstrual se mantuvo regular durante el estudio.

En las Tablas III y IV, se presentan algunos de los parámetros de la citología hemática y la química sanguínea incluyendo pruebas de función hepática obtenidas de cada una de las pacientes antes y después de la administración de DMPA o placebo. Como puede apreciarse no se observaron diferencias significativas en ninguno de los dos grupos de estudio.

Con relación a los marcadores inmunológicos, los resultados se muestran en las Tablas V y VI. No se encontraron cambios importantes en ninguno de los marcadores en ambos grupos de estudio, con la excepción de la captación de ADN la cual mostró una disminución significativa ($p < 0.05$) en aquellas mujeres expuestas a DMPA. Como se puede observar en la Tabla V y figura 2, en 7 de las 9 mujeres estudiadas que recibieron DMPA se documentó disminución en los porcentajes de captación de ADN y solamente 3 de las 9 mujeres que recibieron placebo disminuyeron sus valores de captación de ADN. En las Tablas VII y VIII se presentan individualmente para ambos grupos los valores hormonales obtenidos para LH, FSH, estradiol, progesterona y prolactina en condiciones basales como al final del período de estudio. Como puede apreciarse 4 de las pacientes del grupo que recibió DMPA mostraron al inicio del estudio valores elevados de ambas gonadotropinas con concentraciones bajas de estradiol y progesterona. En dos de estas mujeres desde su ingreso se documentó menopausia (la #8 y la #9), no así para las pacientes 2 y 3 que aunque se encontraban en edad reproductiva exhibían a su ingreso hipogonadismo hipergonadotrópico probablemente secundario a tratamiento con ciclofosfamida. El hipergonadotropismo observado en las mujeres expuestas a ciclofosfamida no disminuyó después del tratamiento con DMPA. Las concentraciones de estradiol en

el resto de las mujeres estudiadas en ambos grupos correspondieron a las concentraciones esperadas de la fase folicular del ciclo menstrual. Las concentraciones de progesterona para todas las pacientes que recibieron DMPA se consideraron anovulatorias mientras que en 4 de las 9 mujeres del grupo placebo sus valores fueron considerados compatibles con ovulación. Las concentraciones de prolactina no mostraron cambios importantes para ambos grupos, con excepción de las pacientes #3, #5 y #6 del grupo que recibió DMPA quienes partieron de una concentración basal de prolactina por arriba de los valores de referencia y en el postratamiento éstas concentraciones se encontraron dentro de los rangos normales.

En las Figuras 3,4 y 5 se representan las dosis de prednisona, azatropina y ciclofosfamida empleadas antes y después de DMPA o placebo. Como puede apreciarse no se observaron cambios significativos en ninguno de los tratamientos, con excepción de la dosis de prednisona requerida. En el grupo que recibió medroxiprogesterona, 4 de las 9 mujeres mostraron disminución en la dosis de prednisona administrada diariamente (aunque ésta disminución no fue significativa) y no se les añadió inmunosupresores durante el estudio. También en el grupo placebo se observó disminución de la dosis requerida de prednisona después del estudio, dicha disminución fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

CUADRO 1

MANIFESTACIONES CLINICAS	%
Sistémicas	95
Musculoesqueléticas:	95
* <i>Poliartritis no erosiva</i>	
Cutáneas:	80
* <i>Rash malar</i>	
* <i>Rash discoide</i>	
* <i>Fotosensibilidad</i>	
* <i>Úlceras orales</i>	
Hematológicas:	75
* <i>Anemia normocrómica normocítica</i>	
* <i>Anemia hemolítica</i>	
* <i>Leucopenia (< 4000/mm³)</i>	
* <i>Linfopenia (< 1500/mm³)</i>	
* <i>Trombocitopenia (< 100,000/mm³)</i>	
Neurológicas:	60
* <i>Psicosis</i>	
* <i>Convulsiones</i>	
Cardiopulmonar:	60
* <i>Pleuresía</i>	
* <i>Pericarditis</i>	
Renales:	50
* <i>Proteinuria (> 500 mg/24hrs)</i>	
* <i>Depósito de complejos inmunes</i>	
* <i>Sx. nefrótico</i>	
Gastrointestinales	45
Trombosis	15
Pérdida fetal	15
Oculares	

CUADRO 2

ALTERACIONES DE LABORATORIO EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO PRUEBAS QUE PUEDEN AYUDAR EN EL SEGUIMIENTO DEL CURSO CLINICO

<i>Especificidad relativa para el LEG:</i>	<ul style="list-style-type: none">-Títulos de anti-dsADN-Niveles de complemento sérico-Velocidad de sedimentación globular
<i>No específicas:</i>	<ul style="list-style-type: none">-Hematócrito-Cuenta de leucocitos-Cuenta plaquetaria-Creatinina sérica-Uroanálisis

CUADRO 3

ALTERACIONES DE LABORATORIO EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO PRUEBAS QUE AYUDAN A CONFIRMAR EL DX. CLINICO Y LA SEVERIDAD

<i>Especificidad relativa para el LEG:</i>	<ul style="list-style-type: none">-Anti-dsADN-Anti-Sm
<i>No específicas:</i>	<ul style="list-style-type: none">-ANA (más sensible)-C3, C4-Anti-Ro-Coombs directo +-VDRL +-PTT-Anticardiolipina-Leucocitos-Plaquetas-Creatinina sérica-Uroanálisis

TABLA I
CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

	GRUPO DE DMPA* <i>(n=9)</i>	GRUPO PLACEBO* <i>(n=9)</i>
Edad (años)	29 (21-44)	27 (17-38)
Talla (m)	1.55 (1.45-1.66)	1.57 (1.47-1.66)
Peso (kg)	58 (40-79)	62 (42-81)
Tiempo de evolución (meses) del LEG	34 (29-97)	27 (12-66)
No. de aplicaciones	15 (12-20)	14 (9-20)

* Mediana, 195% de Intervalo de confianza)

TABLA II

EVOLUCION DEL CUADRO CLINICO
GRUPO CON ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

No.	ERITEMA FACIAL		CAIDA DE CABELLO		ARTRALGIAS		ASTENIA/ADINAMIA		FENOMENO DE RAYNAUD*	
	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx
1	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-
5	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
6	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
7	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*p<0.05

GRUPO PLACEBO

I.D	ERITEMA FACIAL		CAIDA DE CABELLO		ARTRALGIAS		ASTENIA/ADINAMIA		FENOMENO DE RAYNOUD	
	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx	PreTx	PosTx
1	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-
2	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+
5	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-
8	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
9	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-

TABLA III

**CITOLOGIA HEMATICA Y QUIMICA SANGUINEA
GRUPO CON ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA**

No.	HEMOGLOBINA (g/dl)		HEMATOCRITO (%)		LEUCOCITOS		GLUCOSA (mg/dl)		CREATINIA (mg/dl)		+PFH'S	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	14.3	9.0	43.1	29.0	8700	6100	63	60	0.5	0.8	NL	NL
2	11.8	13.3	36.3	41.6	4700	8100	60	70	0.6	0.7	NL	NL
3	15.3	16.2	44.8	47.2	12600	7100	72	60	0.7	0.8	NL	NL
4	12.9	10.0	40.3	32.0	7100	6300	70	80	0.5	0.5	NL	NL
5	13.1	13.4	40.1	41.8	6600	5600	60	62	0.5	0.5	NL	NL
6	12.4	12.3	37.3	36.9	6400	4800	60	65	1.0	1.1	NL	NL
7	13.5	14.2	40.3	42.7	8600	5700	60	60	0.5	0.5	NL	NL
8	10.3	10.8	31.4	34.7	5200	5300	60	60	1.1	1.4	NL	NL
9	12.7	14.9	39.9	44.4	4900	6000	70	75	0.5	0.5	NL	NL
VALORES DE REFEREN CIA	12-16		37-47		4800-10800		60-110		0.6-1.4			

+PFH's= Pruebas de Función Hepática (Transaminasas pirúvica y oxalacética, bilirrubinas directa e indirecta)

TABLA IV

**CITOLOGIA HEMATICA Y QUIMICA SANGUINEA
GRUPO PLACEBO**

No.	HEMOGLOBINA (gr/dl)		HEMATOCRITO (%)		LEUCOCITOS		GLUCOSA (mg/dl)		CREATININA (mg/dl)		+PFH'S	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	15.0	16.0	44.0	47.0	8400	6600	60	64	1.3	2.0	NL	NL
2	16.0	15.6	47.0	45.9	7700	6400	60	60	0.5	0.5	NL	NL
3	10.3	12.8	32.0	40.0	15600	6900	87	170	1.0	0.5	NL	NL
4	15.6	15.3	46.2	45.6	5230	5400	140	113	1.2	0.8	NL	NL
5	13.8	14.0	41.0	41.5	5600	6000	70	90	0.8	1.0	NL	NL
6	14.0	14.8	42.0	42.0	4800	5000	60	85	1.0	1.2	NL	NL
7	15.8	13.7	46.6	41.8	4800	4600	65	60	0.5	0.5	NL	NL
8	11.7	12.5	33.8	36.0	4300	5000	80	86	1.4	1.4	NL	NL
9	10.3	13.0	34.0	40.0	6600	6700	70	80	0.8	1.0	NL	NL
VALORES DE REFEREN CIA	12-16		37-47		4800-10800		70-110		0.6-1.4			

+PFH's = Pruebas de Función Hepática (Transaminasas pirúvica y oxalacética, bilirubinas

directa e indirecta)

TABLA V

EFFECTO DEL MPA (150 MG CADA 6 SEMANAS) SOBRE ALGUNOS MARCADORES INMUNOLOGICOS ANTES Y DESPUES DE 22 MESES DE TRATAMIENTO GRUPO CON ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

No.	ANA		Cap. DNA*		C3		C4		Crioglobulinas		Criofibrinógeno	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	1:4	1:4	77.2	89.2	77.2	64.5	8.0	19.1	4%	-	-	1%
2	1:1	1:1	7.0	10.6	26.2	114.4	46.9	49.7	-	-	-	2%
3	1:1	1:1	24.7	14.1	55.8	88.0	31.3	82.3	-	-	3%	1%
4	1:1	1:2	31.2	16.2	31.5	24.8	26.1	48.0	-	-	2%	2%
5	1:1	1:2	70.7	39.0	161.8	184.3	22.4	82.4	-	-	-	-
6	1:2	1:4	74.2	41.9	93.5	90.6	10.7	16.8	-	-	1%	5%
7	1:1	1:2	71.3	74.6	26.2	57.8	6.9	5.1	-	-	-	-
8	1:1	1:1	9.2	3.9	126.4	144.6	90.3	21.2	-	-	-	-
9	1:1	1:1	23.8	9.7	98.5	254.7	77.5	115.2	-	-	-	-
VALORES DE REFERENCIA			≤36		50-130		18.5-41.5		-		-	

*p<0.05

TABLA VI

EFFECTO DEL PLACEBO (1.5 ML CADA 6 SEMANAS) SOBRE ALGUNOS MARCADORES INMUNOLOGICOS ANTES Y DESPUES DE 22 MESES DE TRATAMIENTO

No.	ANA		Cap. DNA (%)		C3 (mg/dl)		C4 (mg/dl)		Crioglobulinas		Criofibrinógeno	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	1:2	1:2	4.2	25.0	21.2	58.3	5.65	12.1	-	-	-	-
2	1:1	1:1	0.7	20.5	35.9	108.7	16.5	39.4	-	-	1%	-
3	1:2	1:2	99.0	4.7	21.2	162.2	5.65	30.0	-	-	-	-
4	1:2	1:4	98.4	32.2	58.1	74.6	10.1	9.1	-	-	1%	-
5	1:2	1:2	38.1	19.9	56.0	76.0	2.0	8.1	-	-	1%	-
6	1:1	1:1	31.4	76.7	114.7	65.6	13.7	12.3	-	-	1%	-
7	1:1	1:1	8.1	30.1	9.3	55.6	19.4	6.1	-	-	1%	-
8	1:16	1:4	45.4	91.5	28.6	39.5	12.1	24.6	1%	1%	4%	-
9	1:2	1:2	28.8	61.0	114.5	62.9	30.8	50.5	4%	-	-	-
VALORES DE REFERENCIA.			≤36		50-130		18.5-41.5		-		-	

TABLA VII

CONCENTRACIONES HORMONALES ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE MPA

PACIENTES	LH (mUI/ml)		FSH (mUI/ml)		E2 (pg/ml)		P4 (ng/ml)		PRL (ng/ml)	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	6.3	1.9	5.1	2.0	82.9	28.7	0.25	0.33	19.0	10.8
*2	44.4	49.9	44.3	21.1	<13.0	<13.0	0.43	0.33	10.0	7.1
*3	55.4	59.5	45.8	59.2	<13.0	<13.0	0.28	0.48	35.8	20.5
4	1.6	1.7	4.7	1.7	21.9	21.8	0.30	1.04	20.1	13.3
5	11.2	6.0	4.2	5.1	55.3	<13.0	0.63	0.84	23.0	19.0
6	3.5	4.1	3.0	5.3	27.2	28.4	0.51	0.16	26.3	16.8
7	7.4	3.2	4.5	2.7	29.6	<13.0	0.47	0.34	13.7	9.8
*8	36.4	48.8	57.2	46.9	<13.0	<13.0	0.80	0.45	10.1	11.1
*9	33.2	27.3	55.1	67.0	<13.0	<13.0	0.35	0.24	7.4	7.1

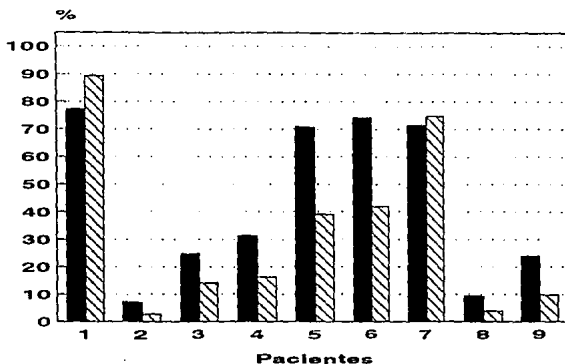
* Menopáusicas

TABLA VIII**CONCENTRACIONES HORMONALES ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE PLACEBO**

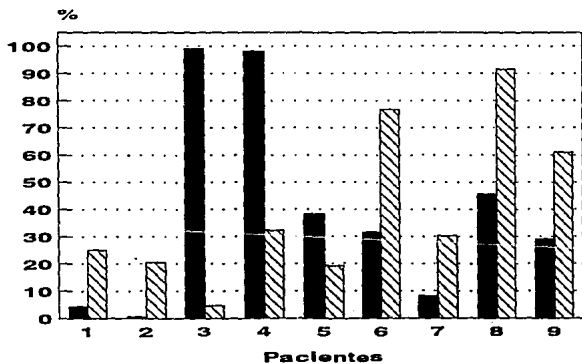
PACIENTES	LH (mUI/ml)		FSH (mUI/ml)		E2 (pg/ml)		P4 (ng/ml)*		PRL (ng/ml)	
	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx	PreTx	PostTx
1	2.7	5.5	3.2	6.3	56.6	40.8	0.31	0.67	20.0	7.5
2	12.4	1.5	3.1	2.4	15.8	39.2	0.58	11.26	17.2	13.6
3	5.7	5.2	2.8	3.6	28.6	30.4	0.28	1.99	6.6	8.7
4	5.3	8.5	3.2	2.9	30.8	48.3	0.51	1.09	13.4	9.7
5	4.2	4.4	2.7	3.9	81.8	36.2	0.28	1.36	21.8	12.0
6	5.8	5.4	2.8	2.4	52.3	60.0	0.40	1.42	10.0	20.0
7	4.8	8.9	1.7	2.6	83.8	65.9	0.44	4.02	14.6	9.7
8	3.3	2.5	5.8	1.7	65.5	59.3	0.98	9.39	19.8	18.3
9	5.3	3.0	4.6	1.0	88.8	88.2	0.41	14.58	8.1	11.4

*p<0.05

Captación DNA Acetato de Medroxiprogesterona



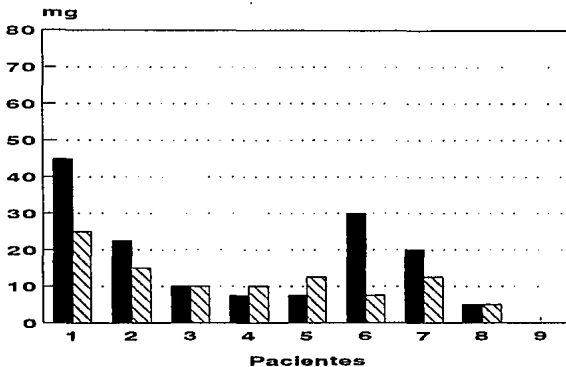
Placebo



Pretratamiento
 Postratamiento

Fig 2. Efecto del MPA y del Placebo sobre la captación de DNA en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

Prednisona Aceto de Medroxiprogesterona



Placebo

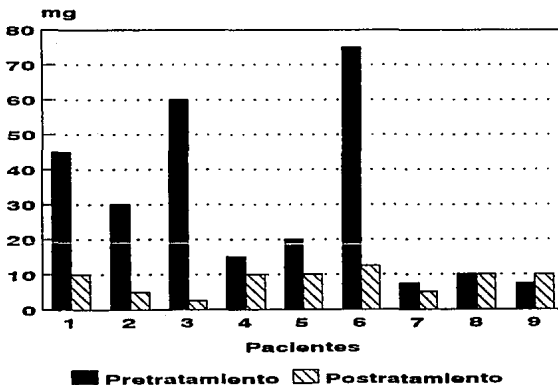
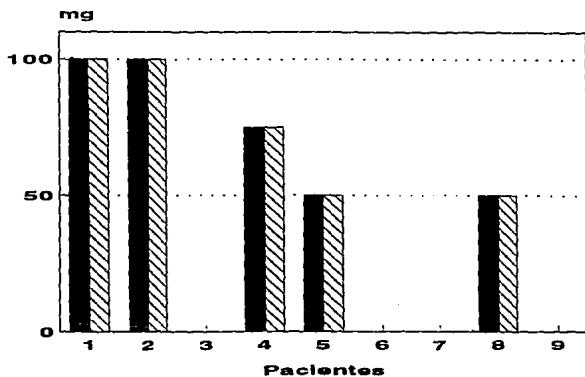


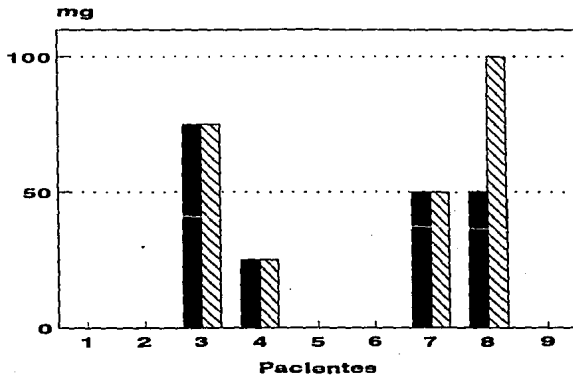
Fig 3. Efecto del MPA y del Placebo sobre la dosis de Prednisona en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

Azatropina

Acetato de Medroxiprogesterona



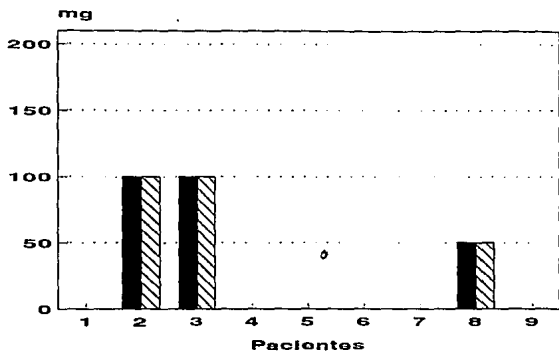
Placebo



■ Pretratamiento ▨ Postratamiento

Fig 4. Efecto del MPA y del Placebo sobre la dosis de Azatropina en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

Ciclofosfamida
Acetato de Medroxiprogesterona



Placebo

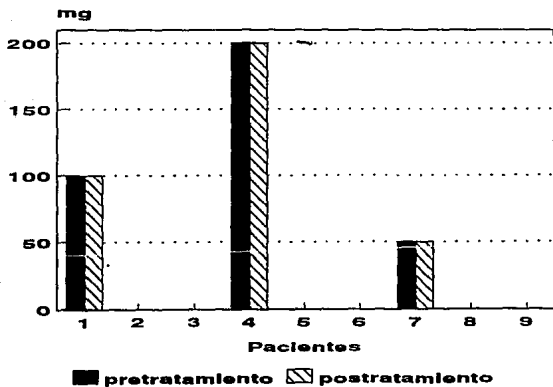


Fig 5. Efecto del MPA y del Placebo sobre la dosis de Ciclofosfamida en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado.

DISCUSION

La mayor incidencia de LEG en las mujeres su predominio en la edad reproductiva, las exacerbaciones frecuentes de la enfermedad durante el embarazo o seguidas al tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados con estrógenos y progestágenos y su asociación con el síndrome de Klinefelter (en el cual se observan alteraciones en el metabolismo de andrógenos y estrógenos) sugieren que los esteroides sexuales pueden tener un papel importante en la evolución del LEG (14-17,21-23,25-27,29-35).

A pesar de que existen diferentes tratamientos empleados para el LEG (38,51-54) ninguno de ellos logra curar la enfermedad, por lo tanto éste sólo está encaminado a evitar las exacerbaciones o agudizaciones del padecimiento y las lesiones tisulares permanentes. El empleo de corticoesteroides y en especial de la prednisona está indicado en la mayoría de los pacientes con lupus (38,53). Aunque no existen antecedentes en la literatura del uso del DMPA como coadyuvante en el tratamiento del LEG y dado los múltiples efectos secundarios al uso crónico de la prednisona como es el síndrome de Cushing, hipertensión arterial, acné, hirsutismo y osteoporosis entre otras (38,53) se planteo la posibilidad de utilizar a éste progestágeno sintético como sinergista con la prednisona en el tratamiento del lupus. Esto se hizo en base a que dicho progestágeno sintético posee actividad glucocorticoide como se demostró desde 1963 por Camanni (79); posteriormente diversos autores (70-72) confirmaron dicho efecto. Al actuar como un sinergista de la prednisona podría disminuir las dosis requeridas de ese glucocorticoide logrando una mejoría en la evolución clínica de las pacientes con LEG; sin embargo, en nuestro estudio sólo se pudo observar una disminución estadísticamente significativa en el Fenómeno de Raynaud después del tratamiento con DMPA.

Como se encuentra documentado en la literatura (55,67) se observó que las pacientes del

DISCUSION

La mayor incidencia de LEG en las mujeres su predominio en la edad reproductiva, las exacerbaciones frecuentes de la enfermedad durante el embarazo o seguidas al tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados con estrógenos y progestágenos y su asociación con el síndrome de Klinefelter (en el cual se observan alteraciones en el metabolismo de andrógenos y estrógenos) sugieren que los esteroides sexuales pueden tener un papel importante en la evolución del LEG (14-17,21-23,25-27,29-35).

A pesar de que existen diferentes tratamientos empleados para el LEG (38,51-54) ninguno de ellos logra curar la enfermedad, por lo tanto éste sólo está encaminado a evitar las exacerbaciones o agudizaciones del padecimiento y las lesiones tisulares permanentes. El empleo de corticoesteroides y en especial de la prednisona está indicado en la mayoría de los pacientes con lupus (38,53). Aunque no existen antecedentes en la literatura del uso del DMPA como coadyuvante en el tratamiento del LEG y dado los múltiples efectos secundarios al uso crónico de la prednisona como es el síndrome de Cushing, hipertensión arterial, acné, hirsutismo y osteoporosis entre otras (38,53) se planteo la posibilidad de utilizar a éste progestágeno sintético como sinergista con la prednisona en el tratamiento del lupus. Esto se hizo en base a que dicho progestágeno sintético posee actividad glucocorticoide como se demostró desde 1963 por Camanni (79); posteriormente diversos autores (70-72) confirmaron dicho efecto. Al actuar como un sinergista de la prednisona podría disminuir las dosis requeridas de ese glucocorticoide logrando una mejoría en la evolución clínica de las pacientes con LEG; sin embargo, en nuestro estudio sólo se pudo observar una disminución estadísticamente significativa en el Fenómeno de Raynaud después del tratamiento con DMPA.

Como se encuentra documentado en la literatura (55,67) se observó que las pacientes del

grupo de DMPA presentaron amenorrea en el primer año de uso. Es difícil explicar la falta de supresión de las gonadotropinas en 3 de las 4 pacientes en las que se documentó menopausia, de hecho en las pacientes 2 y 3 no se les había diagnosticado falla ovárica prematura antes de su ingreso al estudio y ésta probablemente fue secundaria al uso de ciclofosfamida. Diversos estudios han demostrado que este agente citotóxico causa supresión selectiva de la función ovárica (80,81). En la paciente 9 se apreció disminución de las concentraciones de LH postratamiento con respecto a su basal no observándose esto para la FSH, lo que está de acuerdo con lo descrito en la literatura (59) en el que los autores demostraron que el DMPA ejerce un efecto directo en la supresión de la LH. En lo que se refiere a la relación que pudieran tener los estrógenos con la exacerbación del padecimiento (14-16,22-26,29-32) pudimos observar que a pesar de que 4 pacientes del grupo de DMPA desde el inicio del estudio se encontraban con hipoestrogenismo y las pacientes 5 y 7 al finalizar el tratamiento presentaron el mismo estado, no se documentó mejoría clínica importante. Como era de esperarse no se apreció ovulación en ninguna de las pacientes tratadas con DMPA a diferencia de lo observado en el grupo placebo.

Se sabe que los marcadores inmunológicos aumentan con la actividad de la enfermedad y disminuyen cuando el lupus se encuentra en remisión o bajo tratamiento (45-48). En este estudio sólo se observaron cambios favorables hacia la disminución en la captación de ADN para el grupo tratado con DMPA siendo éstos estadísticamente significativos; sin embargo, los otros marcadores inmunológicos específicos para el grado de actividad del lupus como los anticuerpos antinucleares y las fracciones de complemento C3 y C4 (45-48) que no se modificaron en ninguno de los dos grupos experimentales.

El empleo de corticoesteroides y en especial de la prednisona (38,53) está indicado en la mayoría de los pacientes con LEG y contrario a lo esperado en relación al posible efecto sinérgico del DMPA con la prednisona, se observó una disminución estadísticamente significativa de la dosis requerida de este glucocorticoide en el grupo placebo; sin embargo,

en 4 de las 9 pacientes del grupo tratado con DMPA también se observó disminución de la dosis de prednisona aunque no fue significativa. Esto probablemente fue secundario al menor tiempo de evolución del LEG así como a la menor severidad del padecimiento y a que en 5 de las 9 pacientes con LEG del grupo de DMPA recibían prednisona y azatropina, a diferencia del grupo placebo en el que solamente 4 pacientes recibían este medicamento y en menor dosis. En lo que respecta al uso de inmunosupresores utilizados en el tratamiento del LEG (38,54). En el presente estudio, las dosis empleadas en ambos grupos experimentales no se modificó así como tampoco fue necesario iniciar inmunosupresores en las pacientes que no recibían este tratamiento.

En el presente trabajo, no se observaron en forma evidente diferencias entre los grupos experimentales. Probablemente ésto fue secundario a la heterogeneidad de los grupos estudiados, a el tamaño reducido de la muestra ($n=9$ para cada grupo) y de que no existió un mismo estado basal al momento del ingreso al estudio. El tiempo de evolución del LEG, el cuadro clínico, las dosis de glucocorticoides empleadas así como la de los inmunosupresores era diferente en cada paciente dado el tipo de patología y a la continuidad del tratamiento prescrito, el cual es difícil de suspender y así el poder llevar a cabo una comparación estrecha entre ambos grupos. Asimismo, el hecho de que se incluyeran mujeres menopáusicas dentro de la muestra redujo aún más la homogeneidad de los grupos.

En lo que respecta a la anticoncepción en estas pacientes llama la atención que en la literatura no se documenten estudios relacionados con este punto. A pesar de haber incluido a mujeres menopáusicas dentro del estudio el objetivo del mismo no fue el de evaluar la eficacia anticonceptiva del DMPA ya que la misma está bien establecida (55,57,58,61,62) y dado de que existen numerosos reportes en la literatura (14,15,33-35) de que los estrógenos producen efectos deletereos en estas pacientes se apoya la utilidad del DMPA como método anticonceptivo de elección en el Lupus Eritematoso Generalizado.

CONCLUSIONES

En el presente estudio no se pudo demostrar el efecto sinérgico del DMPA en la disminución de la dosis requerida de prednisona.

La administración de DMPA en pacientes con LEG no modificó significativamente la evolución clínica de dicha patología.

El empleo de DMPA en este grupo de pacientes con LEG podría representar una alternativa anticonceptiva en mujeres con éste padecimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Grossman C. Regulation of the immune system by sex steroids. *Endoc Rev.* 1984;5:435-451.
2. Katz D. El sistema inmunitario generalidades. En: Stites D. y cols. eds. *Inmunología Básica y Clínica. Méx., D.F. El Manual Moderno.* 1985:13-21.
3. Stobo J. Linfocitos. En: Stites D. y cols. eds. *Inmunología Básica y Clínica. Méx., D.F. El Manual Moderno.* 1985:69-84.
4. Chiorazzy N. An overview of cellular immune function in Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahita R. ed. *Systemic Lupus Erythematosus.* New York, John Wiley and Sons. 1987:23-63
5. Jeme N. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol.* 1974;125C:373-376.
6. Allison A, Denman A, and Barnes R. Cooperating and controlling functions of thymus derived lymphocytes in relation to autoimmunity. *Lancet.* 1971;2:135-140.
7. Raveche E, Klassen L and Steinberg A. Sex differences in formation of anti-T-cell antibodies. *Nature.* 1976;263:415-417.
8. Grossman C, Sholiton L, Blaha C and Nathan P. Rat thymic estrogen receptor II. Physiological properties. *J Steroid Biochem.* 1979;11:1241-1245.
9. Castro J. Orchidectomy and the immune response I. Effect of orchidectomy on lymphoid tissue of mice. *Proc R Soc (Lond).* 1977;185:425-428.
10. Grossman C. Immunoendocrinology. In: Greenspan F. ed. *Basic and Clinical Endocrinology.* 3th. ed. Norwalk. Appleton and Lange. 1991:40-65.
11. Ablin R, Bhatti R, Guinan P and Khin W. Modulatory effects of oestrogen on immunological responsiveness II. Suppression of tumour associated immunity in patients with prostatic cancer. *Clin Exp Immunol.* 1979;38:83-88.
12. Ablin R, Bruns G, Guinan P and Bush I. Diethylstilbestrol exposure and lymphocyte impairment. *J Am Med Assoc.* 1974;292:1863-1870.
13. Roubinian J, Tala N, Siiteri P, et al. Sex hormones modulation of autoimmunity in NZB/NZW mice. *Art and Rheum.* 1979;22:1162-1169.
14. Jungers P, Kuttann F, Lote F, et al. Hormonal modulation in Systemic Lupus Erythematosus. Preliminary clinical and hormonal results with cyproterone acetate. *Art and Rheum.* 1985;28:1243-1250.
15. Jungers P, Dougedos M, Pefissier C, et al. Influence of oral contraceptives therapy on the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Art and Rheum.* 1982;25:618-623.
16. Lahita R, Bradlow L, Ginzler R, et al. Low plasma androgens in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Art and Rheum.* 1987;30:241-248.
17. Masi A and Kaslow R. Sex effects in Systemic Lupus Erythematosus a clue to pathogenesis. *Art and Rheum.* 1978;21:480-484.
18. Schur P. Clinical features of Systemic Lupus Erythematosus, In: Kelley W, et al. eds. *Textbook of Rheumatology.* 3th ed. Philadelphia. Saunders. 1989:1101-1129.

19. *Blotzer J. Systemic Lupus Erythematosus. In: Historical aspects. Md State Med J. 1983;32:439-453.*
20. *Talbot J. Historical background of discoid and Systemic Lupus Erythematosus. In: Dubois E. et al. eds. Systemic Lupus Erythematosus. Los Angeles University of Southern California Press. 1974:1-9.*
21. *Talei N. Sex steroid hormones and Systemic Lupus Erythematosus. Art and Rheum. 1981;24:1054-1056.*
22. *Stern R, Brusman H and Kinkel H. Systemic Lupus Erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. Art and Rheum. 1977;20:18-22.*
23. *Lahita R, et al. Alterations of estrogen metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. Art and Rheum. 1978;22:11-15.*
24. *Theofilopoulos A and Dixon F. Experimental murine systemic lupus erythematosus. In: Lahita R. ed. Systemic Lupus Erythematosus. New York. John Wiley and Sons. 1978:121-202.*
25. *Lahita R, Bradlow L, Fishman J and Kunkel H. Estrogen metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. Patients and family members. Art and Rheum. 1982;25:843-846.*
26. *Jungers P, Dougados M, Peñissier C, et al. Lupus nephropathy and pregnancy: report of 104 cases in 36 patients. Arch. Intern. Med. 1982;142:771-776.*
27. *Lahita R, Bradlow L, Kunkel H and Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. Art and Rheum. 1979;22:1195-1198.*
28. *Dubois E. The clinical picture of Systemic Lupus Erythematosus. In: Dubois E, et al. eds. Systemic Lupus Erythematosus. Los Angeles University of Southern California Press. 1974:232-379.*
29. *Woods V and Zvaifler N. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Kelley W. et al. eds. Textbook of Rheumatology. 3th. ed. Philadelphia Saunders. 1989:1077-1100.*
30. *Garsenstein M, Poljak V, Kark R. Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. N Engl Med. 1962;267:165-170.*
31. *Zurier R. Systemic Lupus Erythematosus and pregnancy. Clin Rheum Dis. 1975;1:613-618.*
32. *Hayshett J and Lynn R. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. Kidney Int. 1980;18:207-220.*
33. *Chapel T and Burns R. Oral contraceptives and exacerbations of Systemic Lupus Erythematosus. Am J Obstet Gynecol. 1971;110:366-369.*
34. *Travers R and Hughes G. Oral contraceptives therapy and Systemic Lupus Erythematosus. Rheumatol. 1978;5:480-484.*
35. *Garovich M, Agudelo C and Pisko E. Oral contraceptives and Systemic Lupus Erythematosus. Art and Rheum. 1980;23:1396-1398.*
36. *Lahita R, Kunkel G, Bradlow H and Fishman J. Increased oxidation of testosterone in Systemic Lupus Erythematosus. Art and Rheum. 1983;26:1517-1521.*
37. *Lahita R, Bradlow H, Kunkel H and Fishman J. Increased 16 α -hydroxylation of estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. J Clin Endocrinol Metab. 1981;53:174-178.*
38. *Hannaes B. Systemic Lupus Erythematosus. In: Wilson J. et al. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th. ed. New York. International Edition. 1992:1432-1437.*

39. Mannik M. Immune complexes. In: Lahita R, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, John Wiley and Sons. 1987:333-351.
40. Schur P. Complement and immune complexes in Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace D and Dubois E. eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 3th. ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1987:185-193.
41. Horwitz D. Lymphocytes and immune regulation in Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace D and Dubois E. eds. *Lupus Erythematosus*. 3th. ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1987:194-210.
42. Winfield J. Antilymphocyte antibodies: specificity and relationship to abnormal cellular function. In: Lahita R, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York, John Wiley and Sons. 1987:305-331.
43. Dubois E, et al. The LE-cell test. In: Wallace D and Dubois E. eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. 3th. ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1987:211-226.
44. Quismorio J. Other serologic abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace D and Dubois E. eds. *Lupus Erythematosus*. 3th. ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1987:244-261.
45. Shoenfeld Y, et al. Anti-DNA antibodies. In: Lahita R ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York. John Wiley and Sons. 1987:213-255.
46. Reichlin M. Antibodies to cytoplasmic antigens. In: Lahita R ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York. John Wiley and Sons. 1987:257-269.
47. Rubin R. Antihistone antibodies. In: Lahita R ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York. John Wiley and Sons. 1987:271-289.
48. Wilson M. Antibodies to non-histone antigens. In: Lahita R ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York. John Wiley and Sons. 1987:291-304.
49. Reichlin M. Antinuclear antibodies. In: Kelley W et al. eds. *Textbook of Rheumatology*. 3th. ed. Philadelphia. Saunders. 1989:208-225.
50. Tan E et al. The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Art and Rheum*. 1982;25:1271-1277.
51. Shulman L and Harvey M. Systemic Lupus Erythematosus. In: Hollander J and MacCarty D. eds. *Arthritis and Allied Conditions*. 8th. ed. Philadelphia Saunders. Lea and Febiger. 1976:893-917.
52. Rynes R. Antimalarial drugs. In: Kelley W et al. eds. *Textbook of Rheumatology*. 3th. ed. Philadelphia Saunders. 1989:792-803.
53. Axelrod LI. Glucocorticoids. In: Kelley W et al. eds. *Textbook of Rheumatology*. 3th. ed. Philadelphia Saunders. 1989:845-861.
54. Fauci A and Randall Y. Immunoregulatory agents. In: Kelley W et al. eds. *Textbook of Rheumatology*. 3th. ed. Philadelphia Saunders. 1989:862-888.
55. Fraser I. Long acting injectable hormonal contraceptive. *J Reprod and Fertl*. 1982;1:67-88.
56. Pérez-Palcios G, Larrea F, Pérez B y cols. Significado biológico del metabolismo de progestinas sintéticas. En: Pérez-Palcios G y cols. eds. *Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad*. Vol. 1 *Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada*. Méx., D.F. Editorial Plensa. 1987:39-56.
57. Ortíz A, Hiro M, Stanczyk F et al. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-MPA. *J Clínic Endocrinol Metab*. 1977;44:32-38.

58. Duncan G and Kirton K. Depo Provera: pharmacology and toxicology. In: Zambrano D. ed. *Depo-Provera (Medroxyprogesterone acetate) for Contraception. A Current Perspective of Scientific, Clinical and Social Issues. Oxford Clinical Communications. 1992:7-25.*
59. Pérez-Palacios G, Fernández-Aparicio M, Medina M, et al. On the mechanism of action of progestin. *Acta Endocrinologica. 1981;97:320-328.*
60. Bardin W and Janne O. Mecanismo de acción progestacional y androgénica de progestinas sintéticas. En: Pérez-Palacios G y cols. eds. *Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad. Vol 1 Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada. Méx., D.F. Editorial Piensa. 1987:17-38.*
61. Hall P y Garza-Flores J. Anticonceptivos inyectables de acción prolongada. En: Pérez-Palacios G y cols. eds. *Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad. Vol. 1 Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada. Méx., D.F. Editorial Piensa. 1987:75-94.*
62. Garza-Flores J, Cravioto M and Pérez-Palacios G. Steroid injectable contraception: current concepts and perspectives. In: Sitruk Ware R and Bardin W, eds. *Contraception. Newer Pharmacological Agents Devices and Delivery Systems. New York. Marcel Dekker, Inc. 1992:41-69.*
63. Weinsberg E. The Depo-Provera controversy: regulatory, medical and social issues. In: Zambrano D. ed. *Depo-Provera (Medroxyprogesterone acetate) for Contraception. A Current Perspective of Scientific, Clinical and Social Issues. Oxford Clinical Communications. 1992:27-38*
64. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet. 1991;338:833-857.*
65. Garza-Flores J, Cárdenas S, Rodríguez V et al. Return to ovulation following the use of long-acting injectable contraceptives: A comparative study. *Contraception 1985;31:361-366.*
66. Díezfalusy E. Riesgos, beneficios y controversias en el uso de anticonceptivos de acción prolongada. En: Pérez-Palacios G y cols. eds. *Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad. Vol. 1 Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada. Méx., D.F. Editorial Piensa. 1987:1-16.*
67. Fraser I. Efectos de los anticonceptivos de acción prolongada sobre el patrón de sangrado endometrial. En: Pérez-Palacios G y cols. eds. *Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad. Vol. 1 Métodos Anticonceptivos de Acción Prolongada. Méx., D.F. Editorial Piensa. 1987:95-108.*
68. Garza-Flores J, De la Cruz D, Valles de Burgos V et al. Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception. 1991;44:61-17.*
69. Pérez-Palacios G, Chávez B, Vilchis F and Escobar N. Interaction of MPA with cytosol androgen receptors in the rat hypothalamus and pituitary. *J Steroid Biochem. 1983;19:1729-1735.*
70. Jones R, Del Rosario L and Soriero S. Adrenal function in patients receiving medroxyprogesterone acetate. *Contraception. 1974;10:1-12.*
71. Aedo A, Landgren B and Díezfalusy E. Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle. *Contraception. 1981;24:117-135.*
72. Hellman L, Yoshida K, Zumoff E et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab. 1976;42:912-915.*
73. Yalow R. Radioimmunoassay of hormones. In: Wilson J and Foster D. eds. *Williams Textbook of Endocrinology. 8th. ed. Philadelphia. Saunders. 1992:1635-1645.*
74. Sufi S, Donaldson A, Jeffcoate S. World Health Organization Special Programme for the provision of matched reagents for radioimmunoassay of hormones in reproductive physiology. *Method Manual, 10th. ed. WHO, Geneva, Switzerland. 1986.*

75. *Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de Biología de la Reproducción. Manual de Laboratorio de Hormonas. Méx., D.F. 1983:7-32.*
76. *Sítes D. II Pruebas Inmunológicas de laboratorio. Métodos clínicos de laboratorio para la detección de antígenos y anticuerpos. En: Sítes D y cols. eds. 5th. ed. Méx., D.F. El Manual Moderno. 1985:316-357.*
77. *Confidence intervals and hypothesis tests: two groups comparison. In: Daly L. et al. eds. Interpretation and Uses of Medical Statistics. 4th. ed. London. Blackwell Scientific Publications. 1991:102-138.*
78. *El caso de dos muestras relacionadas. En: Siegel S. ed. Estadística No Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta. 4th. ed. México. Trillas. 1991:84-118*
79. *Camanni F, Massara F and Molinatti G. The cortisol-like effect a 6 α -17 α -acetoxyprogesterone in adrenalectomized men. Acta Endocrinol (Kbh). 1963;43:477-483.*
80. *Damewood M and Grochow L. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. Fertil and Steril. 1982;45:443-459.*
81. *Bejarunas D and Redman J. Endocrine consequences of cancer therapy. In: Becker K, et al. eds. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 1th. ed. Philadelphia. Lippincott. 1990:1664-1673.*