

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE 237

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL GENERAL"DR. MANUEL GEA GONZALEZ" SECRETARIA DE SALUD

DETERMINACIÓN DE LAS DIFERENCIAS CLINICO-SEROLOGICAS ENTRE PACIENTES DE AMBOS SEXOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO INTERNISTA

PRESENTA:
DRA. MERCEDES VEGA OLVERA

ASESOR DE TESIS : DR. RICARDO ORTÍZ GARCÍA



MÉXICO,D.F.

SEPTIEMBRE 2002





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.

DETERMINACIÓN DE LAS DIFERENCIAS CLINICO-SEROLOGICAS ENTRE PACIENTES DE AMBOS SEXOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Ana Flisser Steinbruch Directora de Investigación

Dr. Germán Fajardo Dolci Director de Enseñanza

Dr. Miguel Ángel García García Subdirector de Enseñanza

Dr. Ricardo Ortíz García Asesor de Tesis Médico Reumatólogo adscrito al Departamento Medicina Interna Hospital General

Subdirección de Enseñanza

COLABORADORES

Dr. Ricardo Ortíz García Asesor de Tesis Médico Reumatólogo adscrito al Departamento de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez"

INDICE

1. Antecedentes	,	1
2. Materiales y método		7
3. Resultados	,	10
4. Discusión		12
5. Conclusiones		14
6. Bibliografía		15
7. Anexos		16

ANTECEDENTES:



El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos hacia componentes del núcleo celular en asociación con diversas manifestaciones clínicas. El LES es una enfermedad primordialmente de mujeres jóvenes, su pico de incidencia ocurre entre los 15 y los 40 años de edad, con una relación de 5:1 de predominio en mujeres, sin embargo la relación se convierte de 2:1 en la infancia y en la edad avanzada.

Su incidencia en la población es de uno en cada 2000 individuos, sin embargo ésta varía con la raza, grupo étnico y status socioeconómico, siendo más frecuente en hispánicos, asiáticos y personas de raza negra. Existe también una mayor predisposición en personas que tienen un familiar en primer grado con la enfermedad, existe una concordancia del 25%-50% en gemelos monocigóticos y sólo del 5% en dizigóticos(1)(5).

Los hallazgos patológicos en LES son manifestados por inflamación, anormalidades en los vasos sanguíneos las cuales pueden ser vasculitis o en vasos de mayor calibre y depósitos de complejos inmunes. Con afectación de múltiples órganos, entre ellos el riñón, en el que principalmente hay proliferación de células mesangiales y de la matriz mesangial, depósitos de inmunoglobulinas, siendo los tipos de nefritis lúpica, muy variables y cuyos indices de actividad y cronicidad se encuentran bien especificados en la clasificación de la OMS.

Ì

En el caso de la piel, las lesiones tienen una gama extensa (lupus discoide, vasculitis, etc...), en las cuales el mecanismo fisiopatológico es el anteriormente descrito, el corazón es afectado principalmente en el pericardio y endocardio con lesiones valvulares (endocarditis de Libman-Sacks), así también es aun motivo de investigación la afectación de grandes vasos no en forma de vasculitis, sino con ateroesclerosis acelerada, la cual se ha observado en mujeres con LES de larga evolución con o sin factores de riesgo cardiovascular.

Los marcadores séricos de la presencia de la enfermedad y/o de su actividad son de vital relevancia ya que forman parte directa de la fisiopatología y son de importante utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, los cuales son: Anticuerpos antinucleares (ANA), anti DNA de doble cadena (antiDNA), anti Smith (antiSm), anticuerpos dirigidos a diversos componentes del RNA (anti La, anti Ro), entre otros anti histonas, antiribosomales, etc...

Existen en la actualidad múltiples líneas de investigación en múltiples aspectos relacionados con ésta enfermedad, tales como estudios inmunológicos, histopatológicos, poblacionales, para conocer mejor su comportamiento clínico, susceptibilidad a padecerla y para encontrar nuevas y mejores opciones de tratamiento en la misma.

Como resultado de dichos estudios, se sabe ahora que existen diferencias raciales, socioeconómicas y sobre todo de género tanto en la frecuencia como en las manifestaciones clínicas así como en la susceptibilidad a padecerla.(4)



Con respecto a lo anterior, es interesante mencionar las diferencias de género en la presentación de la enfermedad, aunque el LES se ha considerado una enfermedad de mujeres, los hombres también pueden ser afectados, aunque en menor número, existiendo múltiples teorías como las hormonales encabezadas por la dehidroepiandrosterona (DHEA) entre otras, siendo todo lo anterior discutido en éste trabajo(4)(6)

Aunque está entendido que el LES tiene una alta incidencia en mujeres jóvenes, ésto puede no ser tan cierto y como ejemplo hay un estudio sueco realizado de 1981 a 1986, cuyos resultados arrojaron una incidencia en mujeres de 5.4 por 100,000 habitantes por año y una incidencia en hombres de 1 por cada 100,000, la mayor incidencia se encontró en el grupo de 55 a 74 años de edad siendo aproximadamente de 7.5 por 100,000 y la menor incidencia fue en el grupo de 15 a 24 años con una cifra de 1.2 por 100,000.

Existe otro estudio en Pennsylvania, con 191 casos reunidos desde enero de 195 a diciembre de 1990, reveló una incidencia de 3.5 por 100,000 en mujeres blancas y de 9.2 por 100,000 en mujeres de raza negra; Se tienen reportes de que la población afectada a nivel mundial es de aproximadamente 3 millones de mujeres y 300,000 hombres incluso como aproximación en una región urbana existen de 1000 a 1500 "posibles" personas que padecerán lupus por año y que requerirán investigación y observación (1),(5)

Dentro de las causas que intentan explicar las diferencias clínicas entre géneros, se encuentra la probable influencia de la DHEA, incluso se ha considerado utilizarla para el tratamiento del LES severo con menor incidencia de osteoporosis en comparación con los esteroides(2),(3). Se siguen realizando investigaciones con respecto al cromosoma X en la predisposición a enfermedades autoinmunes y a la severidad de las mismas(8)



Las características clínicas y serológicas de los pacientes con LES que se utilizan con motivos de clasificación, fueron bien definidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1982, y se requiere la presencia de 4 de los 11 criterios para establecer con un 98% de especificidad el diagnóstico de ésta enfermedad.

Se reporta una diferencia en la presentación clínica entre géneros, siendo los hombres los que manifestaron en forma más frecuente eritema malar (55%-39%), nefropatía (28%-15%), menor prevalencia de factor reumatoide (6%-19%), la serositis fue el síntoma inicial más frecuente (28%-16%) y la artritis fue la menos común y durante el seguimiento hubo una menor incidencia de artritis y eritema malar, sin embargo presentaron una mayor incidencia de otras complicaciones cutáneas como lesiones discoides o lupus subcutáneo(4), menor incidencia de trombosis (4%-15%) y anti Ro (6%-20%) (4)(6).

Es de relevancia mencionar la alta prevalencia de síndromes neuropsiquiatricos en mujeres y en mínima aparición en el sexo masculino(7)

El LES es una enfermedad como se ha descrito ya, de origen autoinmune con predominio del sexo femenino en la susceptibilidad a padecerla y con múltiples teorías que intentan explicar ésta diferencia, así como la que existe en relación a las manifestaciones clínicas que presentan entre géneros.



Desde 1982, el American College of Rheumatology estableció los criterios de clasificación para el LES, que incluyen tanto aspectos clínicos como serológicos, que en total suman 11 y de los cuales basta tener 4 o más en forma seriada o simultánea para realizar el diagnóstico, pareciera sencillo, sin embargo dado que la incidencia del LES es relativamente menor que la de enfermedades tales como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial sistémica, los médicos de primer contacto e incluso especialistas en Medicina Interna u otros tampoco no están familiarizados con éste tipo de pacientes y las manifestaciones clínicas al ser tan poco específicas son manejadas solo en forma sintomática o se consideran parte de otras enfermedades, lo cual trae como consecuencia un mal manejo y un aumento en las complicaciones para los pacientes.

Es de relevancia entonces mencionar que los criterios de clasificación para LES, se aplican tanto a hombres como a mujeres, sin embargo se ha documentado que existen diferencias en la frecuencia de presentación clínica y diferencias también serológicas dependiendo del género del paciente, además de que durante la evolución de la enfermedad tampoco se comportan igual y como ya se ha mencionado como ejemplo las manifestaciones articulares asi como la presencia de autoanticuerpos es menor en hombres en comparación con las mujeres, siendo en ellos más frecuente la afectación de las serosas, de la piel y del riñón.

El LES es una enfermedad que tiene una incidencia mayor de la que pensamos, ya que en mujeres la prevalencia en la población es de aproximadamente 9 de cada 100,000 habitantes, en el caso de los hombres 1.2 de cada 100,000 habitantes y cada año se agregan nuevos casos, y además el adecuado diagnóstico de ésta enfermedad es muy importante ya que la afectación hacia el paciente es múltiple a diferentes niveles y en grado variable, llegando en muchos casos a ser muy grave incluso provocando la muerte de los pacientes.



Consideramos que la piedra angular en nuestro trabajo para tratar a los pacientes con LES, inicia con un adecuado diagnóstico, con la sospecha de ésta enfermedad y por lo tanto debemos conocer el espectro de manifestaciones clínicas que pueden tener los enfermos y esto implica conocer las diferencias entre hombres y mujeres ya que si no las tomamos en cuenta podemos dejar de diagnosticar en forma temprana a los pacientes y aumentar la morbimortalidad en ésta enfermedad.

El objetivo de éste estudio es la determinación de las diferencias clínico-serológicas entre pacientes de ambos sexos vistos en la consulta externa de Reumatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez"

Así mismo nuestra hipótesis es que si existe relación entre el cromosoma X con la presentación clínica y la elevación de autoanticuerpos en sangre en el LES, y es conocida la diferencia cromosómica entre hombres y mujeres, entonces existirán diferencias en la presentación clínica y serológica del LES entre hombres y mujeres

El diseño del estudio es comparativo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal.



MATERIALES Y METODO:

Universo del estudio:

Pacientes de ambos sexos con LES (clasificados de acuerdo a los criterios del ACR 1982) de la consulta externa de Reumatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez"

Tamaño de la muestra:

Consta de 70 casos, de acuerdo al cálculo de tamaño de muestra divididos en dos grupos (35 hombres y 35 mujeres), considerando un nivel alfa de 5% y potencia de la prueba de 0.95, esperando un 30% de variación de las manifestaciones clínicas más frecuentes entre ambos sexos.

Asignación de casos: Se realizó en forma secuencial.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes tanto hombres como mujeres con diagnóstico de LES (clasificados de acuerdo a los criterios de selección del ACR 1982) sin hacer diferencias por edad o tiempo de evolución de la enfermedad. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes que tengan en forma simultánea enfermedades crónico-degenerativas como diabetes mellitus tipo 1 o 2, hipertensión arterial sistémica, neoplasias o patología hepática. Los criterios de eliminación fueron: Pacientes que una vez que fueron diagnosticados con LES, no hayan tenido un seguimiento mínimo de un año en la consulta externa.



Las variables independientes son el sexo masculino o femenino, la edad y el tiempo de evolución, las variables dependientes son la artritis, serositis, anticuerpos antinucleares, nefropatía, dermatosis, alteraciones hematológicas, alteraciones neuropsiquiátricas, fenómeno de Raynaud y caída de cabello.

La definición operacional de las variables se realizó de acuerdo a la indicada en los criterios de clasificación para LES del American College of Rheumatology de 1982.

- ARTRITIS: Artritis no erosiva que involucre dos o mas articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, edema o derrame articular.
- SEROSITIS: a) Pleuritis: Historia convincente de dolor pleurítico, frote pleural escuchado por un médico o evidencia de derrame pleural.
 - b) Pericarditis: Documentado por ECG, frote o evidencia de derrame pericárdico.
- AC.ANTINUCLEARES: Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunoflourescencia o un ensayo equivalente en cualquier tiempo y en ausencia de drogas asociadas con el síndrome de "lupus inducido por drogas".
- NEFROPATIA: Proteinuria persistente mayor de 0.5 gramos por día o mayor de 3+ si no se realiza análisis cuantitativo. Cilindros celulares, pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o combinados.



 DERMATOSIS: Eritema malar: Eritema combinado, plano o elevado sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los surcos nasolabiales.

Eritema discoide: Parches eritematosos con superficie queratósica adherente y folicular, cicatrices atróficas que pueden ocurrir en lesiones antiguas.

Fotosensibilidad: Eritema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la luz solar, referido por historia del paciente o por observación médica.

- ALT. NEUROPSIQUIATRICAS: Crisis epilépticas o psicosis en ausencia de drogas que las provoquen o alteraciones metabólicas como uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico.
- ALT. HEMATOLOGICAS: Anemia hemolítica con reticulocitosis, leucopenia menor de 4000/mm3 o linfopenia menor de 1500/mm3 en total en dos o mas ocasiones, trombocitopenia menor de 100,000/mm3 en ausencia de drogas nocivas.
- FENOMENO DE RAYNAUD: Fenómeno que se presenta al exponerse al frío en el cual los dedos se observan cianóticos o pálidos, ligeramente dolorosos, subsecuentemente durante la fase de recuperación se muestran hiperémicos.

Se realizó un análisis de expedientes de todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico vistos en la consulta externa de Reumatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez" en el periodo que comprende del 1º enero de 1996 al 1º enero 2002.



RESULTADOS

Fueron un total de 70 pacientes, de los cuales un total de 35 pertenecen al sexo femenino(50%) y 35 pertenecen al sexo masculino(50%)(gráfica 1), con una distribución de edades de 17 años la mínima y 54 años la máxima con un promedio de edades de 31 años y una desviación estándar de 10.13 (gráfica 2), en relación a la artritis se encontraron 34 mujeres como casos positivos para la misma y 15 pacientes masculinos con artritis y el resto no tuvieron artritis, con valor de Chi² de Mantel y Haentzel de 22.04 y un valor de p de 0.001, con una razón de momios de 0.02 con un intervalo de confianza de 0.00 a 0.18(gráfica 3)

Se encontraron 32 mujeres y 26 hombres con anticuerpos antinucleares positivos en títulos significativos y con diferentes patrones de moteado, sin embargo no se realizó análisis de éste último parámetro ya que no se encontró dicho dato en todos los expedientes revisados, con respecto a los ANA se obtuvo un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de 2.51 con un valor de p de 0.113, con intervalo de confianza de 0.05 a 1.26, y con razón de momios de 0.27(gráfica 4)

Con respecto a la serositis hubieron 26 hombres y sólo una mujer con éste dato clínico, con un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.001 con un intervalo de confianza de 11.18 al infinito, y una razón de momios de 98.22(gráfica 5)



El número de pacientes del sexo femenino con nefropatía fueron 18 y 24 hombres con la misma, con un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.14 y una razón de momios de 2.06, con intervalo de confianza de 0.64 a 6.14(gráfica 6)

Se obtuvo un resultado de 28 hombres con afectación cutánea y 32 mujeres con dermatosis, con un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.17, con intervalo de confianza de 0.06 a 1.84, con razón de momios de 0.37 (gráfica 7)

En relación a los hombres con trastornos neuropsiquiátricos se encontraron 7 pacientes, sin embargo en mujeres hubo 17 casos, con lo anterior se obtuvo un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.13, con intervalo de confianza de 0.12 a 1.49 y razón de momios de 0.43 (gráfica 8)

Con trastornos hematológicos se encontraron 23 hombres y 28 mujeres, con un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.282 con (gráfica 9)

Los pacientes que manifestaron caída de cabello pertenecientes al sexo femenino fueron 24 y del sexo masculino en número de 13, con un valor de Chi² de Mantel y Haentzel de p 0.008 con una razón de momios de 0.27 y un intervalo de confianza de 0.08 a 0.81(gráfica 10)



DISCUSION:

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune cuya incidencia es mayor en mujeres jóvenes, con un pico de edad de 15 a 40 años de edad, en nuestra investigación el límite menor de edad fue de 17 años y el límite mayor de 54 años, con un promedio de 31 años, lo cual corresponde a lo mencionado por Kelley y por otros autores con respecto a éste rubro.

Es conocido el predominio del sexo femenino, sin embargo en nuestra muestra se realizó la selección de forma homogénea es decir el mismo número de pacientes de ambos sexos ya que en éste trabajo no se buscó la prevalencia entre sexos, aunque cabe mencionar que en el total de los pacientes de la consulta reumatológica y en concreto el número de pacientes con LES en su mayoría corresponde al sexo femenino y cómo habíamos mencionado previamente dicha diferencia probablemente tenga una base genética como lo dice el estudio de Lahita llamado Neuroendocrine mechanisms in rheumatic diseases, sex hormones and systemic lupus erythematosus.

En relación a los marcadores séricos, los anticuerpos antinucleares (ANA), se encontraron presentes en pacientes de ambos sexos en forma similar, con una p de 0.11, por lo anterior cabe mencionar que la literatura marca un predominio discreto en la presencia de autoanticuerpos en mujeres, aunque en éste trabajo no se encontró dicha diferencia; Con respecto a los tipos de moteado de los anticuerpos antinucleares no pudimos establecer alguna relación ya que no se encontraron determinados en todos los pacientes.



La relación entre la serositis y los pacientes del sexo masculino tuvo una relación manifestada por una p de 0.001, llama la atención que sólo una mujer presentó afectación de serosas con derrame pleural, en cambio los hombres presentaron en su mayoría afectación pericárdica y pleural, esto corresponde a lo mencionado en otros estudios como el realizado por Cervera y Font en el European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus el cual fue una cohorte de 1,000 pacientes donde se mencionan más diferencias clínicas por ejemplo la nefropatía lúpica siempre se ha visto mayor en pacientes del sexo femenino, en nuestro estudio se obtuvo una relación inversa sin embargo cabe mencionar que la nefropatía se encontró presente en un número importante de pacientes, con una p de 0.14.

En el aspecto de la afectación cutánea, no se encontraron diferencias en la presentación de ambos géneros ya que se obtuvo una cifra similar en hombres y mujeres, con una p de 0.17, las manifestaciones cutáneas más comunes fueron el eritema discoide y la fotosensibilidad, en el estudio antes mencionado las dos anteriores patologías fueron también las más frecuentes en los pacientes estudiados.

Es también conocida la incidencia mayor de trastornos neuropsiquiátricos en las mujeres con lupus eritematoso sistémico sin embargo obtuvimos una p de 0.13, dicha diferencia ha sido documentada en el estudio de Ainiala y cols publicado en la revista *Neurology* en 2001, en su artículo: The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Sin embargo también hay documentados estudios en los cuales la diferencia no es significativa entre ambos géneros con respecto a trastornos neuropsiquiátricos lo cual coincide con lo hallado en nuestro estudio.



La diferencia en la presentación de los trastornos hematológicos fue de una p de 0.282, en una importante cantidad de pacientes hubo algún trastorno en la biometría hemática, lo más frecuente fue leucopenia y linfopenia, la trombocitopenia se presentó en menor cantidad.

Otra diferencia importante que hallamos fue una mayor incidencia de caída de cabello con una p de 0.008, ésta observación es poco mencionada en los artículos de revisión y originales que tenemos como referencia. La relación entre la presencia de artritis y el sexo femenino fue determinada con una p de 0.001, lo cual concuerda con lo manifestado en la literatura.

CONCLUSIONES:

En resumen, se encontraron diferencias importantes en cuanto a la caída de cabello y la serositis, no hubo diferencia significativa en cuanto a manifestaciones cutáneas o neuropsiquiatricas, la presencia de autoanticuerpos fue similar en ambos sexos, así mismo el predominio del sexo femenino con el masculino en la población general de pacientes con LES, y el rango de edades también correspondió al mencionado en la literatura. Además es de relevancia establecer la conclusión de que en nuestro estudio la artritis tuvo una relación significativa en la presentación clínica del LES en el sexo femenino.

Sería importante también de ser posible realizar un estudio con la población de pacientes portadores de LES en relación al tipo de nefropatía que presentan, o ver de manera más específica las dermatosis más frecuentes y su manejo en la consulta de nuestro hospital.

Con lo anterior podemos concluir que en nuestra población de pacientes con LES, las manifestaciones clínicas difieren en la forma de presentación, siendo en el sexo masculino la serositis como la más frecuente y en mujeres la artritis y la caída de cabello, por lo cual, podemos también concluir que debemos estar muy atentos en éstas diferencias para no omitir el diagnóstico de LES en los pacientes y tratar de mejorar su pronóstico en medida de lo posible.



La diferencia en la presentación de los trastornos hematológicos fue de una p de 0.282, en una importante cantidad de pacientes hubo algún trastorno en la biometría hemática, lo más frecuente fue leucopenia y linfopenia, la trombocitopenia se presentó en menor cantidad.

Otra diferencia importante que hallamos fue una mayor incidencia de caída de cabello con una p de 0.008, ésta observación es poco mencionada en los artículos de revisión y originales que tenemos como referencia. La relación entre la presencia de artritis y el sexo femenino fue determinada con una p de 0.001, lo cual concuerda con lo manifestado en la literatura.

CONCLUSIONES:

En resumen, se encontraron diferencias importantes en cuanto a la caída de cabello y la serositis, no hubo diferencia significativa en cuanto a manifestaciones cutáneas o neuropsiquiatricas, la presencia de autoanticuerpos fue similar en ambos sexos, así mismo el predominio del sexo femenino con el masculino en la población general de pacientes con LES, y el rango de edades también correspondió al mencionado en la literatura. Además es de relevancia establecer la conclusión de que en nuestro estudio la artritis tuvo una relación significativa en la presentación clínica del LES en el sexo femenino.

Sería importante también de ser posible realizar un estudio con la población de pacientes portadores de LES en relación al tipo de nefropatía que presentan, o ver de manera más específica las dermatosis más frecuentes y su manejo en la consulta de nuestro hospital.

Con lo anterior podemos concluir que en nuestra población de pacientes con LES, las manifestaciones clínicas difieren en la forma de presentación, siendo en el sexo masculino la serositis como la más frecuente y en mujeres la artritis y la caída de cabello, por lo cual, podemos también concluir que debemos estar muy atentos en éstas diferencias para no omitir el diagnóstico de LES en los pacientes y tratar de mejorar su pronóstico en medida de lo posible.

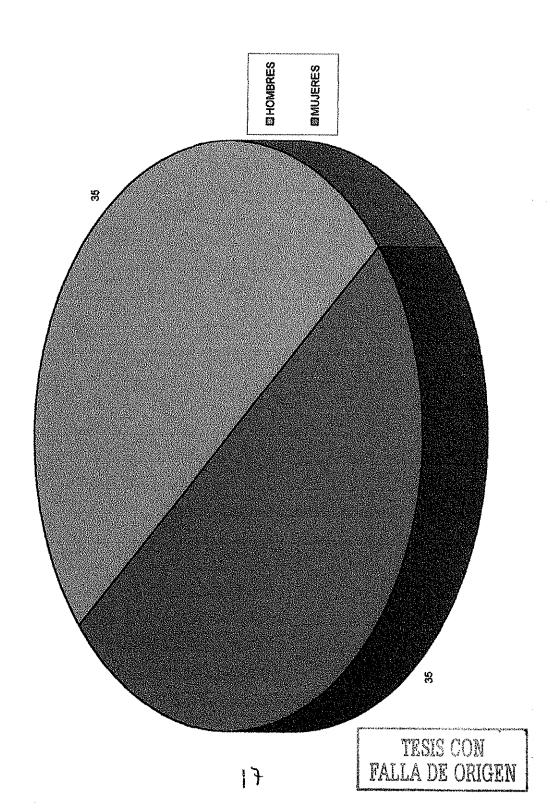


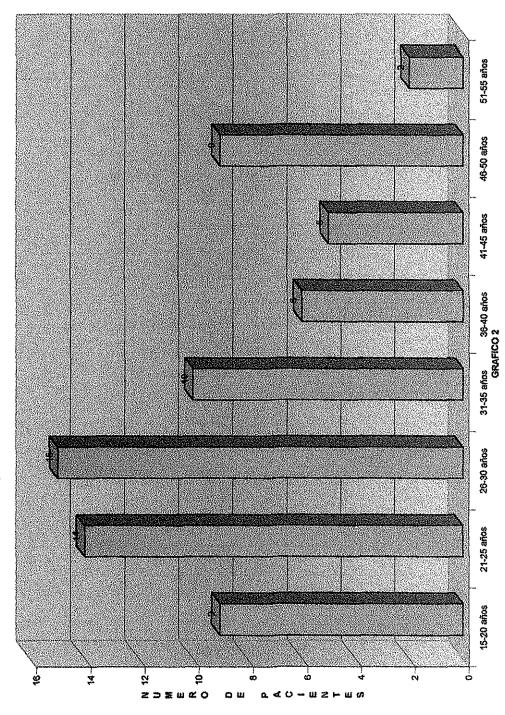
BIBLIOGRAFIA:

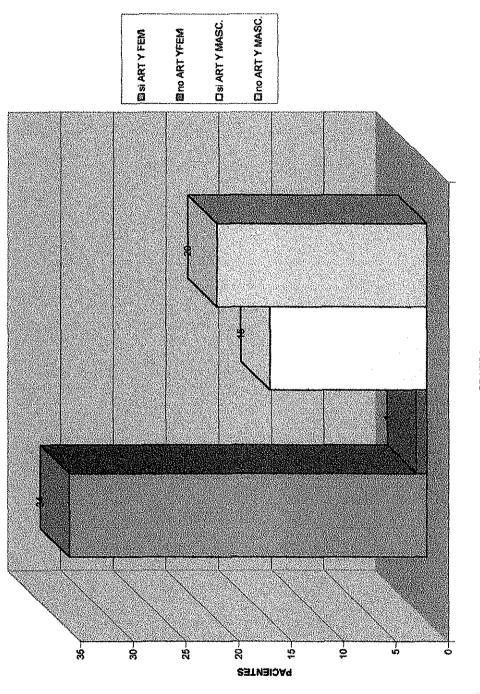
- (1) Ruddy: Kelley's Textbook of rheumatology, 6^a ed., Saunders Company 2001, p 1108
- (2) Van Vollenhoven RF.A double-blind, placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus: Lupus 1999;8:p181-7
- (3) Van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: *Rheumatic Dis Clin North Am* 26; 2000
- (4) Font J, Cervera R, Navarro M, et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and inmunological characteristics: Ann Rheum Dis 1992; 51: 1050-1052
- (5) Klippel JH: Primer on the rheumatic diseases, 11^a ed. Arthritis foundation 1997, pp 246-257.
- (6) Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Medicine (Baltimore) 1993; 72: 113-24
- (7) Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: *Neurology* 57; 2001
- (8) Lahita RG. Neuroendocrine mechanisms in rheumatic diseases, sex hormones and systemic lupus erythematosus: Rheumatic Dis Clin North Am 26; 2000



ANEXOS







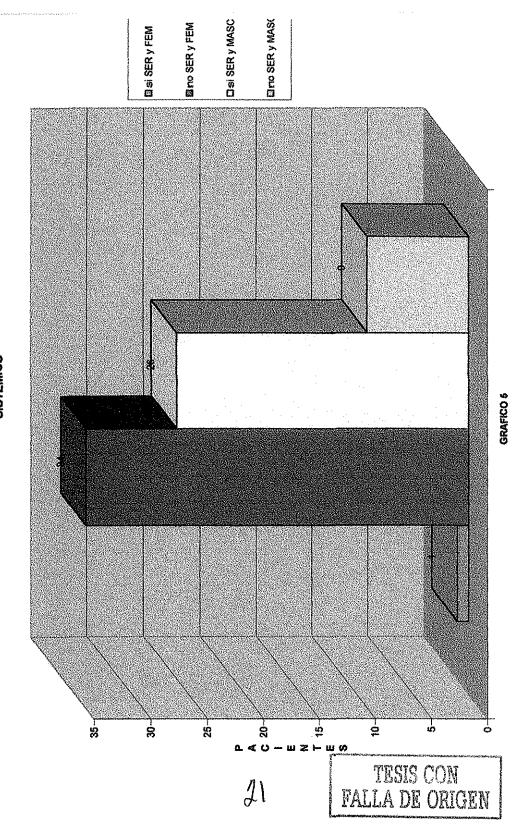
PRESENTACION DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN PACIENTES FEMENINOS Y MASCULINOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Ino ANA Y MASC. DSI ANA Y MASC. BINO ANA Y FEM EDSI ANA Y FEM 8 8 C 20.

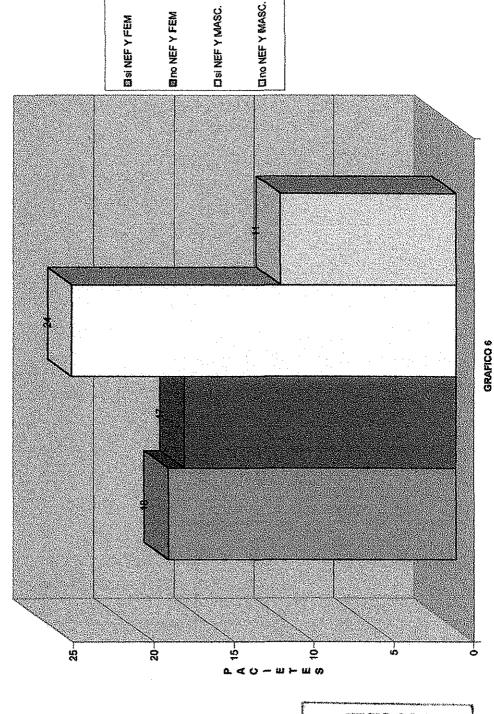
GRAFICO 4

20





PRESENTACION DE NEFROPATIA LUPICA EN PACIENTES FEMENINOS Y MASCULINOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



22

PRESENTACION DE DERMATOSIS EN PACIENTES FEMENINOS Y MASCULINOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

In DER Y MASC. CISI DER Y MASC. On DER Y FEM DSI DER Y FEM **GRAFICO 7** 35 8 8 ର 23

