

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna

Abril 2016



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Carlos Agustín Mencos Chang

Carné Universitario No.: 100022985

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"DISFUNCIÓN GONADAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA"**

Que fue asesorado: Dr. Edgar Ricardo Arreola Zavala

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para abril 2016.

Guatemala, 07 de Marzo de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes

Director

Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala,
12 de enero de 2016

Doctor
Carlos Mejía Villatoro
Docente Responsable
Postgrado de Medicina Interna
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Doctor Mejía:

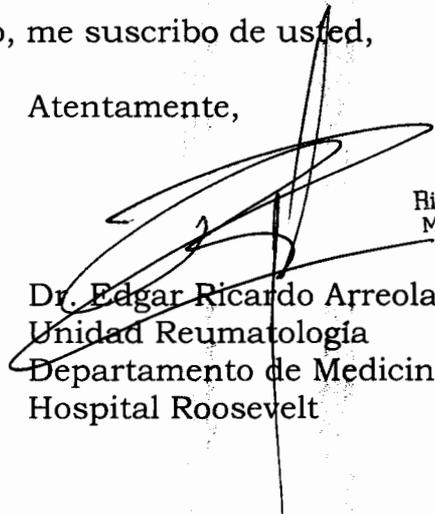
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

“DISFUNCION GONADAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMATICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA”

Realizado por el estudiante Carlos Mencos Chang, de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Ricardo Arreola
Medicina Interna
Col. 10,356

Dr. Edgar Ricardo Arreola Zavala
Unidad Reumatología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt

COORDINACIÓN GENERAL DE MAESTRÍAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT



OficioEEPHR07/2016

Guatemala 12 de enero del 2016

Dr. Carlos Mejía Villatoro
Docente Encargado
Maestría de Medicina Interna
Hospital Roosevelt

Dr. Mejía:

Por medio de la presente, le informo que he revisado el trabajo titulado **"Disfunción gonadal en pacientes con enfermedad Reumatica y uso de Ciclofosfamida"** del Dr. Carlos Agustín Mencos Chang, realizado durante el año 2013, el cual llena los requisitos básicos para realizar su defensa de tesis.

Sin otro particular:

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Vivian Karina Linares Leal
MSC. Medicina Interna
Revisora
Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

Copia archivo



ÍNDICE DE CONTENIDOS

	RESUMEN	i
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	4
III.	OBJETIVOS	36
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	37
V.	RESULTADOS	46
VI.	DISCUSIÓN Y ANALISIS	50
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
VIII.	ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS	Página
Tabla 1	8
Tabla 2	17
Tabla 3	39
Tabla 4	47
Tabla 5	48

RESÚMEN

DISFUNCIÓN GONADAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA DURANTE ENERO A DICIEMBRE DE 2013.

Autores: Dr. Carlos Mencos¹, Dra. Marlene Cárcamo², Dr. Ricardo Arreola³, Dr. Mynor Herrera⁴

Antecedentes: El tratamiento con ciclofosfamida (CFM) es necesario para enfermedades de tipo inmunológico, la disfunción gonadal como consecuencia de su uso, ha sido reportada entre el 11 y el 59%.

Objetivos: Determinar si el uso de ciclofosfamida intravenosa causa disfunción gonadal en pacientes con enfermedades reumáticas que consultan a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Materiales y Métodos: Diseño: prospectivo, controlado realizado en la unidad de reumatología del Hospital Roosevelt. Se incluyeron pacientes con enfermedad Reumática; se suministró 1 gramo mensual de ciclofosfamida, a femeninas de 12 años con ciclos menstruales regulares al inicio de la terapia y se compararon con respecto a presencia de amenorrea, disminución del líbido, niveles estradiol, FSH, LH. Se realizó cálculo de medidas de tendencia central para variables cuantitativa, distribución chi cuadrado y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, prueba de Dunn para comparaciones múltiples. Los datos se analizaron mediante el programa Excel, y software IBM SPSS Statistic Ed 2.

Resultados: Se incluyeron 72 mujeres, Grupo A enfermedades reumáticas con uso de CFM, (24); Grupo B enfermedades reumáticas sin uso de CFM (24), Grupo C sujetos sanos(24), 20.83% de los pacientes con ciclofosfamida presentó disfunción gonadal, versus 9% del grupo sin ciclofosfamida y 5% control sujetos sanos. El promedio de edad no fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló amenorrea contra las que continuaban con ciclos menstruales normales, 28.6 años y 25.6 (p: 1.08). La evolución de la enfermedad fue mayor en el grupo que desarrollo disfunción gonadal en comparación con las que no presentaron, (4.5 y 2.72 años) p 0.005.

Conclusiones: La disfunción gonadal en pacientes que recibieron ciclofosfamida se presenta en mujeres con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, comparado con estudios suramericanos.

Palabras clave: ciclofosfamida

1 Residente Medicina Interna

2 Médico Reumatólogo

3 Médico Reumatólogo, Jefe de Servicios Clínicos, Docente del Post-grado de Reumatología

4 Médico Reumatólogo, Jefe de la Unidad de Reumatología, Coordinador del Post Grado de Reumatología

I. INTRODUCCIÓN

La terapia agresiva con ciclofosfamida ha mejorado la respuesta del compromiso de órganos blanco en enfermedades reumatológicas severas como Lupus Eritematoso Sistémico (LES). El LES, es una enfermedad multifacética con síntomas que van de leves a severos y se asocia con aumento de la morbilidad y la mortalidad en el caso de la participación de órganos vitales tales como riñón. Desde su introducción en el manejo de Nefritis Lúpica, la Ciclofosfamida (CF) ha demostrado fuerte evidencia de eficacia, así como efectos secundarios, entre los que se menciona toxicidad gonadal.(4,7)

La comprensión de que los agentes citotóxicos, inicialmente introducidos por su capacidad para interrumpir el ácido nucléico y la síntesis de proteínas en las células malignas, también puede suprimir hiperactividad del sistema inmune, lo que llevó a su uso en enfermedades autoinmunes. Desde su introducción, el manejo de las enfermedades autoinmunológicas ha cambiado dramáticamente, y su pronóstico ha mejorado.(5,21)

Estudios prospectivos han mostrado la superioridad de la ciclofosfamida en controlar la enfermedad renal sobre medicamentos como azatioprina o prednisolona. (4, 19)

Pulsos intermitentes de ciclofosfamida mostraron ser tan efectivos como la dosis oral pero con menos efectos adversos. Además algunos estudios demostraron que en los pacientes tratados con pulsos prolongados de ciclofosfamida la frecuencia de exacerbación fue más baja comparado con pulsos cortos y un menor número progresaba a insuficiencia renal terminal. Se ha estudiado el compromiso de deterioro funcional de otros órganos aunque no tan ampliamente como en nefritis lúpica.(4,8,23)

La ciclofosfamida es administrada con esteroides ya sea oral (1 a 3 mg/kg) o intravenosa (0,5 a 1 g/m² de superficie corporal). Aunque no hay evidencia clara de que los regímenes difieran en su eficacia clínica en el LES, la ciclofosfamida oral ha sido reemplazada por la terapia con bolos en la práctica clínica dados sus efectos tóxicos menores principalmente toxicidad gonadal. Los efectos adversos bien documentados de la ciclofosfamida incluyen alopecia, intolerancia gástrica, mucositis, supresión de la médula ósea, cistitis, infecciones oportunistas y malignidad. La disfunción ovárica es uno de los principales efectos adversos en mujeres premenopáusicas en edad fértil, no solo por la fertilidad sino por el aumento de riesgos de osteoporosis y enfermedad

cardiovascular secundaria a la menopausia precoz, además es reportada en la literatura con rango que va de un 11 a un 59%. Esta variación depende de varios factores como la diferencia entre las dosis y la vía de administración; las prevalencias más altas se relacionan con ciclofosfamida oral.(4,8,9,22,26)

Estudios sobre toxicidad gonadal son escasos en la literatura con el problema agregado de no usar grupo control, y la mayoría de reportes con esquemas diferentes. Por todo lo anterior consideramos importante evaluar la prevalencia de disfunción ovárica en pacientes que reciben ciclofosfamida en pulsos intravenosos mensuales y además evaluar en nuestra población otras variables reportadas como son la relación con la edad, étnia, enfermedad de base y comorbilidades. (6,8,17,21)

Conocer la prevalencia de disfunción gonadal en nuestro medio es importante, por lo que se realizó el siguiente estudio prospectivo controlado y aleatorizado con el objetivo de determinar si el uso de ciclofosfamida intravenosa causa disfunción gonadal en los pacientes que consultaron a la clínica de la unidad de Reumatología de Hospital Roosevelt en el periodo entre de 2,012 -2,013; Se incluyeron en este estudio 72 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos de estudio: grupo de casos, en el que se incluyeron 24 pacientes con nefritis lúpica y uso de ciclofosfamida(Grupo A), un grupo control, en el que se incluyeron 24 pacientes con nefritis lúpica sin uso de ciclofosfamida(Grupo B), y un segundo control conformado por 24 sujetos sanos(Grupo C), a los tres grupos se les realizaron las siguientes pruebas al inicio del tratamiento y al finalizar: FSH(folículo estimulante) LH(hormona luteinizante), Estradiol. Se recopilaron datos sobre las principales variables epidemiológicas, con el propósito de conocer las características clínicas y epidemiológicas del grupo de estudio.

Se creó una base de datos en el software Microsoft Excel ® y se importó al software SPSS statistics 20 ®, para realizar el cálculo de medidas de tendencia central y distribución de wishart (chi cuadrado) para asociación variables cualitativas y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, se realizara prueba de Dunn para comparaciones múltiples entre las categorías de las variables independientes

Se obtuvo como resultados, que dentro del grupo A el tiempo de evolución de enfermedad fue de 4.5 años El 100% de los pacientes fue de género femenino, con una edad promedio de 27.8 años El porcentaje de pacientes del grupo A con disminución del libido fue de 45% comparado con los dos grupos control (17%, 7%). La amenorrea se presentó en un 14% en pacientes del grupo A a diferencia de los dos controles (9% y

4.54%). El promedio de edad no fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló amenorrea contra las que continuaban con ciclos menstruales normales, 28.6 años y 25.6,7 (p1.08), además se demostró que a mayor tiempo de evolución de enfermedad se presentó una mayor prevalencia de pacientes con amenorrea, siendo 4.08 años pacientes con amenorrea, y 2.92 para los pacientes sin amenorrea (p0.005).

El porcentaje de pacientes de etnia indígena fue de 66.7% y ladinas 33.3%, 5 pacientes del grupo A presentó disfunción gonadal éstas de etnia ladina 4(16.66%) y 1 (4.16%) de etnia maya. Con respecto al grupo B se presentó disfunción gonadal 1 paciente (4.16%) etnia ladina. Del total de los pacientes 2 (2.77%) presentó amenorrea al inicio del los pulsos de ciclofosfamida, y al final éste se incrementó a 11(15.27.%).

II. ANTECEDENTES

2.1 Definiciones

2.1.1 Disfunción Gonadal

Es el cese de la actividad ovárica antes de la edad normal de la menopausia, con la consiguiente amenorrea, pérdida de la fertilidad y disminución de la secreción de estrógenos. La condición se caracteriza por amenorrea, elevación de la hormona folículo estimulante (> 16.69 mU/mL), y disminución de los estrógenos (<38 mU/mL)

2.1.2 Lupus Eritematoso Sistémico

El lupus eritematoso generalizado (LES) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos.(5, 23)

2.1.3 Fisiopatología

El LES es causado por interacciones entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, originando respuestas inmunitarias anormales. Estas respuestas inmunitarias abarcan desde hiperreacción e hipersensibilidad de los linfocitos T y B hasta una regulación deficiente de la disponibilidad de antígenos con respuestas sostenidas por parte de los anticuerpos. La hiperreacción de las células T y B se traduce por una mayor expresión de determinadas moléculas, como HLA-D y CD40L, lo que demuestra que las células son activadas fácilmente por los antígenos que inducen las primeras señales activadoras y las moléculas que estimulan la activación celular completa a través de una segunda señal. El resultado final de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos patógenos y la formación de complejos inmunitarios que se unen a ciertos tejidos, provocando: 1) secuestro y destrucción de las células revestidas de Inmunoglobulinas; 2) fijación y segregación de las proteínas que forman el complemento, y 3) liberación de quimiotaxinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructoras en los tejidos. Muchos autoanticuerpos en las personas con LEG se dirigen contra complejos de DNA/proteína o RNA/proteína como los nucleosomas, una parte del RNA nucleolar y el RNA. Durante la apoptosis, estos antígenos emigran hasta la superficie celular, donde son

contenidos dentro de vesículas, y los fosfolípidos de la membrana cambian su orientación, de tal forma que las porciones antigénicas se acercan a la superficie.(5) Las moléculas intracelulares que cambian durante la activación o el daño celular emigran hasta la superficie celular. Se piensa que estos antígenos, ubicados cerca de las superficies celulares o en ellas, activan al sistema inmunitario para que produzca autoanticuerpos. En las personas con LES se altera la fagocitosis y la eliminación de células apoptóticas y complejos inmunitarios. Por tanto, en esta enfermedad existen antígenos que son presentados en ubicaciones que reconoce el sistema inmunitario; los antígenos, autoanticuerpos y complejos inmunitarios persisten durante un período prolongado, permitiendo que el daño de los tejidos se acumule hasta el punto en que produce una enfermedad clínica.(6,9)

El LES es una enfermedad multigénica. Es probable que los alelos de varios genes normales contribuyan un poco a las respuestas inmunitarias normales; si se acumulan variaciones suficientes, aparece la enfermedad. Algunos genes predisponentes se ubican en la región del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) (especialmente en genes con HLA de clase II DR y DQ, así como en genes con HLA de clase III que codifican C'2 y C'4). Los genes relevantes con HLA DR/DQ prácticamente duplican el riesgo de padecer SLE cuando existe un haplotipo de predisposición, y lo cuadruplican o sextuplican cuando existen dos o más. Algunas proteínas que son importantes para eliminar las células apoptóticas también participan en la predisposición genética; por ejemplo, las deficiencias homocigotas de los primeros componentes del complemento C1q, C'2 y C'4 y de algunos alelos del ligando enlazador de manosa aumentan el riesgo de padecer SLE. La deficiencia de C1q imparte el mayor riesgo genético conocido, pero es rara. Existen por lo menos cinco regiones cromosómicas, independientemente de HLA, que contienen genes de predisposición. Dentro de una de estas regiones del cromosoma 1 existen alelos que codifican los receptores Fc , que enlazan subgrupos de IgG (IgG1, -2 o -3). Los estadounidenses de ascendencia africana que heredan un alelo de FcγRIIA poseen un receptor que enlaza débilmente a Ig en un complejo inmunitario; estas personas corren mayor riesgo de padecer nefritis por lupus. Los caucásicos y asiáticos en ciertas poblaciones con alelos de Fc RIIIA que enlaza débilmente a Ig tienen predisposición para padecer SLE. Una región del cromosoma 16 contiene genes que predisponen a padecer SLE, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la presencia de "genes de autoinmunidad" que, al interactuar con otros genes, predisponen a padecer distintas enfermedades autoinmunitarias. Por tanto, el SLE es modificado por un conjunto de genes de

predisposición, algunos de los cuales interactúan. Probablemente también existen alelos de genes protectores. Estas combinaciones genéticas modifican las respuestas inmunitarias al ambiente externo e interno; cuando dichas respuestas son excesivas o demasiado prolongadas aparece la autoinmunidad.(8,12)

Varios estímulos ambientales intensifican el LES. Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. Probablemente varias de las infecciones que despiertan respuestas inmunitarias (anticuerpos y linfocitos T activados) y que tienen reacciones cruzadas con lo propio o con respuestas que, conforme maduran, desarrollan la capacidad de reconocer lo propio, facilitando las respuestas autoinmunitarias que generan el LES. La observación de que los niños y adultos con SLE tienen una mayor tendencia a adquirir el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) que los testigos de edad, sexo y etnia similares sin LES es intrigante, ya que el EBV activa a los linfocitos B y además contiene secuencias de aminoácidos que simulan secuencias en los empalmosomas, especificidad común de los autoanticuerpos en las personas con LES. Por tanto, la interrelación de la predisposición genética con el sexo y ciertos estímulos ambientales puede originar autoinmunidad.

Para producir la mayor cantidad de autoanticuerpos nocivos, las células B necesitan la ayuda de las T y estas funciones de las células T y B normalmente son atenuadas por diversos mecanismos. En los modelos murinos de LES, muchos sistemas atenuadores son anormales, incluyendo la generación de varios tipos de células T reguladoras y citolíticas y de sistemas atenuadores humorales idiotípicos.(8,13)

2.1.4 Patología

En el LEG, la biopsia de la piel enferma revela depósitos de Inmunoglobulina en la unión dermoepidérmica, lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y de los apéndices dérmicos. En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la nefritis por lupus en grados I (sincambios histológicos), II (cambios proliferativos confinados al mesangio), III (cambios proliferativos en los penachos de 10 a 50% de los glomérulos; cuanto mayor es la proporción de glomérulos dañados, tanto peor es el pronóstico), IV (glomerulonefritis proliferativa difusa en más de 50% de los

glomérulos], V (cambios básicamente membranosos con diversos grados de proliferación) y VI (fase terminal, glomérulos fibrosados). Además, los patólogos notifican la magnitud de los cambios inflamatorios (potencialmente reversibles) y crónicos (fibrosis irreversible en los glomérulos, túbulos renales y vasos sanguíneos). En general, no se recomienda administrar tratamiento a los pacientes con nefritis de grado I o II ni con cambios irreversibles extensos. Por lo contrario, en los pacientes con lesiones proliferativas de grados III, IV o V se recomienda administrar un esquema energético a base de inmunosupresores, puesto que la mayoría de estos pacientes desarrolla nefropatía terminal en un lapso de dos años si no recibe tratamiento. En los niños, el diagnóstico de LEG se establece con la biopsia renal sin necesidad de contar con otros criterios. (6).

2.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de SLE se basa en el cuadro clínico característico y la presencia de autoanticuerpos. La finalidad de los criterios es clasificar LEG en los pacientes que participan en los estudios clínicos; el autor los utiliza en cada paciente para calcular la probabilidad de que su enfermedad sea SLE. Cualquier combinación de cuatro o más de los 11 criterios, comprobados durante la historia clínica, aumenta las probabilidades de que se trate de LES (especificidad y sensibilidad de aproximadamente 95 y 75%, respectivamente). (5) En muchos pacientes se acumulan criterios adicionales con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en >95% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad; si varios análisis resultan negativos significa que el diagnóstico no es SLE. Por lo contrario, un título alto de anticuerpos IgG contra el DNA de doble hélice y de anticuerpos contra el antígeno Sm es específico de SLE y, por tanto, ratifican el diagnóstico en presencia de un cuadro clínico compatible. Su presencia en una persona con autoanticuerpos múltiples pero sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstica de LES, aunque estos individuos tienen un mayor riesgo de padecerla (6,22).

TABLA 1
CRITERIOS PARA CLASIFICAR EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO

Cuadro 300-2. Criterios para clasificar el diagnóstico de SLE ^a	
Eritema malar	Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malares
Eritema discoide	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas
Fotosensibilidad	La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema
Úlceras bucales	Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico
Artritis	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame
Serositis	Pleuritis o pericarditis demostradas por medio de ECG o frote o signos de derrame
Trastornos renales	Proteinuria >0.5 g/día o ≥3+, o cilindros celulares
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis sin más causas
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica o leucopenia (<4 000/ ^μ l) o linfopenia (<1 500/ ^μ l) o trombocitopenia (<100 000/ ^μ l) en ausencia de fármacos agresores
Trastornos inmunitarios	Anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos
Anticuerpos antinucleares	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA

^a La presencia ≥4 criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente, probablemente indica que se trata de SLE. Su especificidad es de aproximadamente 95% y su sensibilidad es de casi 75 por ciento.

Nota: ECG, electrocardiograma; dsDNA, DNA de doble hélice; ANA, anticuerpos antinucleares.

Fuente: Criterios publicados por EM Tan et al: *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; actualizados por MC Hochberg, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997

Al establecer el diagnóstico de LES es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes la descripción de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

4.2 Manifestaciones diseminadas

Al principio el LES suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones. Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona. El lupus eritematoso generalizado puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con períodos de remisión relativa; no obstante, es raro que remita completa y permanentemente (falta de

síntomas sin tratamiento). La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgiás. En algunos casos se trata de una enfermedad diseminada grave que requiere la administración de glucocorticoides y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados (7).

2.2.1 Manifestaciones musculoesqueléticas

La mayoría de los individuos con SLE padece poliartritis intermitente, leve o discapacitante, caracterizada por edema de los tejidos blandos e hipersensibilidad articular, casi siempre de las manos, muñecas y rodillas. La presencia de sinovitis visible sugiere que la enfermedad es diseminada y activa. Sólo 10% de los pacientes manifiesta deformidades articulares (manos y pies). Es raro observar erosiones en las radiografías y su presencia sugiere una artropatía inflamatoria distinta del lupus como artritis reumatoide. Si el dolor persiste en una sola articulación como la rodilla, el hombro o la cadera, se debe considerar la posibilidad de una necrosis ósea isquémica, en especial si no conlleva otras manifestaciones de SLE activo. La prevalencia de necrosis isquémica de hueso es mayor en el lupus eritematoso generalizado, principalmente en los pacientes que reciben glucocorticoides por vía sistemática. Algunas veces aparece miositis con debilidad muscular clínica, elevación de la cinasa de creatinina y datos de necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero en la mayor parte de los casos únicamente existen mialgias sin miositis franca. Los glucocorticoides y, en raras ocasiones, los antipalúdicos provocan debilidad muscular; estos efectos adversos deben distinguirse de la enfermedad activa (6).

2.2.2 Manifestaciones cutáneas

La dermatitis por lupus se clasifica en lupus eritematoso discoide, eritema generalizado, lupus eritematoso cutáneo subagudo y "otros". Las lesiones discoides son circulares, con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde existe destrucción permanente de los apéndices dérmicos. Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y el cuero cabelludo. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y la administración generalizada de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas con lupus discoide padecen lupus eritematoso generalizado (si bien 50% tienen ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema más común del SLE es un exantema fotosensible ligeramente elevado, en ocasiones escamoso, en la cara

(principalmente en las mejillas y la nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de los brazos. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudescimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría poseen anticuerpos contra Ro (SS-A). Los demás eritemas son menos comunes en el SLE, como la urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y en ocasiones constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras dolorosas en la mucosa bucal, que simulan úlceras aftosas e indican gran actividad generalizada de la enfermedad(7,10,13).

2.2.3 Manifestaciones del sistema nervioso central

El lupus eritematoso generalizado conlleva varias manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico; en algunos casos incluso constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunosupreso). Si los síntomas son causados por SLE, se debe definir si el origen es un proceso difuso o una vasculopatía obstructiva. La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción cognoscitiva, en particular problemas de la memoria y el razonamiento. También son frecuentes las cefalalgias; cuando son muy intensas indican una exacerbación de lupus y cuando son leves son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalalgia tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre consta de un anticonvulsivo y un inmunosupresor(7).

Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; es importante distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos, utilizando 40 mg, o más, de prednisona o su equivalente, y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. No es raro observar mielopatía, que suele ser incapacitante; se

recomienda administrar dosis altas de glucocorticoides dentro de las primeras horas o días de iniciados los síntomas.(11,15)

2.2.4 Obstrucción vascular

En los pacientes con lupus eritematoso aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Estos incidentes vasculares son más abundantes, pero no exclusivos, en los pacientes con lupus y anticuerpos contra fosfolípidos (*antibodies to phospholipids*, aPL). La isquemia cerebral es causada por obstrucción focal (ya sea inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Libman-Sachs. En estos pacientes se realizan estudios especiales para medir los aPL y para buscar el origen de las embolias con el fin de valorar la necesidad, intensidad y duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una aterosclerosis acelerada. El riesgo de padecer incidentes vasculares es casi 50 veces mayor en las mujeres con SLE menores de 45 años de edad que en las mujeres sanas. Algunas características vinculadas con el riesgo de padecer aterosclerosis son la edad avanzada, la hipertensión, la dislipidemia, los aPL, la calificación alta en cuanto a actividad de la enfermedad y las dosis altas acumuladas de glucocorticoides. Cuando aumenta la probabilidad de que el paciente padezca un incidente suscitado por la coagulación el tratamiento preferente consiste en administrar anticoagulantes durante un tiempo prolongado. Existen dos trastornos que pueden ocurrir simultáneamente (vasculitis y obstrucción vascular aséptica), en los que conviene administrar anticoagulantes e inmunosupresores.(7)

2.2.5 Manifestaciones pulmonares

La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos; en los casos más graves es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo son infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios imagenológicos. Las manifestaciones pulmonares más peligrosas son la inflamación intersticial que origina fibrosis y la hemorragia intraalveolar; probablemente ambas requieran tratamiento enérgico, tanto inmunosupresor como de sostén, poco después de su inicio (7).

2.2.6 Manifestaciones cardíacas

La manifestación cardíaca más frecuente es la pericarditis; casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los problemas cardíacos más graves son la miocarditis y endocarditis fibrinosa de Libman-Sachs. El trastorno endocárdico origina insuficiencia valvular, casi siempre aórtica, o bien incidentes embólicos. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunosupresores mejoren la miocarditis o endocarditis por lupus, pero normalmente se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardíaca, arritmias o incidentes embólicos. Como se explicó antes, los pacientes con SLE tienen mayor riesgo de padecer infartos del miocardio, casi siempre por una aterosclerosis acelerada (8).

2.2.7 Manifestaciones hematológicas

La manifestación hematológica más frecuente del LEG es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo que refleja la presencia de una enfermedad crónica. En otras ocasiones la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es común observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones ni necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si la cuenta plaquetaria es mayor de 40 000/ l y no hay hemorragia anormal no es necesario administrar tratamiento alguno. Sin embargo, para los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves se administran dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia.(7,9)

2.2.8 Manifestaciones digestivas

Algunas exacerbaciones del LEG se manifiestan por náusea, a veces acompañada de vómito y dolor abdominal difuso por peritonitis autoinmunitaria. Mientras el lupus se encuentra activo a menudo se elevan la aminotransferasa de aspartato (AST) y la aminotransferasa de alanina (ALT) séricas. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía generalizada. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y sepsis. Su tratamiento consiste en administrar un esquema inmunosupresivo enérgico a base de glucocorticoides en dosis altas; si recurre es necesario buscar otros tipos de terapéutica (7).

2.2.9 Manifestaciones oculares

El SLE se acompaña frecuentemente de síndrome de Sjögren y conjuntivitis inespecífica, pero esta rara vez ponen en peligro la vista. Por lo contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento enérgico a base de inmunosupresores, si bien no existen estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Dos complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son las cataratas (frecuente)y el glaucoma.(10)

2.3 Nefritis lúpica

La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros diez años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica. La biopsia renal es útil para planear el tratamiento actual y futuro. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% desarrollan síndrome nefrótico, y la mayoría padecen hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa no se corrige, casi todos los pacientes desarrollan nefropatía terminal en un lapso de dos años.(8)

2.3.1 Tratamiento

No existe curación para el LEG y las remisiones sostenidas completas son muy raras. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de mantenimiento destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos efectos secundarios de los medicamentos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo que justifica un tratamiento enérgico; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento.(8)

La base del tratamiento de cualquier manifestación del LEG que es potencialmente letal o puede dañar un órgano, es la administración generalizada de glucocorticoides (de 0.5 a 2 mg/kg/día por vía oral o 1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona por vía intravenosa diariamente durante tres días seguido de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente. (8)

La evidencia de que los glucocorticoides salvan la vida de estos pacientes deriva de una serie de estudios retrospectivos que se realizaron antes de la era de la diálisis; la supervivencia es bastante más prolongada en los individuos con glomerulonefritis proliferativa que reciben dosis altas de glucocorticoides (de 40 a 60 mg de prednisona diariamente durante cuatro a seis meses) que en los que reciben dosis menores. En la actualidad, las dosis altas se utilizan durante un período breve; los estudios clínicos más recientes sobre las acciones realizadas ante un SLE agresivo utilizan estas dosis durante cuatro a seis semanas. Más tarde, se reducen gradualmente pero con la mayor rapidez que permita la situación clínica, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día de prednisona, prednisolona o su equivalente o entre 10 y 20 mg cada tercer día (8,14).

La mayoría de los pacientes con un acceso de lupus agresivo necesita varios años de terapéutica de mantenimiento con dosis reducidas de glucocorticoides, que pueden aumentarse para prevenir o tratar las exacerbaciones. No obstante, se recomienda reducir gradualmente los glucocorticoides, puesto que casi siempre provocan efectos adversos graves. Los estudios prospectivos con controles sobre la nefritis activa por lupus demuestran que la administración de una dosis alta de glucocorticoides (1 000 mg/día de metilprednisolona durante tres días) por vía intravenosa comparada con la vía oral acorta

varias semanas el tiempo que transcurre hasta lograr la mejoría máxima, pero al final la función renal no mejora. El método tradicional es comenzar el tratamiento del LEG potencialmente fatal con bolos de glucocorticoides intravenosos en dosis altas, basados en los estudios sobre nefritis por lupus. Este sistema debe tener en cuenta una variedad de factores, como la presencia de otras enfermedades que se agravan con los glucocorticoides (infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, etc.). (7)

Otro grupo importante de medicamentos para el tratamiento del LEG son los citotóxicos. Casi todos los estudios prospectivos y comparativos sobre los citotóxicos se han llevado a cabo en pacientes con nefritis por lupus. De hecho, la ciclofosfamida, sustancia alquilante, se ha convertido en el medicamento tradicional para la nefritis potencialmente letal del lupus, en particular en los pacientes cuya biopsia renal presenta una nefritis proliferativa o membranoproliferativa grados III, IV y V según la OMS. Los estudios de ciclofosfamida que han tenido éxito también han utilizado glucocorticoides concomitantes; la respuesta a la ciclofosfamida comienza entre tres y 16 semanas después de emprender el tratamiento, mientras que la respuesta a los glucocorticoides comienza en las primeras 24 h. La ciclofosfamida se administra cuando el lupus agresivo es probablemente reversible; si la creatinina sérica es alta [p. ej., 265 mol/L 3.0 mg/100 ml] durante varios meses y la calificación de la cronicidad en la biopsia renal es alta indicando pocas probabilidades de responder. Los estudios prospectivos sugieren que la nefropatía terminal es menos frecuente en los pacientes que reciben ciclofosfamida (intermitente por vía intravenosa o a diario por vía oral) que en los pacientes que reciben únicamente glucocorticoides o azatioprina y glucocorticoides (8).

Estos beneficios pueden medirse cinco años o más después de iniciado el tratamiento azatioprina diaria. Cerca de 90% de estos pacientes era de raza blanca y lo importante de este factor es que la respuesta de la nefritis por lupus a la ciclofosfamida y los glucocorticoides es mejor entre los individuos caucásicos que entre los estadounidenses de ascendencia africana. Por tanto, la interpretación de los estudios que utilizan diversos métodos terapéuticos debe tomar en consideración ciertos factores raciales, la duración del seguimiento y las diferencias en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio.

Los efectos adversos que suelen repercutir en forma negativa sobre el uso de ciclofosfamida son: el índice alto de insuficiencia ovárica o testicular irreversible con las dosis acumuladas, la náusea y el vómito que acompañan a cada dosis intravenosa, la

alopecia y las infecciones frecuentes. En vista de que el tratamiento a base de glucocorticoides y ciclofosfamida tiene varios efectos adversos y desagrada a la mayoría de los pacientes, se han buscado otros fármacos citotóxicos y métodos menos tóxicos. Quizá la adición de azatioprina (antagonista de la purina) a los glucocorticoides reduce el número de exacerbaciones de LEG y la dosis de mantenimiento de los esteroides; no obstante, la eficacia de este método se demora varios meses y además la ciclofosfamida resulta eficaz en una mayor proporción de pacientes.

La azatioprina diaria por vía oral tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida diaria por la misma vía, pero la ciclofosfamida intermitente por vía intravenosa tiene menos efectos adversos que esta última. El micofenolato de mofetil (inhibidor relativamente específico de los linfocitos de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina) es un citotóxico eficaz en algunos pacientes con SLE agresivo.

En un estudio prospectivo reciente en pacientes chinos con nefritis por lupus se comparó el micofenolato diario por vía oral combinado con prednisolona durante 12 meses con ciclofosfamida diaria por vía oral combinada con prednisolona durante seis meses seguida de azatioprina diaria por vía oral y prednisolona; se observó bastante mejoría en aproximadamente 80% de los pacientes de ambos grupos al año de seguimiento aunque hubo menos efectos adversos con micofenolato. El clorambucilo es un fármaco alquilante que puede sustituirse con ciclofosfamida; el peligro principal de este fármaco es la posibilidad de suprimir irreversiblemente la médula ósea.(6) El metotrexato Los resultados a corto plazo de cualquier intervención (p. ej., uno o dos años) son interesantes, pero no describen correctamente la utilidad global del método. La duración del tratamiento con ciclofosfamida es controversial; en un estudio prospectivo con controles (de los U.S. National Institutes of Health) en el que se comparó el tratamiento intravenoso intermitente durante seis meses (dosis mensuales) con un tratamiento de 30 meses (seis dosis mensuales seguidas de una dosis trimestral), observando menos exacerbaciones en este último grupo. No obstante, en un estudio comparativo y prospectivo reciente se encontró una mejoría satisfactoria y similar con dos sistemas: ciclofosfamida intravenosa (500 mg/m²) mensual por seis meses más dos dosis trimestrales y luego añadiendo azatioprina diaria durante dos años; el otro sistema constaba de seis dosis de ciclofosfamida intravenosa cada dos semanas, 500 mg en total, seguida de (antagonista del ácido fólico) probablemente también es de utilidad en el tratamiento de la artritis y dermatitis, mas no para el SLE enérgico. Hoy en día se está estudiando la utilidad de la leflunomida, antagonista leucocítico relativamente específico de la pirimidina, en los

pacientes con SLE. La ciclosporina, que inhibe la producción de IL-2 e inhibe las funciones de los linfocitos T, no se ha estudiado en estudios clínicos comparativos y prospectivos en el SLE, pero algunos médicos la utilizan. Es potencialmente nefrotóxica, pero carece de toxicidad medular, así que el autor la utiliza (a dosis de 3 a 5 mg/kg de peso por vía oral) en pacientes con SLE y citopenia resistente a los esteroides o en aquéllos resistentes a los esteroides que han desarrollado supresión medular con los citotóxicos tradicionales(7).

TABLA 2

MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSOS SISTEMICO

Cuadro 300-4. Medicamentos para el tratamiento del SLE			
Medicamento	Dosis	Interacciones medicamentosas	Efectos adversos graves o comunes
NSAID, salicilatos (Ecotrin® y aspirin® de St. Joseph, aprobadas por la FDA contra el SLE)	Por lo general se necesitan dosis cercanas al límite superior recomendado	Inhibidores de A2R/ ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID: mayor frecuencia de meningitis aséptica, transaminitis, deterioro de la función renal, vasculitis cutánea Salicilatos: ototoxicosis, tinnitus
Glucocorticoides tópicos	Potencia intermedia para la cara; potencia intermedia a considerable para otras zonas	Ninguna conocida	Ambos: trastornos y síntomas digestivos, reacciones alérgicas, dermatitis, mareo, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infección
Filtros solares	SPF por lo menos de 15; de preferencia 30+	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Hidroxicloroquina# (puede añadirse quinacrina o usar ésta en su lugar)	200-400 mg/ día (100 mg/ día)	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareo, miopatía, ototoxicosis, neuropatía periférica, pigmentación cutánea, convulsiones, trombocitopenia

	0,07-0,3 mg/kg/día o cada dos días para los casos leves		cambios de temperamento, osteoporosis, psicosis
Succinato sódico de metilprednisolona, intravenoso ⁹ (aprobado en la nefritis por lupus)	Para los casos graves administrar 1 g IV diariamente por tres días	Igual que los glucocorticoides orales	Igual que los glucocorticoides orales (si se utilizan en varias ocasiones); anafilaxis
Ciclofosfamida ^b		Alopurinol, supresores de la médula ósea, factores estimulantes de colonias, doxorubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión medular, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menor por vía IV), carcinoma vesical, alopecia, náusea, diarrea, malestar general, cáncer, esterilidad
Intravenosa	7-25 mg/kg cada mes x 6; considérese la posibilidad de administrar mesna con cada dosis		
Oral	1,5-3 mg/kg/día Reducir la dosis ante una CrCl <25 ml/min		

Fuente: Tratado de Medicina Interna, Harrison Ed. 18 cap. 300, pág. 1126-1129

2.4 VASCULITIS:

La *vasculitis* es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele haber afección de la luz vascular y esto se vincula con isquemia de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. Este proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad; otras veces, la vasculitis constituye un fenómeno secundario a alguna enfermedad primaria. Además, las vasculitis pueden circunscribirse a un solo órgano, como la piel, o afectar simultáneamente a varios órganos y aparatos. (11)

2.4.1 Fisiopatología y patogenia

En general, se supone que la mayor parte de los síndromes de las vasculitis son ocasionados, por lo menos en parte, por mecanismos inmunopatogénicos que ocurren por reacción a ciertos estímulos antigénicos. Sin embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son casi en su totalidad indirectas y quizá reflejen epifenómenos, en lugar de una verdadera relación causal. Además, no se conoce la razón de que algunos individuos desarrollan vasculitis en respuesta a ciertos estímulos antigénicos, y no así otros. Lo más probable es que participen varios factores en la expresión final de un síndrome de vasculitis. Comprenden a la predisposición genética, el contacto ambiental y los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria a ciertos antígenos. (12,15)

2.4.2 Formación de inmunocomplejos patógenos

En general, las vasculitis se incluyen dentro del amplio grupo de las *enfermedades por inmunocomplejos* que abarcan la enfermedad del suero y ciertas enfermedades del tejido conectivo cuyo prototipo es el lupus eritematoso generalizado. El mecanismo más comúnmente admitido en las vasculitis es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos, aunque no está demostrado claramente el papel causal de los complejos inmunitarios en la mayoría de los síndromes vasculíticos. Los complejos inmunitarios circulantes no tienen que depositarse necesariamente en los vasos sanguíneos y producir seguidamente la vasculitis, y hay muchos pacientes con vasculitis en actividad que no tienen complejos inmunitarios demostrables en la circulación ni depositados en los vasos. Sólo rara vez se ha identificado el antígeno que realmente forma parte de los complejos inmunitarios (10).

A este respecto, se sabe que hay un subgrupo de pacientes con vasculitis generalizada, más concretamente en la poliarteritis, donde el antígeno de la hepatitis B forma parte de los complejos inmunitarios que circulan y se depositan en los vasos. El síndrome de crioglobulinemia mixta esencial guarda una relación estrecha con el virus de la hepatitis C; se han identificado viriones de hepatitis C y complejos antígenoanticuerpo con el virus de hepatitis C en los crioprecipitados de estos pacientes. El mecanismo de la lesión hística en las vasculitis mediadas por complejos inmunitarios es similar al descrito en la enfermedad del suero. En este modelo, se forman complejos antígeno-anticuerpo con exceso de antígeno que se depositan en las paredes de los vasos, cuya permeabilidad aumenta por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradicinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o los mastocitos consecutivamente a mecanismos

desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico intenso para los neutrófilos. Seguidamente, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan a los complejos inmunitarios y liberan enzimas intracitoplásmicas que lesionan la pared vascular. Cuando el proceso se vuelve subagudo o crónico, las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos. El denominador común del cuadro resultante es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos cuyo riego sanguíneo depende de los vasos afectados. Diversas variables ayudan a explicar por qué únicamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y sólo algunos vasos se lesionan en cada paciente. Algunas son la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar los complejos circulantes de la sangre, el tamaño y la propiedad fisicoquímica de los complejos inmunitarios, el grado relativo de turbulencia de la sangre circulante, la presión hidrostática intravascular en los distintos vasos y la integridad previa del endotelio vascular.(11)

2.4.2 Anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos

Los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (ANCA) son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas de los gránulos citoplásmicos de los neutrófilos y monocitos. Estos autoanticuerpos abundan en los pacientes con ciertos síndromes vasculíticos generalizados, especialmente la granulomatosis de Wegener y la poliangeitis microscópica, así como en los pacientes con glomerulonefritis necrosante semilunar. Existen dos categorías principales de ANCA según los objetivos de los anticuerpos. El término *ANCA citoplásmico* (c-ANCA) se refiere al patrón típico y granular con el que se tiñe el citoplasma bajo el microscopio inmunofluorescente cuando los anticuerpos séricos se fijan a los neutrófilos indicadores. El antígeno principal de c-ANCA es la proteinasa 3, que es la proteinasa neutra de serina de 29 kDa presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Más de 90% de los pacientes con granulomatosis típica activa de Wegener posee anticuerpos identificables contra la proteinasa 3. El término *ANCA perinuclear* (p-ANCA) se refiere al patrón de tinción perinuclear o nuclear más circunscrito de los neutrófilos indicadores. El objetivo principal de p-ANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros objetivos que originan un patrón de p-ANCA son la elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida y amplificadora de la permeabilidad. Sin embargo, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han ligado en forma convincente a las vasculitis. Se ha publicado que en distintos porcentajes de pacientes con poliangeitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis semilunar,

síndrome de Goodpasture y granulomatosis aparecen anticuerpos antimieloperoxidasa.(11)

El patrón de tinción de p-ANCA que no es producido por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con algunas enfermedades no vasculíticas como trastornos autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enfermedad inflamatoria intestinal, ciertos medicamentos e infecciones como endocarditis e infecciones respiratorias bacterianas en pacientes con fibrosis quística. No se conoce la razón por la que los pacientes con estos síndromes desarrollan anticuerpos contra la mieloperoxidasa o proteinasa 3, siendo que estos anticuerpos son muy raros en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Existen varias observaciones *in vitro* que sugieren los posibles mecanismos por los que estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de estos síndromes. La proteinasa 3 y la mieloperoxidasa residen en gránulos azurofílicos y lisosomas de los neutrófilos y monocitos en reposo, donde parecen ser inaccesibles a los anticuerpos séricos. No obstante, cuando los neutrófilos o monocitos son preparados por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa o la interleucina (IL) 1, la proteinasa 3 y mieloperoxidasa se trasladan hasta la membrana celular, donde pueden interactuar con el ANCA extracelular. A continuación los neutrófilos se desgranulan y producen una especie de oxígeno reactivo que puede dañar a los tejidos. Además, los neutrófilos activados por ANCA se pueden adherir a las células endoteliales *in vitro* y eliminarlas. Asimismo, la activación de neutrófilos y monocitos a través de ANCA induce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. Los experimentos recientes de transferencia adoptiva en ratones creados por medio de ingeniería genética aportan más pruebas sobre la participación directa de ANCA *in vivo* en la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, también existen varias observaciones tanto clínicas como de laboratorio que van en contra de la participación primaria de ANCA en este sentido. Algunos pacientes padecen de granulomatosis activa de Wegener en ausencia de ANCA; la concentración absoluta de anticuerpos no se correlaciona con la actividad de la enfermedad; muchos pacientes con granulomatosis de Wegener en remisión siguen teniendo una concentración alta de antiproteinasa 3 (C-ANCA) durante varios años . Por tanto, todavía no se conoce la participación de estos autoanticuerpos en la patogenia de la vasculitis generalizada.(11)

2.5 FUNCION GONADAL

Las hormonas sexuales, tanto femeninas como masculinas, son derivadas del colesterol, es decir, son esteroides gonadales. El principal esteroide testicular es la Testosterona, mientras que los principales esteroides ováricos son el Estradiol y la Progesterona. Ambas gónadas, son controladas por el eje Hipotálamo-Hipofisiario. En el Hipotálamo se produce la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH), que controlan la Adenohipófisis, en dos poblaciones diferentes de ésta, para la producción de LH y FSH (gonadotropinas). Pese a que los nombres de LH y FSH derivan de la acción que realizan en el sexo femenino, también ejercen acciones en el sexo masculino.

2.5.1 ACTIVIDAD GONADAL OVÁRICA

Desarrollo, estructura y función del ovario

2.5.2 Embriología

Las células germinales primordiales migran hasta el reborde genital adyacente al riñón mesonéfrico hacia la quinta semana de la gestación, y experimentan división mitótica. Las gónadas se encuentran en estado indiferenciado hasta la séptima semana de la vida fetal, época en la que puede efectuarse la distinción entre el ovario y el testículo. Desde el quinto mes de vida fetal, el folículo primordial está constituido por el oocito primario cuyo desarrollo se encuentra detenido en la meiosis, una capa circundante sencilla de células granulosas y una membrana basal que separa al folículo primordial de los tejidos de estroma circundantes (intersticiales). El ovario contiene un número finito de células germinales, que llegan a constituir unos siete millones de oogonias entre el quinto y sexto meses de gestación. De manera subsecuente el número de células germinales disminuye por un proceso de atresia, de modo que quedan cerca de un millón de ellas al nacer, quedan 400 000 en el momento de la menarquia y sólo hay unas cuantas al llegar la menopausia.(13)

2.5.3 Maduración puberal

La maduración final de los folículos ováricos se inicia durante la pubertad. Las dos hormonas principales que regulan el desarrollo folicular son las gonadotropinas hipofisarias, hormona folículoestimulante (*follicle stimulating hormone*, FSH) y hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH)). En el recién nacido, de manera concomitante con la disminución de las concentraciones de estrógenos y progesterona causada por la separación de la placenta, ocurre un aumento de rebote de la secreción de

gonadotropinas durante los primeros meses de vida. Con la maduración continua del eje hipotálamohipofisario, éste (llamado también gonadostato) se vuelve extraordinariamente sensible a la retroalimentación negativa producida por las concentraciones bajas de hormonas esteroideas circulantes, y disminuyen una vez más las gonadotropinas plasmáticas. Al aproximarse el momento de la pubertad, la disminución de la sensibilidad del gonadostato permite el aumento de la secreción de FSH y LH, posiblemente secundario al aumento de la secreción episódica o pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropinreleasing hormone*, GnRH) por el hipotálamo. El aumento en la secreción de estrógenos ejerce una retroalimentación positiva, que da por resultado intensificación de la descarga pulsátil de LH y, en última instancia, la menarquia y la ovulación, después de lo cual las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas llegan a los valores observados en la mujer adulta pero varían en el transcurso del ciclo menstrual. Después de la menopausia, se incrementan las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas y llegan a una meseta luego de cinco a 10 años, y se conservan constantes hasta el octavo o noveno decenio de la vida, tras los cuales tienden a disminuir. Aunque la función ovárica se encuentra regulada primordialmente por la LH y la FSH, el ovario es una fuente de hormonas y factores del crecimiento proteínicos, como inhibina y activina, que desempeñan una función de importancia en la función ovárica y en su regulación. La producción de inhibina por el ovario maduro explica, en parte, la reducción selectiva. Entre los 10 y los 11 años de edad empiezan a aparecer en las niñas los caracteres sexuales secundarios, es decir, el desarrollo del botón mamario (*telarquia*), a lo que sigue el desarrollo del vello púbico (*pubarquia*), y más tarde el crecimiento del pelo axilar (*adrenarquia*). Se cree que el crecimiento del vello por los andrógenos suprarrenales, cuyas concentraciones empiezan a elevarse entre los seis y ocho años de edad. Sobreviene acto seguido una fase rápida de crecimiento, que alcanza su nivel máximo a los 12 años de edad.(9,10)

La pubertad culmina cuando comienzan las menstruaciones cíclicas. El tiempo medio entre el inicio del desarrollo mamario y de la menstruación (*menarquia*) es de dos años. Los ciclos menstruales suelen ser irregulares e imprevisibles en los primeros años después de la menarquia, debido a la falta de ovulación. La edad de la menarquia es variable y depende parcialmente de factores socioeconómicos y genéticos, así como del estado general de salud. Parece que, en Estados Unidos, la edad media de la menarquia ha disminuido a un ritmo de tres o cuatro meses por decenio en los últimos 100 años y se sitúa en la actualidad alrededor de los 12 años; este descenso se atribuye

fundamentalmente a la mejoría de la nutrición. Se han correlacionado las concentraciones de leptina con el inicio del proceso de la pubertad. Ocurre una combinación crítica del peso corporal total y el porcentaje de grasa del cuerpo relacionada con desarrollo de insensibilidad hipotalámica a la retroalimentación de los esteroides, que tiene como consecuencia aumento de la secreción de gonadotropinas y, como culminación, la menarquia. Las niñas obesas tienen la menarquia con más prontitud que las que tienen un peso corporal normal. En cambio, pueden retrasar la aparición de la menarquia la participación activa en deportes o danza y los trastornos como desnutrición y enfermedades debilitantes crónicas. (13)

2.5.4 Ovario maduro

Morfología

Bajo el efecto de las gonadotropinas, se produce el reclutamiento de un grupo de folículos primarios, uno de los cuales, el "dominante", inicia la maduración a los seis a ocho días del ciclo menstrual; este proceso se caracteriza por crecimiento acelerado de las células de la granulosa y aumento de tamaño del antro, lleno de líquido. Los folículos reclutados, no destinados a la ovulación, comienzan a degenerar y sufren atresia similar a la observada durante la embriogénesis. Inmediatamente antes de la ovulación, la meiosis prosigue en el óvulo dominante, y se completa la primera división meiótica, apareciendo el primer corpúsculo polar. El antro aumenta rápidamente de tamaño (hasta 10 a 25 mm), con incremento del líquido folicular; la superficie del folículo adelgaza y se forma un estigma cónico. La ovulación a partir del folículo dominante tiene lugar de 16 a 23 h después de que la concentración de LH alcance su máximo valor o 24 a 38 h después de que se inicie dicha elevación; la ovulación es consecuencia de la rotura de la pared folicular en el área del estigma. Durante el proceso, tiene lugar la expulsión del óvulo y de la masa de células de la granulosa que lo rodea, que se denominan *células del cúmulo*. Se cree que la rotura se efectúa por la acción de enzimas hidrolizantes de la superficie del folículo, posiblemente regulada por prostaglandinas. La segunda división meiótica se inicia cuando el óvulo es fecundado por el espermatozoide, apareciendo entonces el segundo corpúsculo polar. Tras la ovulación, se inicia la formación del *cuerpo lúteo* en el residuo retenido del folículo ovulado; las células residuales de la granulosa y de la teca aumentan de tamaño y acumulan lípidos y un pigmento amarillo, la luteína, para convertirse en "luteinizadas". Después de 14 ± 2 días (vida funcional del cuerpo lúteo), comienza la atrofia del cuerpo lúteo, que es reemplazado finalmente por una cicatriz fibrosa o *cuerpo blanco*. No se conocen los factores que limitan la vida del cuerpo lúteo

humano. Sin embargo, si tiene lugar el embarazo, el cuerpo lúteo persiste por efecto de las gonadotropinas oriónicas placentarias y secreta progesterona para apoyar la fase inicial del embarazo (4).

2.5.5 Formación de hormonas

Hormonas esteroideas

Los esteroides ováricos, al igual que las demás hormonas esteroideas, derivan del colesterol. El ovario puede sintetizar colesterol de *novo*, pero también utiliza el que obtiene de las lipoproteínas circulantes como sustrato para la síntesis de hormonas esteroideas. Se cree que casi todas las células ováricas poseen la dotación enzimática completa necesaria para convertir el colesterol en estradiol sin embargo, los diferentes tipos celulares del ovario contienen cantidades variables de estas enzimas, por lo que en cada compartimiento principal predominan hormonas diferentes. Por ejemplo, el cuerpo lúteo produce fundamentalmente progesterona y 17-hidroxiprogesterona, mientras que las células de la teca y del estroma convierten el colesterol en los andrógenos androstenediona y testosterona. Las células de la granulosa poseen gran actividad de aromatasa, una enzima que participa en la síntesis de estrógenos; estas células utilizan como sustrato los andrógenos sintetizados por ellas mismas y por las células adyacentes de la teca.(13,23)

La LH actúa fundamentalmente regulando la primera etapa de la biosíntesis de hormonas esteroideas, es decir, la transformación del colesterol dentro de la mitocondria mediante la proteína reguladora aguda esteroideogénica (*steroidogenic acute regulatory, StAR*) y su conversión en pregnenolona. La FSH actúa regulando el proceso final, por el que los andrógenos sufren aromatización para convertirse en estrógenos. Por eso, cuando no existe FSH, la LH aumenta el flujo de sustrato y la formación de andrógenos, de progesterona o de ambos, mientras que, en ausencia de LH, el efecto de la FSH es sólo menor, por la escasez de sustratos disponibles para la aromatización.(10)

2.5.6 Estrógenos

El principal estrógeno secretado por el ovario y el más potente es el estradiol. La estrona también es secretada en el ovario, aunque su fuente principal es la conversión extraovárica de androstenediona en los tejidos periféricos. El estriol (16-hidroxiestradiol), el estrógeno preponderante en la orina, procede de la 16-hidroxilación de la estrona y del

estradiol. Los catecolestrógenos se producen por la hidroxilación de los estrógenos en posición C-2 o C-4 y actúan, a veces, como mediadores intracelulares de algunos efectos estrogénicos. Los estrógenos fomentan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la mujer y provocan el crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, disminución de la viscosidad del moco cervical y desarrollo del sistema de conductos mamarios. Los estrógenos alteran también los perfiles de lípidos y ejercen efectos sobre el endotelio vascular. El mecanismo de acción clásico de los estrógenos en los tejidos sobre los que actúan es semejante al de las otras hormonas esteroideas, y abarca fijación a un receptor nuclear de estas hormonas, ya sea un receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER) o un ER , e intensificación de la transcripción de diversos genes diana de su acción. Se cuenta cada vez con más pruebas de que los ER actúan también por mecanismos no clásicos para alterar la transducción de señales independientemente de la fijación del receptor al DNA. Los ER tienen sitios históricos de expresión específicos y se unen a diversos estrógenos con afinidades diferentes, y por este motivo confieren ciertas acciones selectivas. La fijación relativamente promiscua de los estrógenos sintéticos y naturales a los ER ha permitido el desarrollo de moduladores selectivos de este receptor (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) como tamoxifén y raloxifén.(13)

2.5.7 Progesterona

La progesterona es la principal hormona secretada por el cuerpo lúteo y la causante del efecto progestágeno, es decir, de la inducción de actividad secretora en el endometrio del útero, previamente estimulado por los estrógenos, como preparación para la implantación del huevo fecundado. La progesterona también induce la reacción decidual del endometrio. Otros efectos consisten en la inhibición de las contracciones uterinas, aumento de la viscosidad del moco cervical, desarrollo glandular de la mama y ascenso de la temperatura basal (efecto termógeno).(6)

2.6 Ciclo menstrual normal

El ciclo menstrual suele dividirse en una fase folicular o proliferativa y una fase lútea o secretora . La secreción de FSH y LH se halla sometida fundamentalmente a un control por retroalimentación negativa a partir de los esteroides ováricos (sobre todo, del estradiol) y probablemente de la inhibina (que suprime de manera selectiva la FSH), si bien la respuesta de las gonadotropinas depende de la concentración de estradiol. La

secreción de FSH desciende progresivamente a medida que aumentan los niveles de estrógenos, lo que refleja una retroalimentación negativa típica. En cambio, la secreción de LH se suprime de forma máxima con concentraciones bajas mantenidas de estrógenos y aumenta como respuesta a la elevación de estradiol, es decir, se trata de un control por retroalimentación positiva. La retroalimentación de los estrógenos actúa tanto en el hipotálamo como en la hipófisis. La retroalimentación negativa disminuye la GnRH e inhibe la producción de gonadotropinas; y la positiva se asocia con un aumento de la frecuencia de secreción de GnRH y de la sensibilidad hipofisaria a dicha hormona. La duración del ciclo menstrual se define como el intervalo comprendido entre el comienzo de un episodio de sangrado menstrual y el comienzo del siguiente. El ciclo menstrual de las mujeres en edad fértil es de 28 ± 3 días por término medio y la duración media del flujo menstrual es de 4 ± 2 días. En el momento de la menarquia y antes de la menopausia, es frecuente que el ciclo menstrual (habitualmente anovulador) se prolongue. Al final del ciclo menstrual, los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona descienden, aumentando simultáneamente los de FSH circulante, bajo cuyo efecto se inician el reclutamiento folicular y el desarrollo del folículo dominante del ciclo siguiente. Después del inicio de la menstruación, el desarrollo folicular continúa, pero las concentraciones de FSH descienden. Alrededor de ocho a 10 días antes de la máxima elevación de LH, a la mitad del ciclo, comienzan a elevarse los niveles plasmáticos de estradiol como consecuencia de su secreción por las células de la granulosa del folículo dominante en crecimiento. Las concentraciones de LH también ascienden (retroalimentación positiva) en la segunda mitad de la fase folicular. La secreción de estradiol es máxima inmediatamente antes de la ovulación, para descender luego. El aumento mantenido del nivel plasmático de LH que tiene lugar a continuación fomenta la maduración definitiva del folículo, que se asocia a la rotura del mismo y a la ovulación 16 a 23 h después de alcanzada la concentración máxima. En paralelo con el aumento de LH se produce un aumento menor de la concentración plasmática de FSH, cuyo significado fisiológico se desconoce. La progesterona plasmática comienza a elevarse inmediatamente antes de la mitad del ciclo y facilita el efecto de retroalimentación positiva del estradiol sobre la secreción de hormona luteinizante. Al comenzar la fase lútea, las gonadotropinas plasmáticas disminuyen y la progesterona del plasma aumenta. El ascenso secundario de los estrógenos provoca una mayor supresión de gonadotropinas. Cuando se acerca el final de la fase lútea, descienden los niveles de progesterona y estrógenos y se elevan nuevamente los de FSH, para iniciar el desarrollo del siguiente folículo (generalmente en el ovario contralateral) y del siguiente ciclo menstrual. Los niveles de inhibina A son bajos

en la fase folicular, pero alcanzan su concentración máxima en la fase lútea. Por el contrario, los niveles de inhibina B están aumentados en la fase folicular y disminuidos en la fase lútea. (14)

El endometrio que reviste la cavidad uterina experimenta considerables variaciones como respuesta a los cambios de las concentraciones plasmáticas de las hormonas ováricas. Paralelamente al descenso de los estrógenos y de la progesterona en el plasma y a la disminución de la función del cuerpo lúteo en la fase lútea final, se produce un vasoespasmo intenso en las arteriolas espirales que aportan sangre al endometrio, seguido de necrosis isquémica, descamación endometrial y hemorragia. El vasoespasmo es producto de las prostaglandinas locales. El comienzo de la hemorragia marca el primer día del ciclo menstrual; el endometrio se encuentra adelgazado al cuarto o quinto día del ciclo. Durante la fase proliferativa, el crecimiento glandular del endometrio depende de los estrógenos. Sin embargo, después de la ovulación, la elevación de la progesterona produce engrosamiento del endometrio y se opone a su crecimiento acelerado. El endometrio pasa a la fase secretora, que se caracteriza por tortuosidad de las glándulas, aspecto en remolino de las arteriolas espirales y secreción glandular.

Conforme involuciona la función del cuerpo lúteo, si no se produce la concepción, se inicia nuevamente la sucesión de acontecimientos que conducen a la menstruación. Los cambios difásicos de la temperatura basal corporal son característicos del ciclo ovulador y se deben a variaciones de la concentración de progesterona (fig. 326-4). Después de la ovulación, la temperatura basal aumenta de 0.3 a 0.5°C y se mantiene así durante la fase lútea, para regresar a las cifras basales normales (36.2 a 36.4°C) tras el inicio de la siguiente menstruación. (13)

2.7 Menopausia

La *menopausia* se define como el suceso final de la hemorragia menstrual en la mujer. Es consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos, proceso que se inicia durante el desarrollo fetal. La edad mediana de las mujeres en el momento en que se interrumpe la hemorragia menstrual es de 50 a 51 años. Antes de la menopausia el patrón de los ciclos menstruales es variable, pero el intervalo entre una y otra menstruación suele volverse más corto, porque el reclutamiento folicular se acelera a causa de los incrementos de la FSH. A menudo están elevadas las concentraciones de FSH y 17 -estradiol (E2) en el día

tres. Los ciclos ovulatorios persisten durante cierto tiempo, y a continuación se vuelve frecuente la anovulación. Los ovarios de las mujeres posmenopáusicas son pequeños y arrugados y las células residuales que contienen son predominantemente de estroma. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos y andrógenos se encuentran reducidas, pero no faltan estas hormonas por completo. Antes de la menopausia la androstenediona plasmática se deriva casi por igual de las glándulas suprarrenales y de los ovarios; después de la menopausia se interrumpe la contribución ovárica, de modo que las concentraciones plasmáticas de androstenediona disminuyen en 50%. Sin embargo, el ovario menopáusico sigue secretando testosterona, la cual probablemente se produzca en las células del estroma. Después de la menopausia la formación extraglandular de estrógenos es la vía principal de la síntesis de estrógenos. Como el tejido adiposo es un sitio principal de producción extraglandular de estrógenos, la formación periférica de estas hormonas puede estar realmente incrementada en mujeres posmenopáusicas obesas. El estrógeno predominante formado es la estrona más que el estradiol.(8,21)

2.7.1 Gonadotropinas hipofisarias

Las gonadotropinas plasmáticas se miden por inmunoanálisis. Como FSH y LH se secretan de manera pulsátil, puede ser difícil interpretar los resultados obtenidos de una sola muestra de suero. Más aún, los valores varían con amplitud durante el ciclo menstrual, de manera particular en el momento de la fase rápida de descarga de gonadotropinas durante la mitad del ciclo. En consecuencia, las mediciones plasmáticas de gonadotropinas tienen su principal aplicación para valorar a mujeres en las que se sospecha insuficiencia ovárica y para brindar apoyo al diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) o de hipogonadismo hipogonadotrópico. Las concentraciones de FSH que se encuentran persistentemente por arriba de 40 UI/L son diagnósticas de insuficiencia ovárica, y una cifra de LH menor de 0.8 UI/L sugiere hipogonadismo hipogonadotrópico. (14)

2.8 Actividad gonadal testicular

En el tejido testicular existen dos compartimentos funcionales: Tubular, donde se produce la espermatogénesis adyacente a las células de Sertoli; e Intersticial, donde las células de Leydig producen Testosterona (T) a partir del colesterol (esteroidogénesis).

En los tejidos donde actúa la testosterona, ésta se reduce de inmediato gracias a la enzima 5α reductasa, a Dihidrotestosterona (DHT), que es un andrógeno mucho más potente que la Testosterona.

Aparte de la T y DHT, se producen otros andrógenos. La Androstenediona se produce tanto en testículos como en corteza suprarrenal (en la mujer también), y la Dehidroepiandrosterona se sintetiza fundamentalmente en la corteza suprarrenal de ambos sexos. Estas dos hormonas tienen una potencia muy baja.

T y DHT inducen y mantienen caracteres masculinos primarios (relacionados con la reproducción) y secundarios (relacionados con los cambios corporales y de comportamiento). Además, la T es absolutamente necesaria para el proceso de Espermatogénesis, aumenta la masa muscular y la síntesis proteica. Testosterona tiene acción en casi todos los tejidos, pero no es ella la que se une directamente al receptor nuclear, sino la DHT.

En el Hipotálamo se produce GnRH, que provoca la secreción en la adenohipófisis, de LH y FSH. (15)

LH actúa en el compartimiento intersticial, en las células de Leydig, estimulando la producción de Testosterona. A su vez, la Testosterona tiene feedback (-) a nivel de Adenohipófisis e Hipotálamo.

FSH actúa en el compartimiento tubular, estimulando la actividad de las células de Sertoli, que servirán de apoyo durante la espermatogénesis.

Sertoli bajo la acción de FSH, produce ABP 2 la que concentra Testosterona en el compartimiento tubular. De esta manera, a altas concentraciones de Testosterona, puede ocurrir la espermatogénesis. (15)

2.8.1 Desarrollo y estructura de los testículos

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una cascada genética que es iniciada por el SRY (gen relacionado con el sexo situado en el cromosoma Y). El gen SRY induce a la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y, junto con las células mioideas peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrollarán para formar los túbulos seminíferos.(8,21)

Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y la vesícula seminal. La testosterona también es convertida en dihidrotestosterona (véase más adelante en el presente capítulo), que rige la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por la producción del factor 3 semejante a la insulina (*insulin-like factor 3*, INSL3) por las células de Leydig, el cual actúa mediante un receptor denominado *Great* (que en inglés representa receptor acoplado a la proteína G que afecta al descenso testicular [*G protein-coupled receptor affecting testis descent*]). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibitoria mülleriana (*müllerian inhibiting substance*, MIS), que produce la regresión de las estructuras de Müller como son las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina. (16)

2.8.2 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en el varón adulto.

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH . Es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo cual da por resultado pulsos correspondientes de la LH y la FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las amplias variaciones en los niveles de LH y testosterona, aun en el mismo individuo. La hormona luteinizante ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. El control regulador de la síntesis de andrógenos es mediado por la retroalimentación de la testosterona y los estrógenos, tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La

hormona foliculoestimulante actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogénia y la generación de productos de Sertoli como la inhibina B, que suprime selectivamente la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH regula ambas gonadotropinas; la espermatogénia requiere altos niveles de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli, necesarias para el funcionamiento normal de los testículos. (15)

2.8.3 Transporte y metabolismo de la testosterona

En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 g/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona. La testosterona circulante se une a dos proteínas plasmáticas: globulina fijadora de hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) y albúmina. La SHBG fija la testosterona con mucho mayor afinidad que la albúmina. Sólo 0.5 a 3% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica; sin embargo, la hormona unida a la albúmina se disocia pronto en los capilares y puede estar biodisponible. Las concentraciones de SHBG se reducen por factores como andrógenos, obesidad, insulina y síndrome nefrótico. A la inversa, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas y el envejecimiento conllevan altas concentraciones de globulina fijadora de hormona sexual. La testosterona es metabolizada de manera predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, ante todo en la próstata y en la piel. En el hígado, la testosterona es convertida por un conjunto de pasos enzimáticos en androsterona, etiolanolona, dihidrotestosterona y 3- androstenediol. Estos compuestos experimentan glucuronización o sulfatación antes de ser excretados por los riñones. (15)

2.8.4 Hipogonadismo hipogonadotrópico

En virtud de que la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por niveles bajos de

testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves se observan una ausencia completa de desarrollo puberal, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o detenimiento del desarrollo sexual. Los perfiles secretorios de LH en 24 h son heterogéneos en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad de las anomalías de la frecuencia de amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores basales de LH se encuentran bajos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo cual hace recordar el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico puede clasificarse en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos muy comúnmente implican deficiencia de GnRH, con la consiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más comunes que los congénitos y pueden deberse a diversas lesiones ocupativas al nivel silla o a enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis. (17)

2.9 CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Pertenece a la familia de los fármacos alquilantes, inhiben la síntesis de ADN y dañan a las células de división rápida, como el epitelio germinal. Es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Esta enzima hepática convierte la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN, al reaccionar con éste los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. En los testículos el epitelio germinal es más sensible al efecto gonadotóxico del tratamiento que las células de Leydig, encargadas de la producción de testosterona. Los ovarios son más resistentes a la quimioterapia que los testículos, pero también pueden sufrir una depleción de ovocitos con ciertos agentes citotóxicos, como los agentes alquilantes. La irradiación a los ovarios puede afectar al número de ovocitos y resultar en una menopausia precoz. Por otro lado, es importante señalar que el craneofaringioma es el tumor intracraneal que más frecuentemente afecta la secreción de gonadotropinas. Otros

tumores de la región hipotálamo-supraselar que pueden interferir en la secreción de gonadotropinas son: germinomas, astrocitomas, gliomas, adenomas intraselares e histiocitosis de células de Langerhans. La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras. Pertenece a la familia de los fármacos alquilantes entre los que se encuentran el busulfan, clorambucil y melfalan. La ciclofosfamida es activa en la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no de Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda, el carcinoma de mama, el cáncer de ovario, los cánceres pulmonares, la micosis fungoide, el mieloma múltiple, el neuroblastoma y el retinoblastoma. También se ha utilizado para tratar enfermedades inmunológicas como el síndrome nefrótico, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide, la enfermedad injerto contra huésped y el rechazo después de los trasplantes de órganos, su mecanismo de acción se encuentra como un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Estas enzimas hepáticas convierten la ciclofosfamida en primer lugar a aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida, y luego a acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. Su biodisponibilidad después de una dosis oral de hasta 100 mg, la ciclofosfamida se absorbe por el tracto digestivo. Las dosis de 300 mg o más, muestran una biodisponibilidad del 75%. Los metabolitos activos de la ciclofosfamida se distribuyen por todos los tejidos, pero el fármaco no pasa la barrera hematoencefálica en dosis suficientes como para tratar la leucemia meníngea. La ciclofosfamida se detecta en la leche materna y alcanza unas concentraciones en el líquido amniótico que son un 25% las observadas en el plasma. El fármaco se une sólo en pequeña proporción a las proteínas del plasma. Aproximadamente el 15% de la dosis se elimina como fármaco sin alterar en la orina.

En la mujer la depresión gonadal por CFA se produce a nivel de los folículos primordiales y antrales, ocasionando oligo y amenorrea en el varón afecta a la capa germinal epitelial de los tubos seminíferos condicionando oligoazoospermia y disminución del tamaño o atrofia testicular. Recientemente se ha revisado la epidemiología del fracaso ovárico producido por CFA y las posibles estrategias para la preservación de la función de este órgano. El riesgo de amenorrea varía entre 11-59, aunque puede ser menor con la administración en pulsos intravenosos, pero la diferencia no es substancial. El riesgo aumenta con la edad de la paciente y la dosis. En los varones el riesgo de azoospermia varía entre 50-90%, en pacientes con quimioterapia. Existe menos información en

enfermedades autoinmunes, pero también ocurre con frecuencia. La dosis que puede causar toxicidad gonadal en varones puede ser muy pequeña . La recuperación de la función ovárica o de la espermatogénesis son imprevisibles, pudiendo producirse esterilidad irreversible. Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con CFA se recomienda congelar óvulos o espermatozoides. El riesgo de infertilidad puede ser disminuirse en las mujeres mediante tratamiento con inhibidores de gonadotropinas. Un estudio sugiere que los anticonceptivos con dosis altas de estrógenos protegen de la toxicidad gonadal, mientras que las dosis bajas utilizadas en otro estudio no muestran este efecto protector. En los varones, la utilización de testosterona también disminuye la toxicidad gonadal. El riesgo de falla ovárica prematura (FOP), incluyendo la esterilidad y síntomas de la menopausia, como resultado de la ciclofosfamida intravenosa en el tratamiento, puede retrasar la aplicación o aceptación de esta terapia en las pacientes jóvenes. Los efectos de la terapia ciclofosfamida son también graves en los hombres.

La ciclofosfamida provoca la muerte celular en los ovarios y testículos de forma acumulativa e irreversible. En las mujeres con LEG ó otras enfermedades reumáticas se ha determinado que las tasas de incidencia de la insuficiencia ovárica es del 30-78%. Estas tasas muy diferentes podrían explicarse por la distribución de las edades entre poblaciones estudiadas. Después de la menarquía, el ciclo del tratamiento es un riesgo significativo independiente factor de daño al ovario, las mujeres mayores de 24 años tienen un riesgo tres veces mayor de insuficiencia ovárica que aquellas por debajo de esta edad. Tradicionalmente los niños pre-puberes han sido los que tienen un riesgo relativamente bajo de fracaso gonada, pero una disminución del riesgo no ha sido uniformemente demostrado en varios estudios de niños y niñas. Durante el análisis histológico del tejido ovárico en mujeres con terapia prolongada con ciclofosfamida oral reveló la completa ausencia de estructura folicular. (18)

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general.

Determinar si el uso de ciclofosfamida intravenosa causa disfunción gonadal en pacientes con enfermedades reumáticas que consultan a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt durante el mes de enero a diciembre de 2013.

3.2. Objetivos específicos

- 3.2.1 Cuantificar la frecuencia de pacientes con disfunción gonadal con uso de ciclofosfamida.
- 3.2.2 Cuantificar la frecuencia de pacientes con disfunción gonadal sin uso de ciclofosfamida.
- 3.2.3 Conocer las características demográficas de los pacientes con enfermedad reumatológica con y sin uso de ciclofosfamida.
- 3.2.4 Determinar la relación entre la disfunción gonadal y tiempo de evolución de la enfermedad reumatológica.

V. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio:

Estudio prospectivo controlado y aleatorizado, que se realizó en los pacientes de la clínica de enfermedades reumáticas que recibieron tratamiento con ciclofosfamida que consistió en bolos mensuales intravenosos de dosis de 1 gramo titulada durante seis meses. Se extrajeron muestras sanguíneas para medición hormonas folículo estimulante, Luteinizante, y Estradiol en la fase media del ciclo menstrual. Se controlaron grupos pareados por edad y sexo, dentro de los cuales se encuentran:

- Grupo A: Pacientes con enfermedad reumatológica tratados con ciclofosfamida.
- Grupo B: Pacientes con enfermedad reumatológica que no reciben tratamiento con ciclofosfamida.
- Grupo C: Individuos sanos.

4.2 Unidad de Análisis:

Pacientes que asistieron a Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, y necesitaron terapia farmacológica con inmunosupresores.

4.3. Población Objetivo:

Pacientes que asistieron a Unidad de Reumatológica del Hospital Roosevelt con tratamiento de ciclofosfamida.

4.4 Población y muestra

4.4.1. Población o universo:

Pacientes con enfermedad reumatológica que recibieron tratamiento con ciclofosfamida, que asistieron a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt durante enero a diciembre de 2013.

4.4.2 Marco muestral:

Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

4.4.3 Muestra:

Se incluyeron a los pacientes con enfermedad reumatológica tratados con ciclofosfamida por vía intravenosa en la sección de infusión de la Unidad de Reumatología de enero a diciembre de 2013.

4.4.4 Tamaño de la muestra

La Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt cuenta con una población de 48 pacientes al año con enfermedad reumatológica que inicia tratamiento I.V. con ciclofosfamida según datos obtenidos de la clínica de infusión de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Por lo que tomando como población sujeta a estudio, se utilizó la fórmula siguiente: Se utiliza un intervalo de confianza de 95%, un margen de error del 5% y una proporción de éxito de 0.5 debido a que no existen estudios anteriores.

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$
$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 0.5 * 48}{38}$$

$$(0.05^2 * (48 - 1) + 1.96^2 * 0.5 * 0.5)$$

$$n = 42.75 = 43$$

En la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt se inició tratamiento I.V. con ciclofosfamida a 4 pacientes al mes; siendo un total de doce meses para la realización del estudio, y que éste tenga validez.

4.5. Selección de los sujetos de estudio

4.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad reumática (Lupus Eritematoso Generalizado, Esclerodermia, Artritis Reumatoidea, Vasculitis Sistémica).
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que sean mayores de 12 años que reciben su primer pulso I.V. con ciclofosfamida.
- Pacientes e individuos sanos que aceptaron participar voluntariamente firmando el consentimiento informado del estudio.

4.5.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes femeninos con amenorrea previo a tratamiento (menopausia, ooforectomía, hipogonadismo hipogonadotrópico)
- Pacientes que hayan recibido previamente terapia con ciclofosfamida.

4.6. Definición y operacionalización de variables:

TABLA. 3

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo		Cuantitativa	De razón	Años

	transcurrido de una persona, desde el nacimiento hasta la fecha por grupos etarios.	Adolescentes 12 – 17 años. Adultos 18 – 65 años. Adulto mayor ≥ 65	Discreta		
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los seres humanos.	Diferencia entre masculino y femenino anotada en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Masculino/Femenino
Ciclofosfamida	fármaco antineoplásico que también tiene propiedades inmunosupresoras.	Suministro de 1gr IV mensual por 06 pulsos.	Cualitativa	Nominal	Si / No
Disfunción Gonadal	Alteración de la función gonadal que implica disminución de su función	Valores de hormona folículo estimulante mayor 16.69	Cualitativa	Nominal	Si / No

		mUI/ml Estradiol menor de: 38mUI/ml Luteinizante mayor de 89 mUI/ml Testosteron a ≤3mcgr (fase media)			
Amenorrea transitoria	consiste en la ausencia de menstruación durante un periodo igual o superior a 6 meses; siendo su duración variable. Es independiente de la edad	Ausencia de Periodo menstrual ó presencia de Valores de folículo estimulante mayor 16.69 mUI/ml Estradiol menor de: 38mUI/ml Luteinizante mayor de 89 mUI/ml	Cualitativa	Nominal	Si / No
Amenorrea permanente	ausencia de menstruación durante un periodo de	Ausencia de periodo menstrual ó presencia	Cualitativa	Nominal	

	tiempo superior a 12 meses de manera irreversible.	de Valores de hormona folículo estimulante entre 94.9 +36.4 Estradiol entre: 27.9 - 28.3 Luteinizante menor de 0.5 a 2.5 UI/L			Si / No
Etnia	Comunidad natural de hombres, que presentar ciertas afinidades, raciales, lingüísticas, religiosas o culturales.	Dato consignado en Registro Médico	Cualitativa	Nominal	Ladino, indígena, Mestizo, Garífuna
Disminución de la libido	Disminución del deseo sexual de una persona.	Disminución de la frecuencia de encuentros sexuales	Cualitativa	Nominal	Si / No

Disfunción Eréctil	Incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para tener una relación sexual satisfactoria	Test IIEF - 5	Cuantitativa	De razón	Disfunción eréctil grave Disfunción eréctil media Disfunción eréctil ligera Función eréctil normal
--------------------	---	---------------	--------------	----------	---

4.7. Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.7.1. Técnicas

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que tuvieron cita en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt el día del estudio se utilizaron las siguientes técnicas en ellos:

- Entrevista: se le habló al paciente de una manera cordial y educada; y se le preguntó únicamente los datos necesarios para el estudio.
- Muestra sanguínea: se colocó una ligadura a 2 pulgadas por arriba de la flexura del codo. El área a puncionar se limpió con alcohol y algodón. Se le extrajeron 5 cc de sangre al paciente antes del iniciar tratamiento con ciclofosfamida y 5cc al cumplir 6 dosis mensuales de tratamiento. La sangre se colocó en un tubo de laboratorio previamente rotulado para ser llevado a su procesamiento.

4.7.2. Procedimiento

Durante el tiempo que tardó el estudio se trabajó en una clínica de Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, y se procedió de la siguiente manera:

1. Ingreso del paciente a la clínica de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.
2. Breve explicación del estudio (objetivos, justificación y metodología)
3. Firma del consentimiento informado de manera voluntaria.
4. Revisión del expediente clínico del paciente.
5. Entrevista para la obtención de datos generales.
6. El paciente pasó al área de infusión en donde se extrajo la muestra sanguínea para su posterior procesamiento en el laboratorio de medicina nuclear.
7. Se esperará un término de 5 días por los resultados de laboratorios en medicina nuclear.
8. Los resultados obtenidos se colocaron en el expediente del paciente y fueron dados a los pacientes en su próxima cita médica por los médicos que laboran en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

4.7.3. Instrumento de recolección de datos.

- Dicho instrumento contó con cuatro secciones: la primera es para obtener datos generales (número de expediente, edad, sexo, étnia,), la segunda, para conocer antecedentes médicos de importancia así como el tratamiento que ha recibido, la tercera recabó datos acerca de disfunción gonadal por medio de preguntas y realización del test IFE-5(disfunción eréctil) y cuarta para la anotación de forma ordenada y

precisa, los resultados de laboratorio (Hormona Foliculo estimulante, Estradiol, Luteinizante, Testosterona).

4.8. Análisis Estadístico:

Se procedió a tabular los datos en el programa Excel, y se realizó cálculo de medidas de tendencia central y distribución de wishart (chi cuadrado) para asociación variables cualitativas y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas, se realizó prueba de Dunn para comparaciones múltiples entre las categorías de las variables independientes. Los grupos controles se utilizaron para la comparación de la prevalencia según edad, cambios del impulso sexual, étnia, amenorrea, rangos hormonales con ayuda del instrumento. Los datos tabulados y ordenados se analizaron mediante el programa Excel y software IBM SPSS Statistic Editor 20.

4.9. Alcances y limitantes.

En el presente estudio se tomaron en cuenta los pacientes que presentaron enfermedad reumática a quienes por primera vez se colocó tratamiento intravenoso con ciclofosfamida. Para determinar la toxicidad gonadal, se hizo control hormonal (Folículo estimulante, Luteinizante, estradiol) en la fase media del ciclo. Durante la realización del estudio se contó con los reactivos dentro del hospital.

V. RESULTADOS

Durante el tiempo estimado para el estudio, se recabó información a partir de 37 pacientes de los cuales 13 se excluyeron en el estudio ya que se presentaron limitantes dentro de las cuales se puede mencionar el ciclo menstrual en que se presentaron las pacientes para la toma de muestra, además de su inasistencia en sus citas.

Para que las inferencias estadísticas tuviesen mayor validez debido a una mayor potencia, se necesitaba una muestra de 43 pacientes, sin embargo se logró recabar información a partir de 24 muestras.

El universo de pacientes con Nefropatía lúpica, y tratamiento con ciclofosfamida (NLCC) mensual fue de 24 pacientes, 5 (20.83%) presentaron disfunción gonadal. Se incluyeron en el estudio un total de 72 pacientes divididos en tres grupos: Grupo A: 24 pacientes con NLCC. Grupo B: 24 pacientes con Nefropatía lúpica sin uso de ciclofosfamida (NLSC). Grupo C: 24 sujetos sanos. Los tres grupos fueron similares en edad, etnia, en cuanto al apareamiento de amenorrea se determinó una media de 4.5 años en cuanto tiempo evolución de la enfermedad. El 100% de los pacientes fue de género femenino, con una edad promedio de 27.8 años. El porcentaje de pacientes del grupo A con disminución del libido fue de 45% comparado con los dos grupos control (17%, 7%). La amenorrea se presentó en un 14% en pacientes del grupo A a diferencia de los dos controles (9% y 4.54%). El promedio de edad no fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló amenorrea contra las que continuaban con ciclos menstruales normales, 28.6 años y 25.6,7 ($p=1.08$), además se demostró que a mayor tiempo de evolución de enfermedad se presentó una mayor prevalencia de pacientes con disfunción gonadal, siendo 4.5 años pacientes con amenorrea, y 2.72 para los pacientes sin amenorrea ($p=0.005$).

El porcentaje de pacientes de etnia indígena fue de 66.7% y ladinas 33.3%, 5 pacientes del grupo A presentó disfunción gonadal éstas de etnia ladina 4(16.66%) y 1 (4.16%) de etnia maya. Con respecto al grupo B se presentó disfunción gonadal 1 paciente (4.16%) etnia ladina. Del total de los pacientes 2

(2.77%) presentaron amenorrea al inicio del los pulsos de ciclofosfamida, y al final éste se incrementó a 11(15.27.%). (Ver tabla 4)

TABLA 4

Características demográficas y clínicas de pacientes con LES NL tratadas con CFM (GrupoA) sin CFM (Grupo B) y controles Sanos (C).

VARIABLE		GRUPOS						P
		A 24		B 24		C 24		
		BASAL	SEXTO PULSO	BASAL	SEXTO PULSO	BASAL	SEXTO PULSO	
ETNIA	LADINO%	33.3		33.3		33.3		.935
	MAYA %	66.7		66.7		66.7		
SEXO F		100%		100%		100%		
EDAD Mediana		27 (20,31)		26.5(20,31)		20.6 (20,31)		.994
DISMINUCION IMPULSO SEXUAL		0%	45%	0%	17%	0%	7%	0.897
AMENORREA		0%	16.17%	0%	7%	0%	5.4%	0.053
EVOLUCION (AÑOS)		>4.08		≤2.92				0.005
ESTRADIOL Mediana Cuartil 1,3		149.5 107,164	63.00 43.78, 136	139 118,186	151.55 125,188	192.5 164,258	242.00 204,264	0.000 0.000
FSH Mediana Cuartil 1,3		3.20 3.05,4.14	15.03 7.49,21	3.35 3.08,4.20	5.11 4.12,11.34	3.87 3.34,4.09	3.51 2.96,3.51	0.644 0.000
Luteinizante Media Cuartil 1,3		4.77 3.20,11.3	35.53 6.7,61.7 8	9.46 6.87,14	7.39 5.34,11.93	8.64 7.79,13.0	6.46 5.34,8.14	0.068 0.009

Antes de proceder a analizar los datos con pruebas de inferencia estadística se corroboró si la distribución de la muestra era normal, por lo que se utilizó la prueba de Shapiro-wilk para variables cuantitativas ya que la muestra es menor a 50; y se evidenció que la distribución fue no normal por lo que se realizarían métodos no paramétricos (ver anexos)

La prueba de Dunn demostró que los valores de FSH, Luteinizante y estradiol difieren estadísticamente entre los pacientes con NLCC y controles. Y entre los pacientes con NLCC Y NLSC valores hormonales no difieren significativamente. (Ver tabla 5)

TABLA 5

COMPARACION MULTIPLE ENTRE VARIABLES INDEPENDIENTES (DUNN)

	COMPARACION	DIFERENCIA TEORICA	DIFERENCIA OBSERVADA	CONCLUSION
LUTEINIZANTE	A Y C	13.86	17.25	Difiere significativamente
	A Y B	13.86	12.14	No difiere significativamente
	B Y C	13.86	5.11	No difiere significativamente
ESTRADIOL	A Y C	13.86	33	Difiere significativamente
	A Y B	13.86	12.75	No difiere significativamente
	B Y C	13.86	20.25	Difiere significativamente
FSH	A Y C	13.86	30.73	Difiere significativamente
	A Y B	13.86	11.82	No difiere significativamente
	B Y C	13.86	18.91	Difiere significativamente

El porcentaje de pacientes del grupo A que presentó disfunción gonadal según valores hormonales fue de 5(21.21%) a comparación de los grupo B (4.54%) y grupo C (0%). Aunque el porcentaje no varió por tener una muestra incompleta, no fue significativo este aumento, sin embargo un 43% de los pacientes presentó alteraciones de los niveles hormonales sin llegar a la definición de disfunción gonadal.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La toxicidad ovárica es uno de los principales efectos adversos en mujeres premenopáusicas en edad fértil. Los primeros reportes en la literatura que hacen alusión a la toxicidad gonadal por ciclofosfamida fueron descritos en pacientes con cáncer y en pacientes que recibían inmunosupresión postransplante. Los informes en enfermedades reumatológicas datan de 1968 en artritis reumatoide en manejo con ciclofosfamida oral, reportando una frecuencia de amenorrea de 50 a 70%.

Se realizó un estudio prospectivo controlado y aleatorizado en el cual se incluyeron un total de 72 pacientes divididos en tres grupos: Grupo A: 24 pacientes con NLCC. Grupo B: 24 pacientes con Nefropatía lúpica sin uso de ciclofosfamida (NLSC). Grupo C: 24 sujetos sanos. Se tomaron datos de las principales variables clínicas, hormonales, y epidemiológicas de los grupos de estudio.

La etnia no varió significativamente ya que los grupos fueron pareados mediante edad y sexo, sin embargo se logró determinar que hay una mayor incidencia de disfunción gonadal a una edad mayor de 27 años, así como también la evolución de la enfermedad 4.08 años, a diferencia de un estudio colombiano realizado en 2006; tenemos una presentación de disfunción gonadal en pacientes más jóvenes.

El porcentaje de pacientes con disminución de la libido al sexto pulso no varía entre los grupos ya que no puede calcularse porque no se puede hacer una comparación con grupos sin valores, en cuanto a la amenorrea si varía significativamente, entre los tres grupos ya que si hubo diferencia significativa entre el grupo tratado con ciclofosfamida y el grupo control. Además el tiempo de evolución fue significativo entre los grupos ($p < 0.005$).

En cuanto a valores hormonales iniciales y al final del estudio se determinó que el estradiol si varía significativamente al inicio y al sexto pulso por lo que se calculó prueba de Dunn y se determinó que entre el grupo que recibió ciclofosfamida si

hubo diferencia significativa en comparación con el grupo control, así como también los niveles de FSH.

Nuestro estudio demostró que los pacientes sanos no presentaron disfunción gonadal, sin embargo los pacientes con enfermedad reumática con uso ciclofosfamida presentaron alteración hormonal y amenorrea similar a otros estudios, aunque estadísticamente no fue significativo por no llegar a la muestra estimada.

La etnia aunque no varió significativamente, evidenció una mayor prevalencia de disfunción gonadal en pacientes ladinas, lo que sugeriría un factor protector, probablemente genético en nuestra población, dato que podría ser estudiado en investigaciones futuras, así como también si el efecto tóxico de la ciclofosfamida es transitorio.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 El universo de pacientes con Nefropatía lúpica, y tratamiento con ciclofosfamida (NLCC) mensual fue de 24 pacientes, 5 (20.83%) presentaron disfunción gonadal.

6.1.2 El tiempo de evolución del grupo con enfermedad reumática y uso de ciclofosfamida, desarrollo disfunción gonadal a los 4.5 años.

6.1.3 La edad promedio de pacientes con disfunción gonadal fué de 27.8 años.

6.1.4 A mayor tiempo de evolución de enfermedad se presentó una mayor prevalencia de pacientes con toxicidad gonadal, siendo 4.08 años pacientes con amenorrea, y 2.92 para los pacientes sin amenorrea (p0.005).

6.1.5 Se determinó una mayor incidencia de disfunción gonadal en pacientes que pertenecen a la etnia ladina.

6.2. RECOMENDACIONES

9.2.1 Los pacientes con enfermedad reumática deben ser evaluados en la unidad de Reumatología del hospital Roosevelt, y determinar en base a grado de afección de la enfermedad y edad el uso de ciclofosfamida, con el fin de mejorar la evolución de la enfermedad y permitir la concepción , ya que se confirmó que su uso provoca disfunción gonadal.

9.2.1 Se deberá dar un seguimiento a las pacientes que presentaron disfunción gonadal, para determinar si el efecto es transitorio ó permanente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García kutzbach “Prevalencia de las enfermedades reumáticas en el municipio de San Juan Sacatepéquez departamento de Guatemala y en la zona 5 de la ciudad de Guatemala: Estudio who-ilar-copcord” Guatemala, julio 2008.
2. Carrera, Delgado. Los reumatismos: Síndrome de Raynaud. noviembre-diciembre 2005. Madrid N14 2006.
3. S. Ntali : D. T. Boumpas, SteinbergAD et al. Cyclophosphamide and Lupus Nephritis: When, How, For How Long? Clin Rev Allerg Immunol (2011) 40:181–191
- 4 . Revista Colombiana de Reumatología Vol. 13 No. 3, “PREVALENCIA DE FALLA OVÁRICA Y FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO” Septiembre 2006, pp. 189-197: 2006, Asociación Colombiana de Reumatología.
5. Boumpas D, Austin H, Vaughn EM, Klippel JH, SteinbergAD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclo -phosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340: 741-745. Stein M. Immunoregulatory drugs in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. Textbook of Rheumatology, 6th ed. SaundersCo, Philadelphia 2001; 879-898
6. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D (2002) Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. Kidney Int 61:1495–1501
7. Kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al. Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conectivo y las articulaciones > Sección 2. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios . Lupus eritematoso generalizado. 16ed: Nueva York: Raven Press;2005

8. Takada K, Illei G, Boumpas D. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 154-161.

9. Kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al. Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conectivo y las articulaciones Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios . Artritis reumatoide 16ed: Nueva York: Raven Press;2005.

10. Drossaers-Bakker KW et al: Long-term outcome in rheumatoid arthritis: A simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Rheum* 47:383, 2002.

11. Kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al. Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conectivo y las articulaciones Sección 2. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios . Síndromes de las vasculitis. Síndromes de las vasculitis. 16ed: Nueva York: Raven Press;2005.

12. Kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conectivo y las articulaciones. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios . Esclerosis sistémica

13. Kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al. Endocrinología y metabolismo; Endocrinología ; Cap 326. Enfermedades del ovario y del aparato reproductor femenino 16ed: Nueva York: Raven Press;2005.

14. Cunningham FG et al (eds): *Williams' Obstetrics*, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

15. kasper, Hauser, Braunwald, Longo et al. Endocrinología y metabolismo Endocrinología ; Capítulo 325. Trastornos de los testículos y del sistema reproductor masculino. 16ed: Nueva York: Raven Press;2005.
16. American College of Physicians: American Society of Internal Medicine Disease Management Module on Male Hypogonadism, 2002.
17. Harman SM et al: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 86:724, 2001
18. MaryAnne Dooley, Raj Nair. Therapy Insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. MAY 2008 VOL 4 NO 5.
19. Ong LM, Hooi LS, Lim TO et al (2005) Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. Nephrology (Carlton) 10:504–510
20. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 19, No. 11, pp. 000/000 DOI: 10.1097/gme.0b013e318254102b * 2012 by The North American Menopause Society
21. Blumenfeld Z (2007) Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol* **32**: 23–34
22. Langevitz P *et al.* (1992) The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *Am J Reprod Immunol* **28**: 157–158
23. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-1220.

24. Park MC, Park YB, Jung SY, Choi KH, Lee SK. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004; 13: 569-574.
25. Slater CA, Liang MH, McCune JW, Christman GM, Laufer MR. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999; 8: 3-10.
26. McDermott, Powell R. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 224-229.

VIII. ANEXOS

Anexo No.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

La presente investigación es conducida por médicos reumatólogos y residentes de medicina interna, que laboran en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt. Estamos Investigando sobre disfunción gonadal en los pacientes que reciben tratamiento con ciclofosfamida, como el que usted estará recibiendo. Le vamos a dar información e invitarlo a participar en nuestro estudio. No tiene que decidir hoy si quiere participar. Antes de decidirse, puede hablar con alguien con quién se sienta cómodo sobre la investigación. Por favor, deténganos según le informamos para darnos tiempo para explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede hacémoslas cuando crea más conveniente

La ciclofosfamida es un inmunosupresor, muy utilizado en el tratamiento de enfermedades reumáticas como la que usted padece se ha observado que además de sus efectos positivos para el contro de la enfermedad, produce disfunción gonadal que puede producir infertilidad. Se desea conocer cuantas personas de las que reciben el medicamento desarrollan disfunción gonadal.

Estamos invitando para este estudio un total de 43 personas mayores de 12 años, que asisten a la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt que requerirán tratamiento con ciclofosfamida; para ayudarles a tener una mejor calidad de vida.

La participación es este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y los resultados serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas

El procedimiento que se llevará a cabo en su persona es el siguiente:

1. Se le tomarán sus datos personales (nombre, edad, sexo, grupo étnico y antecedentes médicos).
2. Se tomará una muestra de sangre venosa, colocando una ligadura a 2 pulgadas por arriba de la flexura del codo. El área a puncionar se limpiará con alcohol y algodón. Se le extraerán 5 cc de sangre al paciente antes del iniciar tratamiento con ciclofosfamida y 5cc al terminar tratamiento para determinar niveles hormonales (estradiol, folículo estimulante, luteinizante), en caso de hombres(testosterona).

3. Se utilizarán los resultados de laboratorio; que se le tomaron como parte de su chequeo médico.
4. Los resultados se les darán a conocer al final del tratamiento con ciclofosfamida, por parte de los médicos que laboran en esta institución.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

He sido invitado (a) a participar en la investigación "DISFUNCIÓN GONADAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMÁTICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON CICLOFOSFAMIDA". Entiendo que entrevistará para toma de mis datos generales, se me tomarán muestras de sangre en dos ocasiones. He sido informado (a) que los riesgos son mínimos. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se he contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado (médico).

Nombre del participante

Firma del participante: _____

Fecha _____

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del tutor (Si el paciente es menor de edad ó no tiene función de sus capacidades intelectuales).

Firma del tutor _____ Identificación _____

Fecha _____

Nombre del testigo (Si el paciente es analfabeta)

Nombre _____

Firma del testigo _____ Identificación _____

Fecha: _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador

Teléfono del investigador : _____

Firma del Investigador: _____

Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento

Informado _____ (iniciales del investigador/subinvestigador).

Anexo No.2 BOLETA RECOLECCIÓN DE DATOS
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE INVESTIGACIONES DE POSTGRADO
MEDICINA INTERNA
HOSPITAL ROOSEVELT
INVESTIGACIÓN

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de Boleta: _____ No. Teléfono: _____
No. de Expediente: _____
Edad: _____
Grupo étnico: _____
Sexo: M F
Peso: _____ kg

Diagnóstico Clínico: _____.

Antecedentes Médicos de Importancia:

Ha sentido disminución de su impulso sexual?

Si No A veces

IFE-5

1) Durante los últimos 6 meses:

¿Con qué frecuencia logró una erección durante las relaciones sexuales?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

2) Cuando tuvo relaciones con estimulación sexual ¿con qué frecuencia la rigidez del pene fue suficiente para la penetración?

1. Casi nunca o nunca.
2. Menos de la mitad de las veces.
3. La mitad de las veces.
4. Más de la mitad de las veces.
5. Casi siempre o siempre.

_ No hubo estimulación sexual

4) Con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?

1. Casi nunca o nunca.

2. Menos de la mitad de las veces.

3. La mitad de las veces.

4. Más de la mitad de las veces.

5. Casi siempre o siempre.

_ No he tenido relaciones sexuales.

5) Cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?

1. Extremadamente difícil.

2. Muy difícil.

3. Difícil.

4. Un poco difícil.

5. No fue difícil.

_ No he tenido relaciones sexuales.

3) Las relaciones sexuales que ha tenido durante este tiempo resultaron satisfactorias para usted?

1. Casi nunca o nunca.

2. Menos de la mitad de las veces.

3. La mitad de las veces.

4. Más de la mitad de las veces

5. Casi siempre o siempre

Fecha de su última regla: _____ Es regular: _____ si nó es regular indique como es el comportamiento:_____.

Resultados de LaboratorioDosis de ciclofosfamida: _____

No.	Laboratorio	Resultado
1	H. Foliculo estimulante	
2	H. Luteinizante	
3	Estradiol	
4	Testosterona	

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "Disfunción gonadal en pacientes con enfermedad reumática que reciben tratamiento con ciclofosfamida" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.