

HISTORIA

Historia sobre el papel de las hormonas y los anticonceptivos en el lupus

History on the role of hormones and contraceptives in lupus

Édgar Peñaranda-Parada¹, Rafael Méndez Fandiño², Federico Rondón-Herrera³, José Félix Restrepo-Suárez⁴, Gerardo Quintana⁵, Antonio Iglesias-Gamarra⁴

“La vida es como una leyenda: no importa que sea larga, sino que esté bien narrada”. Séneca

Resumen

En este artículo presentamos los diferentes eventos que llevaron a conocer a profundidad la interrelación que existe entre las hormonas y el lupus, así como los autores que participaron en estas investigaciones. Revisamos los artículos publicados sobre el tema desde los inicios del siglo XX. Hacemos un recuento especial sobre la píldora anticonceptiva, cómo se gestó su descubrimiento y cómo se interrelaciona ésta con el lupus, al igual que las demás hormonas. Finalmente hacemos un recuento de las principales investigaciones que se realizan entre las hormonas y el lupus.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, hormonas, estrógenos, testosterona, píldora anticonceptiva.

Summary

In this paper we present the diverse events leading up to know in depth the relationship between hormones and lupus, and the authors who participated in this research. We reviewed published articles on the subject since the early twentieth century. We especially count on the birth control pill, how it was discovered and how this interacts with lupus, as well as other hormones. Finally we review the major research being conducted between hormones and lupus.

Key words: systemic lupus erythematosus, hormones, estrogens, testosterone, birth control pill.

1. Introducción

Conocer el inicio de una serie de descubrimientos acerca de cómo las hormonas puedan tener una relación con la patogénesis del lupus es una tarea difícil. No obstante, hemos revisado los artículos publicados desde inicios del siglo XX hasta sus finales, con el fin de recabar y poner

en un orden esos descubrimientos y reconocer los méritos de los diferentes investigadores.

En 1935 George Baehr, Klemperer y Schifrin¹, en su artículo seminal sobre lupus, describen las asas de alambre y la nefropatía lúpica; observaron que el lupus era más frecuente en las mujeres, pero no establecieron ninguna frecuencia.

1. Residente en Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.
2. Residente en Medicina Interna, Universidad del Rosario.
3. Especialista en Reumatología, Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional.
4. Especialista en Reumatología, Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad Nacional.
5. Especialista en Reumatología, Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad Nacional.

Correspondencia: iglesias.antonio1@gmail.com

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés al momento de la redacción del manuscrito.

Recibido: 22 de febrero de 2011
Aceptado: 02 de marzo de 2011

Herr August Matras² en su artículo clásico sobre lupus informa que las exacerbaciones sistémicas comprometen tres a cuatro veces más a las mujeres que a los hombres; en dicho artículo aparecen dos mujeres con las lesiones cutáneas agudas del lupus. En 1940, Harry Keil³, uno de los dermatólogos importantes del *Beth David Hospital* de Nueva York, en su artículo clásico sobre lupus describe que esta enfermedad es más frecuente en las mujeres jóvenes, que tienen una gran sensibilidad a la luz solar, y que también se presenta en los hombres.

Saul Jarcho⁴ del Johns Hopkins, en una de las primeras series de autopsias practicadas en 25 pacientes con lupus, informa que 23 de los casos eran mujeres. Nueve años más tarde Edward Rose y Donald M. Pillsbury⁵, de la sección de endocrinología de la *Medical Clinic* del Hospital de la Universidad de Pennsylvania, al estudiar la función del ovario en seis mujeres, plantearon que la enfermedad comprometía a las mujeres durante la edad reproductiva, e informaron sobre los efectos negativos de la castración sobre la menopausia natural, pero concluyeron que era importante establecer futuras investigaciones sobre la función de las gónadas y el lupus; pero les llamó la atención que en el 10% de los pacientes con lupus, éste comprometía a los hombres y plantearon algunas dudas sobre la importancia de los factores endocrinos implicados en la patogénesis de la enfermedad; observaron que estas pacientes tenían exacerbación del lupus, con menstruaciones normales. Queremos resaltar lo que este par de investigadores informaron en su artículo clásico: *"In our experience with the disease we have been impressed by the striking frequency with which systemic involvement occurs in females during the active sexual phase of life (i.e, between puberty and the menopause"*⁵.

Rosey Pillsbury afirman que las mujeres se comprometen más que los hombres (52% a 67% a favor de las mujeres) y la enfermedad es más frecuente en las adultas jóvenes. En sus estudios demuestran una disminución en la relación andrógeno-estrógeno, y en los hombres encontraron un incremento en la producción de gonadotropina pituitaria con enfermedad gene-

ralizada; lo que ellos plantean es el papel de los estrógenos en la patogénesis del lupus; por primera vez se intuye claramente esta relación.

Dubois y cols.⁶ en uno de sus primeros artículos, describieron la utilización de los glucocorticoides para el tratamiento del lupus; este grupo trató a varias mujeres con megadosis de testosterona oral e intramuscular durante cinco semanas, sin ningún beneficio. Los signos de virilización aparecieron después del tratamiento con corticotrofina y cortisona, mientras utilizaban los andrógenos, pero estos no inducían remisión o mejoría en los pacientes. Engstrom y cols.⁷, en 1951, en el estudio que realizaron sobre el metabolismo de la testosterona en mujeres normales, en diferentes fases del ciclo menstrual, observaron que en las pacientes con lupus, la excreción de 17-cetosteroides era de 47,7 mg, después de administrar 500 mg de propionato de testosterona. Esta disminución les sugirió a los investigadores un metabolismo anormal o un incremento en su utilización. Lamb y cols.⁸, en su estudio realizado en 1948 en pacientes mujeres con dermatomiositis y lupus sobre el metabolismo de los esteroides, notaron que los niveles de 17-cetosteroides se encontraban disminuidos en 13 mujeres con lupus, por ello utilizaron andrógenos en cinco mujeres sin ninguna mejoría significativa. En dos hombres con lupus sistémico y otro con lupus discoide, los niveles de andrógenos se encontraban disminuidos. Koets⁹ estudió la excreción de 17-cetosteroides en un paciente con lupus crónico en 1951, y observó que durante la fase de no tratamiento, se excretaba un poco más de 17-cetosteroides y era parecido a la excreción cuando se utilizaba ACTH.

En las publicaciones de los años cuarenta, cincuenta y sesenta, siempre se observaba que el lupus era más frecuente en las mujeres, al igual que la artritis reumatoide y el lupus discoide; entonces se planteó la posibilidad de que el cromosoma X tenía sus implicaciones en la etiología y patogénesis del lupus. Burch y Rowell^{10,11} en sus dos artículos clásicos plantearon mutaciones en los genes presentes en el cromosoma X y no en los autosomas, como lo describen en forma teórica en sus 520 pacientes.

Kellum y Haserick¹² en su serie de 299 pacientes en 1964, plantearon que el lupus era un disturbio de la autoinmunidad, concepto que Henry Kunkel¹³ director de inmunología del Rockefeller Center, demuestra en 1964, al advertir que el lupus era el prototipo de enfermedad autoinmune. Kellum y Haserick¹² postulan que los pacientes con lupus se asocian a un genotipo caracterizado por tres alelos unidos al cromosoma X en conjunción con factores autosómicos en uno o dos locus. Que estos factores son constantes desde la niñez y son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. Se realizan varias conjeturas sin ningún rigor conceptual. Se introduce la técnica de los cariotipos y así, en 1964, Finley y cols.¹⁴, al estudiar cinco pacientes, no encontraron ninguna anormalidad en el número o morfología de los cromosomas. En 1963, el grupo de Naomi Rothfield, con Mund y Simson¹⁵, informaron sobre la actividad del lupus durante el embarazo y dejaron entrever la influencia hormonal como causalidad de la actividad lúpica.

En 1974, en la segunda edición del libro de *Lupus Erythematosus*, Dubois¹⁶ afirmaba que el lupus era más frecuente en la etapa reproductiva en las mujeres y que esta relación de mujer: hombre era de 9:1, y que esta tasa disminuye en la niñez y en la menopausia. Solo hasta 1977, Stern y cols.¹⁷, del grupo de investigación del profesor Henry Kunkel, de la fundación Rockefeller en Nueva York, sugirieron el papel de las "hormonas femeninas" en el lupus, al estudiar pacientes con lupus y síndrome de Klinefelter. Otro estudio sobre síndrome de Klinefelter y lupus fue realizado por French y Hughes¹⁸ quienes plantearon que el híper-estrogenismo asociado a una carga genética a través del cromosoma X sería importante en el desarrollo del lupus.

2. Anticonceptivos y lupus

En una sociedad puritana como la de los estadounidenses ocurrieron hechos históricos que fueron revolucionarios y dieron inicio a la revolución sexual. En las décadas de 1950 y 1960, ocurre el primer cambio de sexo. De acuerdo con su petición, la naturaleza había cometido un "error de juicio" al hacer nacer al soldado George

Jorgensen en el cuerpo de un hombre. El endocrinólogo Christian Hamburger le ofreció corregir "ese error" con una cirugía y un tratamiento hormonal. Surgió un escándalo mundial, pues el soldado Jorgensen se convirtió en la rubia Christine Jorgensen. La información se difundió a través de los periódicos de todo el mundo y así se dieron los primeros escándalos sexuales; la nueva mujer aprovechó su fama para apoyar la causa de los transexuales, y se hizo estrella de la televisión. Un año después, en 1953, el doctor Alfred Kinsey realiza el informe Kinsey, en donde expone la vida íntima de los estadounidenses en sus reportes sobre los hábitos sexuales en los hombres en 1948, y en 1949 en las mujeres, y en ellos logró demostrar que esta sociedad no era tan puritana como se preciaba, y así estos informes se convierten en *best-sellers*. Casi simultáneamente un ex soldado, Hugh Heffner, hijo de una familia de puritanos, en la cocina de su casa en Chicago, se inventó una revista en la que estuviera todo lo que le encanta a los hombres como cultura, política, literatura y mujeres, y en su primera edición aparece la mujer más deseada, Marilyn Monroe, y surge la revista *Playboy*. Esta revista se agotó e hizo entrever que la sociedad americana era mojigata y se generó el concepto del *Sex-Symbol*. En Edimburgo, en 1880, nació Marie Carmichael Stopes quien conoció en 1915 a Margaret Sanger, con quien lideró en el mundo y fueron las pioneras en el control natal para las mujeres^{19,20}. Estos cuatro prolegómenos fueron los acontecimientos que precedieron al descubrimiento de la píldora anticonceptiva.

3. Los 50 años de la píldora

Los primeros estudios sobre estados fisiológicos contraceptivos se realizaron con extractos de ovario y placenta por Ludwig Haberlandt y por Otfried Fellner en Viena. Posteriormente el extraordinario endocrinólogo del *Mass General Hospital*, Fuller Albright, en Boston, en la década de 1950, planteaba que el uso de la progestina oral pudiese tener un efecto en la contracepción. La síntesis química de este compuesto (progestina) fue realizada por Carl Djerassi, Luis Miramontes y Alejandro Zaffaroni^{20, 21-23}.

La píldora anticonceptiva se lanzó en el mundo el 9 de mayo de 1960. El mundo de los años sesenta, era una época marcada por los conflictos raciales, el inicio del feminismo el choque entre los estados y las iglesias, las cuales insistían en que la práctica del sexo debía limitarse al ámbito del matrimonio y con fines de reproducción. No obstante, la sociedad americana, después de la gran depresión de 1929, había empezado a generar el concepto del control natal, mediante el uso de las hormonas^{20, 21-23}.

Los esfuerzos de la humanidad para el control natal son antiguos; de acuerdo con el papiro de Petri (1850 a.C.), una crema fabricada a base de estiércol de cocodrilo y miel se utilizaba como espermicida. En la segunda centuria d.C., Sorano de Efeso, considerado como uno de los padres de la ginecología, le recomendaba a las mujeres ponerse en cuclillas y estornudar después de la relación sexual. En África antigua se aplicaban pasto picado y tela en la vagina, para mantener la acidez vaginal y matar los espermatozoides. Es decir, utilizaron los métodos físicos antes mencionados, además de ungüentos, preservativos, compresas, diafragmas, dispositivos intrauterinos y el coito interrumpido. En 1920 se estructuró la teoría del periodo estéril por Kysaki Ogino y Knauss, hasta la abstinencia²⁴.

Una de las mujeres extraordinarias y feministas, Margaret Sanger, autora de la expresión "control natal", estuvo detenida "por atentar contra la reproducción natural"; además, colaboró en la financiación de la píldora.

En la reseña que realiza Thoru Pederson sobre la biografía de León Speroff, *A Good Man: Gregory Goodwin Pincus*, se menciona como Margaret Sanger influenció a Pincus a redireccionar su atención hacia la concepción y también se menciona como Katherine Dexter McCornick, alumna del MIT, la segunda mejor estudiante en la historia de este instituto y además filantrópica, colaboró en la investigación de la píldora²².

Entre los antecedentes del descubrimiento de la píldora, se encuentra el trabajo realizado desde 1951 por Gregory Pincus, investigador de Harvard, quien en 1965 narró en su libro *The Control of Fertility*²⁰, muchas de las historias que

se desconocen de la píldora, ya que este autor lo que quería era idear un método hormonal contra la infertilidad. En 1952 le informó al médico católico John Rock sobre sus hallazgos y sus propósitos. Rock tenía el mismo interés y su idea era utilizar la progesterona para frenar la ovulación durante cuatro meses; suponía que al retirarla el efecto de rebote estimularía la ovulación; algunas mujeres que hicieron parte de sus ensayos concibieron; pero la serendipia de sus hallazgos fue lo más interesante, ya que confirmaron que con este método se evitaban los embarazos. Pincus y Rock empezaron a utilizar la píldora como anticonceptivo en las mujeres de Puerto Rico en 1956, debido a la dificultad de realizar los ensayos clínicos en E.U.A. y recurrieron a las voluntarias de aquel país centroamericano, donde la población femenina clamaba por un control de la natalidad. Estos trabajos duraron varios años; algunos ortodoxos dicen que no fueron rigurosos, que tuvieron eventos adversos que no informaron, se les olvidó que aún los principios y la rigurosidad que exigen los estudios actuales, no se conocían muy bien. Después de estos estudios la compañía GB Searle solicitó, en 1959, la aprobación formal de la FDA de la primera píldora anticonceptiva de la historia, denominada *Enovid*, y se aprobó el 9 de mayo de 1960. Esta píldora llegó rápidamente a Colombia por el alemán Hugo Willemitzer, en 1960; este conoció al ginecólogo bogotano Fernando Tamayo Ogliastri, quien trabajaba como voluntario en el Hospital San José. Fernando Tamayo se consideró el pionero de la anticoncepción y el fundador de *Profamilia*^{22,23, 25-29}. En ese entonces el promedio de hijos por familia en Colombia era de siete; hoy es de 2,4; el crecimiento poblacional, que era del 13% anual, bajó al 1%.

4. Historiografía del descubrimiento de la píldora

En 1889 E.C. Brown-Séguard, uno de los padres de la endocrinología, al igual que Thomas Addison, informaban los efectos benéficos de los extractos de gónadas de cerdos y perros y otros animales que mejoraban la salud y el vigor. Luego de la década de 1920, pagaban \$US5000 por extractos de testículos de chimpancés para el

“vigor” masculino; al parecer esta creencia era el efecto placebo de la auto-sugestión, como lo manifestaba Brown-Séguard.

Uno de los pioneros de la contracepción hormonal fue Ludwig Haberlandt (1885-1932)³⁰.

4.1. Ludwig Haberlandt

Nació en Graz, y se graduó en la misma universidad en 1909, con una tesis que fue *summa cum laude*, cuyo mentor era el profesor O. Zote. Su idea central sobre la contracepción hormonal temporal, la inició en febrero de 1919 cuando era profesor de fisiología de Innsbruck; allí laboraba desde 1911, y su jefe era el profesor W. Trendelenburg. Por su interés en la investigación, fue aceptado como miembro de la *Deutsche Akademeder Naturforscher*. Entre 1909 y 1931, Ludwig Haberlandt publicó 134 artículos y presentaciones, 14 de los cuales dedicó a la contracepción hormonal y a los órganos femeninos³⁰⁻³² (Figura 1).

Para el año de 1919, la investigación científica era muy difícil, por la devastación que existía en las diferentes ciudades de Europa y por las dificultades económicas que tenían las universidades y los investigadores. Continuando con sus ideas ambiciosas, Haberlandt investigó en animales y trasplantó ovarios de una hembra a otra, especialmente en conejas y cobayos; el primer experimento lo realizó en el invierno de 1919 y logró demostrar la contracepción. Estos informes fueron publicados en las revistas *MÜNchner Medizinische Wochenschrift* y *plÜgers Archiv* en 1921 y 1922. Sus observaciones despertaron mucho interés, pero también algunos detractores empezaron a criticarlo y se referían a sus estudios como “*the egg of Columbus*”³⁰⁻³⁶.

La industria química E. Merck, en Darmstadt, se interesó en producir una preparación de ovarios de animales de acuerdo con las instrucciones de Haberlandt; este realizó varios estudios clínicos sobre este tópico y los presentó en el congreso de ginecología alemán en Innsbruck, donde despertó una gran inquietud en otros científicos que trabajaban en la misma área. Entre estos sobresalía Eugen Steinach, un endocrinólogo que investigaba sobre el rejuvenecimiento del hombre a través de las hormonas. En 1923, Haber-

landt informó sobre la contracepción hormonal en animales hembras, utilizando extractos de cuerpo lúteo, ovarios y placenta, trabajos que fueron presentados en el congreso de Tübingen en Alemania. Sus observaciones fueron bien recibidas como un modelo de explicar la secreción interna de los ovarios y placenta; sin embargo, un grupo de expertos de la época en ese tópico como A. Greil, un anatomista de Innsbruck, escribió en el *Zentralblattfür Gynäkologie* entre 1924 y 1925 lo siguiente: “*veto against temporary ovarian contraception, letter to L. Haberlandt*”; a pesar de la réplica que le hizo Haberlandt a Greil, la crítica le generó muchas dificultades a Haberlandt y a su familia, reflejadas en las publicaciones de la época (Figura 2). En 1927, en nuestro concepto, Haberlandt, en forma premonitoria, realizó su presentación con el título “*oral hormonal contraception consequences for medicine*” en la Universidad de Innsbruck; allí planteó las directrices de la anticoncepción, es decir, 33 años antes del descubrimiento de la píldora. Fue acusado posteriormente de obstruir el nacimiento y sus ideas estaban en contradicción con la moral, la ética, la religión y la política de ese momento; a él y su familia les tocó salir de su ciudad, es decir, los condenaron al ostracismo. A pesar de ello, Haberlandt refutaba a sus contradictores para continuar con sus ensayos clínicos, y las casas farmacéuticas como Merck y HÜchst le cancelaron el contrato³⁰⁻³⁶.

Pero la compañía G Richter en Budapest (Hungría), en 1930, produjo el Infecundin sobre la base de los trabajos de Haberlandt. En 1930, Haberlandt realizó una presentación sobre su experiencia en los 12 años de trabajo en el campo de la contracepción hormonal en el IV Congreso Internacional sobre la Reforma Sexual y sobre la Ciencia Sexual Básica en Viena. Las dificultades que tuvo Haberlandt fueron tan grandes por la ignorancia de sus críticos; esto lo llevó al suicidio en 1932. Mucha de esta información no se tuvo en cuenta y fue destruida en parte en la segunda guerra mundial, y fue solo hasta 1970 cuando Hans Simmer, ginecólogo de la universidad de California, empezó el reconocimiento de este extraordinario investigador. Carl Djerassi, quien nació en Viena y llegó

a ser un gran investigador de la universidad de Stanford en California, reconocido como el padre de la píldora, por la producción de la hormona sintética noretisterona, el compuesto oral ideal para la ovulación, le dio una gran importancia a los trabajos de Haberlandt³⁶⁻⁴³.



Figura 1.
Ludwig Haberlandt⁴⁴.

Figura 2. Fascínil de publicaciones sobre Haberlandt en esa época.

4.2. Cómo se llega a la progesterona sintética

Antes de la segunda guerra mundial, algunos investigadores observaron que los estrógenos o la progesterona, cuando se inyectaban a las conejas, inhibían la ovulación, de acuerdo

al producto progestina de Makepeace y cols. en 1937 y a la estrina de Sturgid y de Albright en 1940. Pero el problema de la producción de 25 mg de estradiol puro demandaba conseguir toneladas de ovarios de origen animal, por lo que se pensó desde esa época en el origen sintético de las hormonas^{45,46}.

Russell Marker era un químico orgánico, con una personalidad excéntrica, quien no tenía paciencia por la rutina administrativa. En 1939, siendo profesor del State College de Pennsylvania, sintetizó pequeñas cantidades de la planta zarzaparilla y se empezó a interesar por la botánica y las hormonas. Encontró que en México una especie de ñame, batata o boniato amarillo podría utilizarse para sus prospectos, por lo que se trasladó a aquel país y empezó la síntesis de una sustancia que llamó diosgenina. Como la progesterona se elaboraba a partir de productos hechos por medio de la oxidación del colesterol, pero la cantidad que se obtenía era de origen animal, ya en la década de 1940 se empezaron a utilizar el ñame y algunas raíces de plantas como barbascoas y como la dioscorea, que fue descubierta por el químico japonés Tsukamoto y Vemo en 1935. Este descubrimiento le resultó útil a Russel Marker, quien también experimentaba con diosgenina, para preparar esteroides como la progesterona; pero el problema era conseguir grandes cantidades de diosgenina. Con la ayuda del botánico mexicano Antonio Hernández y la compañía Parke-Davis, montó una expedición para buscar nuevas plantas y, así, observó que la cabeza de negro, que crecía silvestre en Veracruz, tenía 2,5% de diosgenina. La experiencia de Marker fue frustrante, ya que gastó sus ahorros en obtener 3000 mg de progesterona al recolectar cerca de 9010 toneladas de las plantas para producirla; ninguna de las compañías farmacéuticas lo apoyó. Dos refugiados europeos, el Dr. Somlo de Hungría y el Dr. Lehman de Alemania, que vivían en México, crearon una compañía que ellos denominaron Laboratorios Hormona. En 1943, Marker conversó con Somlo y Lehman, ya que trajo consigo desde Estados Unidos libros sobre progesterona para comercializarlos y propuso que se conformara un nuevo laboratorio para producir

hormonas; dicho laboratorio se llamó Syntex y fue creado el 21 de enero de 1944. Un año después, Marker dejó a Syntex, que se hizo famoso con el desarrollo de la progesterona; este logro fue desarrollado por George Rosen Kranz, reestableciéndose así la técnica de Marker^{47,48}.

4.3. Nacimiento químico de la píldora

La génesis de los estrógenos por aromatización parcial de los andrógenos fue uno de los primeros triunfos más notables de la investigación hormonal y se convirtió en el impulso que llevó a la síntesis de un anticonceptivo oral en el año 1951, en el que también se anunció la síntesis de la cortisona. La utilización por el laboratorio Syntex, a mediados de la década de los cuarenta, de la degradación de diosgenina para la producción industrial de progesterona fue importante porque la hormona ya había encontrado aplicaciones médicas en el tratamiento de desórdenes menstruales y en abortos espontáneos⁴⁹. En 1944, Maximilian Ehrenstein, un emigrante de la Alemania Nazi, quien por entonces trabajaba en la Universidad de Pennsylvania, publicó junto a Willard M. Allen un artículo donde transformaba la *strophanthidin* a la forma impura 19-norprogesterona⁵⁰. Posteriormente, gracias a los métodos desarrollados por el químico australiano Arthur J. Birch, permitieron que Djerassi, en 1951, sintetizara la forma pura 19-norprogesterona cristalina^{51,52}, la cual fue ensayada en conejos en los Laboratorios de Endocrinología de Wisconsin, y se encontró que era cuatro a ocho veces más activa que la progesterona natural.

En 1949, un nuevo químico nacido en Viena y de 25 años de edad, Karl Djerassi, (Figura 3) se incorpora a la compañía Syntex. Djerassi se nacionalizó norteamericano y se entrenó en la Universidad de Wisconsin con el profesor A. L. Wieds, quien trabajaba en las observaciones de Ehrenstein en la Universidad de Pennsylvania y de Birch en Inglaterra, al notar que cuando se removía el carbono 19 de la molécula de progesterona, se produce una nueva molécula diferente a la progesterona inicial. Previamente en 1938, el grupo de Hans H. Inhoffen's había introducido un sustituto de acetileno en la posi-

ción 17 del estradiol y la testosterona respectivamente. El producto resultante en la serie estrogénica fue el 17 á-etinilestradiol, que se convertiría tres décadas más tarde en el primer componente estrogénico de la combinación de la píldora contraceptiva oral⁵³. El producto de la serie androgénica 17 á-etinilttestosterona exhibía actividad progestacional, lo cual fue la pista que requirió Djerassi en el verano de 1951 para remover el grupo 19-metilo de la 17 á-etinilttestosterona y determinar que tal cambio aumentaba la actividad progestacional. La síntesis de 19-nor-17 á-etinilttestosterona, conocida como noretisterona o noretindrona, se completó el 15 de octubre de 1951; así se constituyó el nacimiento químico de la píldora (Figura 4). La solicitud de patente fue radicada el 22 de noviembre de 1951 (Figura 5), y los resultados químicos junto con la actividad biológica fueron dados a conocer en abril de 1952 en la reunión nacional de la Sociedad Química Americana, División de Química Médica, celebrada en Milwaukee, y el artículo completo apareció en *Journal of the American Chemical* 1954^{54,55}. El anterior material fue suministrado a otros investigadores, incluyendo a Roy Hertz del National Institute of Health en Bethesda, Alexander Lipschultz, Gregory Pincus y Robert Greenblatt cuyos aportes han sido muy importantes en este campo de investigación⁴⁹.

En agosto 31 de 1953, Frank Colton presentó la patente para la síntesis del doble enlace isómero de noretindrona⁵⁶. El isómero de Colton, llamado noretinodrel, es convertido en el jugo gástrico, en gran parte, a noretindrona. Posteriormente Gregory Pincus, en la Fundación Worcester para la inhibición de la ovulación encontró que la noretindrona y el noretinodrel eran moléculas promisorias para la realización de la investigación clínica. Fue hasta 1957 cuando ambas moléculas entraron al mercado, primero para fines ginecológicos no contraceptivos. Con el patrocinio de Syntex, los ensayos de contracepción con noretindrona fueron realizados primero por Tyler y subsecuentemente por Joseph W. Goldzieher en San Antonio, Texas, en 1955⁵⁷. Rock publicó en 1957 cómo 30 mg de noretinodrel, administrados del día 5 al 25 del ciclo menstrual, eran un

contraceptivo efectivo⁵⁸, así, la noretindrona recibió en 1959 la aprobación de la FDA, y el noretinodrel en 1960⁴⁹.

Figura 3.
Karl Djerassi⁵⁹.

Figura 5. Solicitud de patente de noretindrona presentada el 22 de noviembre de 1951, y publicada el 1 de mayo de 1956.

Figura 4. Cuaderno de Laboratorio de Luis Miramontes, con la grabación de los últimos pasos en la síntesis de noretindrona.

4.4. Contracepción oral combinada (la píldora)

En mayo de 1960 se lanzó al mercado el método anticonceptivo oral en forma combinada (el mestranol [150 mg] y el diacetato de etinodiol [10 mg]), conocida como ENOVID® y comercializada por GD Searle⁴⁹. Pero el nombre popular fue propuesto por Aldous Huxley en *"Brave new world revisited"*: la píldora, debido a la comple-

jididad por las circunstancias de la época; Huxley explicaba el problema en una frase magistral: *"It is not merely a problem in medicine, in chemistry, in biochemistry, in physiology, it is also a problema in sociology, in psicology, in theology, and in education"*.

4.4.1. Gregory Goodwin Pincus

En un libro controversial publicado en 1987 por Michael Hart⁶⁰, sobre las 100 personalidades del mundo que han influenciado a la humanidad, aparece Gregory Pincus en el puesto 81 (Figura 6). Su familia, de origen ruso, se estableció en el Bronx y estudió en el Morris High School. Estudió en la Universidad de Harvard en el laboratorio de Willam Crozier y se dedicó al estudio de la ovulación en los conejos y posteriormente realizó un post doctorado con el químico y fisiólogo F. Gowland Hopkins en la Universidad de Cambridge, y fue premio Nobel en medicina. En 1938, Pincus y su familia se trasladaron a Worcester. Posteriormente al equipo de Pincus se

incorpora M.C. Chang de la Universidad de Cambridge, y se dedicaron al estudio de los óvulos, de la partenogénesis de los huevos de los mamíferos, la fertilización en los conejos y la fisiología de la ovulación. Durante estos estudios, recibió la influencia y la redirección hacia la contracepción, gracias a mujeres extraordinarias como Margaret Sanger y Katherine Dexter McCormick²⁰⁻²².

Chang había demostrado que la progesterona administrada a algunos animales, previa a la ovulación, la inhibía. Con el apoyo de los laboratorios Searle lograron producir el compuesto SC4642, que inhibía la ovulación. Con esta información, Pincus y Chang se asociaron a Rock y desarrollaron la famosa píldora denominada ENOVID; después de haber desarrollado varios compuestos hormonales, en 1956 el doctor Pincus anuncia el descubrimiento. Con los aires de libertad de la década de los sesenta, la píldora separó la fertilidad de la sexualidad. Su libro *The control of fertility*, publicado en 1965, se lo dedicó a Mrs. Stanley McCormick y es una recopilación de cómo se elaboró la píldora.

En el libro se describe cómo Margaret Sanger y Katherine McCormick se dedicaron durante mucho tiempo especialmente a lograr un método de anticoncepción; ya Sanger había logrado establecer algunas clínicas de control natal en Nueva York. McCormick y Sanger apoyaron a Gregory Pincus con dos millones de dólares para el proyecto. Pincus, quien trabajaba en el *Worcester Foundation for Biological Research*, vio en el desarrollo de la píldora una investigación impor-

tante para desarrollar la fundación y, a la vez, una forma de avanzar en su vida profesional; además no necesitaba los fondos de los presupuestos del Estado^{20-22, 61}.

4.4.2. Fundación Worcester

La *Worcester Foundation for Experimental Biology* en Shrewsbury, en Massachusetts, se apoyaba en donaciones y fondos privados para realizar investigación, y se había convertido en los años cincuenta en un sitio clave para muchas de las compañías farmacéuticas para el análisis de los efectos fisiológicos de los nuevos medicamentos, con Gregory Pincus como co-director de la fundación y como uno de los pocos médicos que a partir de su posgrado se había dedicado al estudio de los mecanismos de fertilización y era un experto en fisiología sexual de los mamíferos. Durante los años treinta con uno de sus experimentos con la fertilización in vitro de óvulos de conejo, y al haber producido conejos partenogénicos, se había convertido en un líder en las investigaciones en hormonas y esteroides. Se hizo consultor de los laboratorios G.D. Searle y de otras compañías farmacéuticas y tenía fondos y acceso a la información reciente de la química de los esteroides. Por ello, Sanger y Katherine McCormick se fijaron en él, y ésta le donó dos millones de dólares, con los cuales Pincus podía dedicarse de tiempo completo al estudio de la anticoncepción. Pincus tenía un grupo científico y técnico excelente para su tiempo, quienes trabajaban en varios proyectos sobre fisiología reproductiva. Entre ellos, sobresalía el científico de origen chino Min-Chueh Chang, quien trabajaba en fertilización; Pincus le encargó a Chang el trabajo en animales para el desarrollo de la píldora; además, ya en 1954, la técnica Anne Merrie, dirigía las pruebas en animales y a las primeras mujeres reclutadas para los primeros ensayos²⁰⁻²².

La síntesis del compuesto 19-Noresteroides o la 19-Nortestosterona por Birch, compuesto similar estereoquímicamente a la testosterona masculina, fue fundamental, ya que tenía una baja actividad androgénica⁶¹.

Tres años después, Miramontes, Rosen Kranz y C. Djerassi, al remover el grupo metilo del car-

Figura 6. Gregory Goodwin Pincus⁶².

bono 19, por hidrógeno, sintetizaron la 19-Norprogesterona; posteriormente en 1955, Colton sintetiza un isómero Δ^4 , g insaturado, con el que se conforman dos sustancias 19-Noresteroides que son estudiadas por Pincus, Chang, Hafez, Zarrow y Merrill en 1956 en animales (conejo) y en algunas mujeres como medicamentos que inhiben la ovulación^{20-22,61}. Este mismo año Rock, Pincus y García introducen estos compuestos en la práctica clínica como agentes progestacionales orales y, años más tarde, como anticonceptivos orales específicos²¹.

Hacia finales de los años treinta, Makepeace, Weinstein y Freeman habían demostrado que la progesterona podía prevenir la ovulación; esta hormona se descubrió en 1934²¹. Chang, entre 1951 y 1952, se encontraba trabajando en lograr la dosis apropiada para prevenir el embarazo y utilizaba preparados por vía oral, parenteral y por vía vaginal en dos tipos de animales: conejos y ratas. En enero de 1952, Pincus informó que la progesterona había suprimido la ovulación y el embarazo sin alterar la fertilidad de los animales a largo plazo. Con los diferentes experimentos, Pincus analizaba que los anticonceptivos orales eran mejor que los inyectables, pero la progesterona, en su actividad, era mejor por vía parenteral que por la vía oral y que en menores dosis y por largos periodos de uso, tenía menos eventos adversos que los estrógenos y los andrógenos; por ello se escogió la progesterona²⁰⁻²³. Pincus era biólogo y no tenía la autorización para conducir pruebas con mujeres, por ello acudió a John Rock en 1953, quien era Obstetra y Ginecólogo de la Universidad de Harvard y quien tenía un equipo que trabajaba en el *Free Hospital for Women* en Boston (Miriam Menkin, Herbert Whorne, Angeliki Tsacona y Luigi Mastroiani)²¹. En 1953, ya se estaban realizando los experimentos en el *Free Hospital* y en Worcester y se utilizó la progesterona natural, por las tres vías mencionadas. Los primeros ensayos sobre dosis se realizaron con mujeres en Israel, y la progesterona utilizada era de Syntex. Los primeros resultados fueron presentados por Pincus y Chang en la *International Planned Parenthood Federation* en Tokio, en 1955²⁰⁻²³. Se encontraron buenos resultados, pero se requerían experimen-

tos más grandes y personal especializado. Se inició nuevamente el estudio con 60 mujeres, estudiantes de medicina, en Puerto Rico, Nueva York, Japón, Hawái, India y México, pero se requerían estudios en gran escala y en Boston o Nueva York no eran fácil de realizar estos estudios, por ello se escogió Puerto Rico y a la Dra. Edris Rice-Wray, quien trabajaba en la universidad y era la directora de *Puerto Rican Family Planning Association*, para ello, trabajaron con una población cautiva de Río Piedras²¹. Además de los ensayos de Puerto Rico, se realizaron ensayos similares en los Ángeles, Seattle, Tennessee, Washington, Chicago, Haití, México, Hong Kong, Japón y Gran Bretaña, para establecer la dosis adecuada para suprimir la ovulación y los efectos colaterales. En mayo de 1960 se lanzó al mercado la píldora, y la minipíldora en 1970; pero además surgen los problemas como las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades tromboembólicas que aparecen desde 1961; sin embargo, la píldora cambió la salud sexual y el mundo se volvió diferente. Hoy en día, la píldora la consumen más de 100 millones de mujeres; no existe un medicamento que se consuma más que la píldora²⁰⁻²³.

4.4.3. John Charles Rock

Nació el 24 de marzo de 1890 en Marlborough (Massachusetts), a 13 millas de Worcester. (Figura 7). Inició sus estudios en la Universidad de Harvard en 1912, y se graduó de médico en 1918. Realizó algunas especialidades en enfermedades neurológicas y urológicas. Posteriormente estudió Ginecología y Obstetricia en el *Free Hospital for Women* en Brookline (cerca de Boston). Tuvo su nombramiento como profesor asistente en 1922, donde desarrolló su carrera docente, hasta llegar a *Clinical Professor* de Ginecología, en la Universidad de Harvard. Con la otra colega de la Universidad de Harvard, Miriam Menkin, realizaron la primera fertilización de un óvulo en un tubo de ensayo en 1944²¹⁻²³.

En 1953, Rock aceptó una invitación de Gregory Pincus, de la Worcester Foundation for Experimental Biology, para participar en un estudio acerca de cómo lograr un método hormonal contra la infertilidad. Pincus había empezado su trabajo en 1951²¹⁻²³.

Pincus y Rock habían trabajado en los inicios de los años treinta. Pincus investigada los mecanismos de la ovulación y fertilización en conejos, y Rock trabajaba en humanos. Pincus trabajaba en forma sistemática en la investigación de un medicamento para suprimir la ovulación, para ello requería aliarse con alguien que investigara en seres humanos, y ese aliado resultó ser John Rock, que perseguía el mismo propósito. En esa época, se estudiaba la progestina (progesterona), con lo cual se quería frenar la ovulación durante cuatro meses, y al retirar la medicina, induciría el efecto de rebote, la cual podría estimular la ovulación en aquellas mujeres que padecían de infertilidad. Algunas mujeres concibieron, pero el descubrimiento más importante era que con este método se evitaban los embarazos. Pincus había realizado previamente sus estudios en animales y demostró que los esteroides similares a la estructura de la progesterona eran efectivos y relativamente inocuos, como lo había demostrado a finales de diciembre de 1954²¹⁻²³.

Es importante recordar que desde finales del siglo XIX se sospechaba que los ovarios segregaban una sustancia que inhibía la ovulación; pero fue solo hasta el año 1934 en que Corner y Beard aislaron la progesterona en Europa. Estos estudios eran conocidos por Pincus, Chang y Rock²¹.

En 1905, se descubre el sistema hormonal; en esta época, los médicos y los científicos partían de que la actividad sexual y el sistema reproductivo estaban dirigidos por el sistema nervioso. A finales de los años veinte, los holandeses descubrieron los estrógenos, y casi simultáneamente se reconoce la cronología de la ovulación. Posteriormente Russell Marker, un químico de la Universidad de Pensilvania, elaboró un compuesto basado en la planta dioscorea y aisló una sustancia que se denominó diosgenina; la insistencia de Marker y su perseverancia lo hicieron viajar a México, donde recolectó de nueve a diez toneladas de esta planta. En 1944, Marker acudió a un laboratorio farmacéutico mexicano, llamado Laboratorios Hormona, y estableció una nueva compañía denominada Syntex, para producir progesterona efectiva y barata. Solo hasta 1951, el químico austro-húngaro Carl Djerassi y el estudiante mexicano Luis Miramontes sintetizaron

la 19-nor-17 etinilttestosterona conocida como noretindrona; un año más tarde, Frank Colton desarrolló un compuesto similar, el noretrodel, de la compañía GD Searle en Chicago^{21,61}. Conociendo estos estudios, Rock empezó sus estudios con los contraceptivos esteroides sintéticos orales en humanos en la *Rock Reproduction Clinic*, que él fundó en 1950, en Brookline.

Los estudios clínicos de Rock y Pincus para investigar la efectividad de la píldora anticonceptiva de tipo sintético se iniciaron en Brookline, pero especialmente en Puerto Rico, Haití y México. Los estudios sobre la píldora no se realizaron en EUA, ya que la ley Comstock, aprobada en 1873, consideraba que los estudios sobre anticoncepción eran ilegales en un buen número de estados como Massachusetts y Connecticut. Esta ley fue revocada en 1971. En mayo de 1960 se aprueba la píldora para utilizar al público²¹. En 1963, Rock escribió un libro controversial sobre los contraceptivos orales, que él denominó *The Times Has Come*. En 1969, se retiró de la práctica médica en Temple (New Hampshire). Murió el 4 de diciembre de 1984, a la edad de 94 años, de un infarto del miocardio, en Peterborough (New Hampshire)²³.

Siendo el Dr. Rock un católico obediente, terminó alejado de la iglesia y al borde de la excomuniación. La noticia de la píldora anticonceptiva movió los cimientos del Vaticano, opuesto al uso de métodos anticonceptivos. Durante el Concilio Vaticano II, el papa Juan XXIII moderó la posición de la iglesia, pero el nuevo papa, Pablo VI, en la encíclica *Humanae Vitae*, escribió lo siguiente: "la anticoncepción procurada directamente para evitar los hijos en la relación conyugal, es

Figura 7.
John Charles Rock⁶⁵.

contraria al bien, porque desvirtúa el amor conyugal"; cuando pronunció estas palabras, el mundo católico en su mayoría utilizaba la píldora. En dos libros publicados por Hechter en 1968⁶³ y por Djerassi⁶⁴ en el 2001, se confirman muchas de las ideas expuestas en este artículo.

5. Contracepción oral y lupus

Para el año de 1969, la industria farmacéutica tenía 20 preparaciones de anticonceptivos orales (combinados y secuenciales que solo en EUA se distribuyen aproximadamente 8.5 millones ciclos/mes). En el 80% de los anticonceptivos en la década de 1960, el compuesto base era la 19-nor-esteroides, hasta que empezaron a modificar esta molécula con la reducción de Birch, que utiliza la estrona como molécula base, que fue el punto de partida para la generación de los diferentes preparados^{25,61}. Para esta época se empezaron a informar los eventos adversos tales como hemorragias irregulares, incremento de peso, cefalea, cloasma, la trombosis venosa, el infarto del miocardio y los fenómenos tromboembólicos; pero los mecanismos regulatorios no eran tan estrictos como lo son hoy en día, y estos compuestos, como los utilizaban mujeres jóvenes, se empezaron a utilizar en pacientes con lupus. En 1971^{21,25, 61-66} Chapel y Burns⁶⁷ empiezan a informar en la revista americana de Obstetricia y Ginecología, las exacerbaciones del lupus por el uso de los anticonceptivos orales: algunas observaciones previas como la de Schleicher⁶⁸ sobre la inducción de células LE y lupus, y síntomas reumáticos inespecíficos informados por Spiera⁶⁹; ambos artículos publicados en 1968. McKenna y cols.⁷⁰, un año después, informan sobre la inducción de anticuerpos, y manifestaciones reumáticas y anticonceptivos orales. Garovich y cols.⁷¹, en 1980 y Jungher Dougados, del grupo de Jean François Bach del Hospital Necker de París, en 1982, informan sobre la inducción de actividad del lupus⁷². Ninguno de estos estudios era controlado y aún no se conocía el concepto sobre síndrome antifosfolípido.

Beaumont y cols. en 1979 y 1982 observan y describen la incidencia de anticuerpos y complejos inmunitarios anti-17 dietinilestradiol en el 78% de las mujeres que utilizan anticonceptivos ora-

les que desarrollan trombosis^{73,74}. En la década de los años ochenta un grupo de investigadores como Bucala, Lahita, Fishman, Bradlow y Henry Kunkel de los laboratorios de bioquímica, inmunología y endocrinología de la Universidad Rockefeller de Nueva York inician una serie de investigaciones sobre el metabolismo de los estrógenos, la acción de la 16- α -hidroxiestrona en los eritrocitos *in vitro* e *in vivo*, el incremento de los niveles de 16- α -hidroxiestrona en el embarazo, el incremento de la 16- α -hidroxilación en pacientes con lupus y la presencia de anticuerpos anti-estrógenos en hombres y mujeres con lupus y esto se correlaciona con un incremento de los niveles de 16 α -hidroxiestrona (16 α OHE) y con la presencia de la actividad de la enfermedad, la observación importante es que la presencia de estos anticuerpos anti-estrógenos los detectaron en mujeres que utilizan anti-conceptivos y en hombres y mujeres con lupus⁷⁵⁻⁸². No se detectaron los anticuerpos anti-estrógenos en hombres sanos y en mujeres que no utilizaban anticonceptivos orales, y concluyen que la presencia de los anticuerpos anti-estrógenos puede contribuir a la exacerbación del lupus y que la presencia de estos anticuerpos anti-estrógenos pudiese ser útil para identificar aquellas mujeres que tienen un riesgo para desarrollar fenómenos trombóticos⁸². Estos trabajos experimentales iniciales plantearon la importancia del papel de las hormonas y el lupus.

5.1. Investigación hormonal y lupus

Dados los crecientes descubrimientos de la interacción del sistema neuroendocrino y el sistema inmune, no tardaron mucho tiempo los investigadores en relacionar a los estrógenos con la patogenia del lupus, dada su mayor prevalencia en mujeres en edad reproductiva. Destaca la importante labor investigativa de los Dres. Robert Lahita y Norman Talal, a través de múltiples trabajos publicados en el área.

El Dr. Robert Lahita es profesor de Medicina en la Escuela Médica *Mount Sinai* y presidente de Medicina del Centro Médico de la ciudad de New Jersey (Figura 8). Él fue presidente del comité para la conferencia de la Academia de Ciencias de Nueva York y ha sido elegido miembro

del Colegio Médico Americano, el Colegio Americano de Reumatología, la Academia de Ciencias de Nueva York y el Real Colegio Médico de Londres⁸³.

Entre los estudios realizados por Robert Lahita y su grupo de investigadores están los siguientes:

- a. Incremento de la oxidación de la testosterona en el lupus.
- b. Disminución de los niveles de andrógenos en mujeres con lupus.
- c. *Regulación de la respuesta inmune por las hormonas sexuales: efectos in vivo de la acción de la testosterona y el estradiol sobre la diferenciación de los linfocitos B.*
- d. La 19-nortesterona utilizada en pacientes hombres agrava la enfermedad.

Figura 8. Robert Lahita 2009⁸⁴.

El Dr. Norman Talal ha trabajado en el Colegio de Médicos y Cirujanos en la Universidad de Columbia y para el Departamento de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas.

Los primeros trabajos realizados sobre el efecto de las hormonas fueron en modelos animales de enfermedad autoinmune, los cuales proveen una oportunidad única para el estudio de ciertas patologías que, de lo contrario, sería raramente posible estudiar en medicina humana. Hay varios modelos animales de lupus, el mejor conocido y más ampliamente estudiado es el ratón (B/W) NZB/NZW, un híbrido de NZB y NZW. Este ratón espontáneamente desarrolla enfermedad autoinmune que semeja la enfermedad humana

en tres aspectos: la formación de anticuerpos contra ácidos nucleicos, particularmente contra DNA de doble cadena, el depósito de complejos inmunes que contienen DNA en el riñón y factores sexuales que se expresan como inicio temprano de la enfermedad en hembras, quienes generalmente mueren antes de un año de enfermedad⁸⁵.

El ratón NZB también desarrolla espontáneamente enfermedad autoinmune caracterizada por anemia hemolítica Coombs positiva. El ratón NZW es clínicamente normal para muchos aspectos de su vida, pero aparecen autoanticuerpos y nefritis leve, como lo hacen los ratones viejos de cepas normales⁸⁶. Las varias cepas de ratones de Nueva Zelanda derivan de animales criados al azar, traídos al país en la década de 1930 y subsecuentemente criados para el efecto deseado. La predisposición genética del ratón NZB para desarrollar anemia hemolítica fue observada hacia 1958. Con respecto a factores virales, los ratones NZB y B/W contienen abundantes partículas virales tipo C y altas concentraciones de gp70, la cual se encuentra en depósitos glomerulares de ratones B/W junto con complejos inmunes, lo cual hizo el estudio en estos modelos animales muy interesante para los investigadores⁸⁷.

Los trabajos con aquellas cepas en Nueva Zelanda evolucionaron en varias fases. Los primeros diez años (1958-1968) fueron dedicados a la patología experimental y clínica con las descripciones histológicas de varias lesiones tisulares⁸⁸, se reconoció el desarrollo de la esplenomegalia y anemia hemolítica en cepas NZB, y de células LE y nefritis por complejos inmunes en B/W; también fue descrita en ambas cepas hiperplasia linfoide que con el tiempo progresaba a neoplasia linfoide. Otro hallazgo documentado fue la capacidad de células del bazo de ratones viejos Coombs positivos para transferir la producción de autoanticuerpos a receptores jóvenes Coombs negativos, y la aceleración de la enfermedad que se produjo tras la timectomía neonatal⁸⁵.

La subsiguiente fase de investigación en modelos murinos abarca de 1968 a la actualidad, y está fuertemente influenciada por una rápida explosión en el conocimiento de la inmunología celular y la biología del linfocito. Varios experi-

mentos fueron realizados midiendo las respuestas en aquellas cepas autoinmunes con la esperanza de que al compararlas con las cepas sanas pudieran brindar un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos. De esta forma se describen históricamente las anomalías inmunológicas en las cepas de ratones NZB y B/W. Así, Evans, en 1968, describe el desarrollo prematuro de la competencia inmune en estas cepas⁸⁹, Steinberg en 1969 informa la inducción de anticuerpos contra el ácido nucleico⁹⁰, Staples en 1970 anuncia la inducción de la tolerancia inmunológica en ratones viejos de Nueva Zelanda, repoblados con bazo, médula ósea y timo jóvenes⁹¹, Shirai en 1971 describe la producción de anticuerpos timocitotóxicos⁹² y Barthold en 1974 informa la disminución de la función supresora de la célula T, con la edad en ratones hembras NZB⁹³.

Con respecto a la investigación hormonal y lupus en modelos murinos, Burnet y Holmes, en 1965, mostraron que el sexo tenía una fuerte influencia sobre las lesiones renales en ratones NZB/NZW; la progresión de la enfermedad fue más rápida en hembras⁹⁴. Otros trabajos experimentales llegan a conclusiones similares sobre el efecto de las hormonas sexuales como reguladoras y protectoras de la respuesta inmune (Roubinian, 1977)⁹⁵. Posteriores investigaciones por Talal muestran cómo las hormonas sexuales modulan la expresión de autoinmunidad en ratones B/W, los andrógenos con actividad supresora y los estrógenos como aceleradores de la enfermedad⁸⁵, y el tratamiento de ratones hembras NZB/W con testosterona o 5 alfa dihidrotestosterona ratarda la progresión de la autoinmunidad, mostrado por Steinberg en 1979⁹⁶. Otros trabajos de Talal y su grupo los resumimos a continuación.

Talal demuestra que el lupus es diez veces más común en las mujeres que en los hombres, ya que en ellas hay mayor reactividad inmunológica debido a las hormonas sexuales que producen mayor modulación de la reactividad inmunitaria. Los estudios iniciales se realizaron en los modelos de ratones NZB/NZW:

- a. *N Talal*, "Animal models for systemic lupus Erythematosus", en *Clin Rheum Dis*, 1951; 1:485⁹⁷.

- b. *N Talal*, "Sex steroid hormones and systemic lupus Erythematosus", en *Arthritis Rheumatism*, 1981;24:1054⁹⁸.
- c. *N Talal*, *M Dauphinée*, *SA Ahmed*, *P Christadoss*, "Sex factors in immunity and autoimmunity", en *Progress in immunology V Y Yamamura and T Tada*, (EDS.) New York Academic Press, 1983;1589-1600⁹⁹.

La administración de andrógenos mejora la sobrevivencia en el lupus murino.

- a. *J Roubinian*, *R Papoian*, *N Talal*. "Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus", en *J Clin Invest*, 1977;59:1066⁹⁵.
- b. *Las células supresoras LT₂₊ parecen ser los blancos para la modulación hormonal en el lupus murino*. *SA Ahmed*, *MJ Dauphinee*, *N Talal*. "Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice", en *J Immunol*, 1985;134:204¹⁰⁰.

También Eiding y Garret, en 1972, evidencian cómo los cambios en los niveles de hormonas sexuales ejercen una marcada influencia en la respuesta inmune y la diferenciación de células madre por incremento del número de funciones celulares y promoviendo la diferenciación celular¹⁰¹. Lahita y colaboradores, en 1979, sugieren que los pacientes con lupus tienen patrones anormales del metabolismo del estradiol con incremento de la 16-hidroxilación de estrona, llevando a un aumento de la actividad estrogénica^{102,103}; estos hallazgos son similares a los de Stern, en 1977, en pacientes con síndrome de Klinefelter¹⁰⁴.

Dada la asociación de los estrógenos con la patogenia del lupus, surgió la preocupación sobre el uso de los anticonceptivos orales y la posible exacerbación de la enfermedad. Pronto surgieron varias investigaciones tratando de establecer la mencionada relación. Primero fueron informes de casos sobre la aparición de células L.E. en mujeres clínicamente sanas que tomaban anticonceptivos (Schleicher, 1968)¹⁰⁵ o quienes desarrollaban la enfermedad después del inicio de los mismos (Garovich, 1980)¹⁰⁶. Posteriormente hubo trabajos que intentaban demostrar la relación del uso de anticonceptivos orales con la aparición de exacerbaciones del lupus (Jungers, 1982)¹⁰⁷.

Desde el punto de vista clínico, la investigación sobre el impacto del uso de los anticonceptivos orales en pacientes con lupus genera amplia expectativa y controversia. Al respecto, importantes investigaciones se han llevado a cabo en la última década. El Dr. Jorge Sánchez Guerrero y su grupo de colaboradores de los Departamentos de Inmunología, Reumatología y Biología Reproductiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en ciudad de México, publicaron en diciembre de 2005 en *The New England Journal of Medicine*, el trabajo titulado: "Ensayo de los Métodos Anticonceptivos en Mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico¹⁰⁸", cuyo propósito fue determinar el impacto de los estrógenos sobre la actividad del lupus; fue un estudio doble ciego que involucró 163 mujeres con lupus, quienes fueron aleatorizadas a recibir anticonceptivos orales combinados o píldora con solo progestágeno o uso de dispositivo intrauterino, durante un seguimiento de 12 meses; sin embargo el trabajo no evidenció un incremento significativo en la actividad de la enfermedad, ni en la incidencia de exacerbaciones, ni aumento de los efectos adversos en los distintos grupos, durante el período de seguimiento.

En la misma línea de investigación, el grupo de la Dra. Michelle Petri, de la Escuela de Medicina del *The Johns Hopkins*, publicó concurrentemente con el trabajo anterior, su investigación titulada: "Anticonceptivos Orales Combinados en Mujeres con Lupus Eritematoso Sistémico"¹⁰⁹, estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos, que involucró 183 mujeres con lupus, aleatorizadas a recibir anticonceptivos orales combinados o placebo durante un año de seguimiento, sin evidenciarse incremento significativo del riesgo de las exacerbaciones del lupus, ni de los efectos adversos.

La inquietud científica sobre el efecto de las hormonas en lupus también ha llevado a investigar su papel en las mujeres en la etapa de la menopausia. Por tanto, las doctoras Jill Buyon (Figura 9) y Petri, (Figura 10) junto a su equipo de colaboradores, publicaron en el 2005, en *Annals of Internal Medicine*, un ensayo aleatorizado sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormo-

nal en mujeres posmenopáusicas con lupus¹¹⁰, se analizaron 351 pacientes quienes recibieron estrógenos conjugados más medroxiprogesterona o placebo, durante un período de seguimiento de 12 meses, evidenciándose con el uso de un curso corto de terapia de reemplazo hormonal, un pequeño riesgo de incremento en las exacerbaciones de carácter leve a moderado de la enfermedad. Es importante anotar que la doctora Jill Buyon fue la pionera en la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres posmenopáusicas con lupus en el año de 1998¹¹¹.

Figura 9.
Dra. Jill Buyon¹¹².

Figura 10.
Dra. Michelle Petri¹¹³.

Referencias

1. Baehr G, Klemperer P, Schifrin A. A Diffuse Disease of the Peripheral Circulation Usually Associated with Lupus Erythematosus and Endocarditis. *Trans. Ass Amer Physicians* 1935;50:139-155.
2. Mattras A. Zur Symptomatologie und klinik födlich verlaufender fälle von Lupus Erythematosus. *Arch f. Dermat. u syph* 1938; el XXVIII; 223-235.
3. Keil H. Dermatomyositis and Systemic Lupus Erythematosus II. Comparative Study of Essential Clinicopathologie Features. *Arch Intern Med* 1940;66:339-383.

4. Rose E, and Pillsbury DM. Lupus Erythematosus (Erythematodes) and Ovarian Function; Observations on Possible Relationship with Report of 6 cases. *Ann Intern Med* 1944;21:1022-1034.
5. Jarchos S. Lupus Erythematosus Associated with visceral Vascular Lesions; series of Autopsied Cases. *Bull. Johns Hopkins Hospi* 1936;59:262-273.
6. Dubois EL, Commons RR, Star P, Stein CS, Morrison R. Corticotropin and Cortisone Treatment for Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA* 1952;149:995-1002.
7. Engstrom WW, Munson PL. Studies on the Metabolism of Testosterone in Normal Women in Different Phases of the Menstrual Cycle. *J Clin Endocr* 1951;11:427-433.
8. Lamb JH, Lain ES, Keaty C, Hellbaum A. Steroid Hormones; Metabolic Studies in Dermatomyositis, Lupus Erythematosus, and Polymorphic Light-Sensitive Eruptions. *Arch Derm* 1948;57:785-801.
9. Koets P. Excretion of Urinary 17 Ketosteroids in Chronic Lupus Erythematosus: Case Report, *Stanford Med Bull* 1951;9:256-259.
10. Burch PRJ, Rowell NR. Autoimmunity A etiological Aspects of Chronic Discoid and Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Sclerosis, and Hashimoto's Thyroiditis. Some Immunological Implications. *Lancet* 1963;2:507-513.
11. Burch PRJ, Rowell NR. Systemic Lupus Erythematosus. Etiological Aspects. *Amer J Med* 1965;38:793-801.
12. Kellum RE, Haserick JR. Systemic Lupus Erythematosus. A Statistical Evaluation of Mortality Based on a Consecutive Series of 299 patients. *Arch Int Med* 1964;113:200-207.
13. Iglesias-Gamarra A. Historia del lupus. Editorial Panamericana. Formas e impresos. Bogotá, agosto de 2003.
14. Finley WH, Finley SC, Beetham WP, Holley HL. Chromosome Studies in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Abs. Arthritis Rheum* 1964;7:307.
15. Mund A, Simson J, Rothfield N. Effect of pregnancy on course of systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1963;183:917-920.
16. Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. University of Southern California Press, Los Angeles 1974: p. 137.
17. Stern R, Fishman J, Brushman H, Kunkel HG. Systemic lupus Erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20:18-22.
18. French MAH, Hughes P. Systemic lupus Erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1983;42:471-473.
19. Ellis H. Marie Carmichael Stopes: Pioneer of birth control for women. *Brit J Hosp Med* 2008;69:595.
20. Pincus G. *The Control of Fertility*. Academic Press, New York, 1965.
21. Lamb JH, Lain ES, Keaty C, Hellbaum A. Steroid Hormones; Metabolic Studies in Dermatomyositis, Lupus Erythematosus, and Polymorphic Light-Sensitive Eruptions. *Arch Derm* 1948;57:785-801.
22. Pederson T. A Good Man: Gregory Goodwing Pincus. *The FASEB Journal* 2009;23:2341-2344.
23. Marks L. Historia de la píldora anticonceptiva. *Ciencias* 1997;48:33-39.
24. Ansar S, Penhale WJ, Talal N. Sex Hormones, Immune Responses, and Autoimmune Diseases Mechanism of Sex Hormone Action. *Am J Pathol* 1985;121:531-551.
25. Shampo MA, Kyle RA. John Rock: Pioneer in the Development of Oral Contraceptives. *Mayo Clin Proc* 2004;79:844.
26. Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. "Report on the Oral Contraceptives". Food and Drugs Administration. U.S. Department of Health, Education and Welfare September 1969.
27. Hellman LM. The Oral Contraceptives in Clinical Practice. *Family Planning Perspectives* 1969;1:13-17.
28. Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. "Report on the Oral Contraceptives". Food and Drugs Administration. U.S. Department of Health, Education and Welfare August 1, 1966.
29. Mintz M. The Pill. *Columbia Journalism Review* (in two parts: Winter 1968-1969 and Spring 1969).
30. Haberlandt L. A pioneer in hormonal contraception. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:746-749.
31. Noe C. Gottlieb Haberlandt. *Plant Physiol* 1934;9:850-855.
32. Haberlandt L. Über Hormonales Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers (Vorläufige Mitteilung). *Münch Med Wochenschr* 1921;49:1577-1578.
33. Haberlandt L. Über Hormonales Sterilisierung weiblicher Tiere durch subcutane Transplantation von Ovarien trächtiger Weibchen. *Pflüger Arch* 1922;194:235-270.
34. Haberlandt L, Fischer G. Die Hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus. 1931.
35. Haberlandt L. Erwiderung auf A. Greils, Einwände gegen die hormonale Sterilisierung nach Haberlandt. *Zbl Gynäkol* 1924;22:1197-1198.
36. Haberlandt L. Ein Jahresbuch I. (Unveröffentlichte Autobiographie. Mit einem Nachtrag von W.F. und R. Haberlandt) 1985-1930.
37. Simmer HH. On the history of hormonal contraception I. Ludwing Haberlandt and his concept of hormonal sterilization. *Contraception* 1970;1:1-27.
38. Simmer HH. On the history of hormonal contraception II. Otrfried O Fellner and estrogens as antifertility hormones. *Contraception* 1971;3:1-20.
39. Frobenius W, Djerassi C. Die Erfindung der pille und der Paradigmenwechsel in der Wissenschaft-Anmerkungen zu einem Jubiläum mit zweifelhaftem Datum. *Geburtsh Frauenheilk* 2002;62:849-855.
40. Lesky E. Ein Pionier der hormonalen Antikonzeption. Ludwing Haberlandt. *Österr Ärzteztz* 9. 1975.
41. Lesky E, Haberlandt L. Urvater der Ovulationshemmung. *Der Prakt Arzt* 1988;10:1567.
42. Müller Jahne WD. Ludwing Haberlandt and the development of hormonal contraception. *Z Gesamte Inn Med* 1988;43:420-422.
43. Djerassi C. Steroid oral contraception. The chemical developments which led to the currently employed steroid contraceptive agents are reviewed. *Science* 1966;151:1055-1061.
44. <http://grafik.rp.pl/grafika2/478376,489893,3.jpg> (consultado en octubre 10 de 2010).

45. Sturgid SH, Albright F. The mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhoea. *Endocrinology* 1940;26:68-72.
46. Makepeace AW, Winstein GL, Freedman MH. The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. *American Journal Of Physiology* 1937; 119:512-516.
47. Rock J, Pincus GG, Garcia CR. Effects of certain 19-norsteroids on the human menstrual cycle. *Science* 1956;124:891-893.
48. Kovacs GT. Pharmacology of progestogens used in oral contraceptives: An historical review to contemporary prescribing. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;43:4-9.
49. Carl Djerassi. Chemical birth of the pill. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):290-298.
50. Allen WM, Ehrenstein M. 19-Norprogesterone, a physiologically active lower homolog of progesterone. *Science* 1944;100:251-252.
51. Birch AJ. Hydroaromatic steroids: part 1, 10-Nortestosterone. *J Chem Soc* 1950;367-368.
52. Djerassi C, Miramontes L, Rosenkranz G. 19-Norprogesterone, a potent progestational hormone. *J Am Chem Soc* 1953;75:4440-4442. (Preliminary Communication: i. 1951;73:3540).
53. Inhoffen HH, Logemann W, Hohlweg W, Serini A. Untersuchungen in der sexualhormon-Reihe. *Chem Ber* 1938;71:1024-1032.
54. Djerassi C, Miramontes L, Rosenkranz G. 19-Nor-17 α -ethynyltestosterone and 19-nor-17 α -methyltestosterone. [Abstracts, p.18-JG.] Division of Medicinal Chemistry, American Chemical Society Semi-annual Meeting, Milwaukee, Wisc, 1952.
55. Djerassi C, Miramontes L, Rosenkranz G, Sondheimer F. Synthesis of 19-nor-17 α -ethynyltestosterone and 19-nor-17 α -methyltestosterone. *J Am Chem Soc* 1954;76:4092-4094.
56. Colton FB. US Patent 2,725,389. August 31, 1953.
57. Tyler ET. Comparative evaluation of various types of administration of progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1955;15:881
58. Rock J, Garcia CR, Pincus G. Synthetic progestogens in the normal human menstrual cycle. *Recent Progr Horm Res* 1957;13:323-326.
59. http://www.traditioninaction.org/Cultural/images/E013_CarlDjerassi.jpg (consultado en octubre 10 de 2010).
60. Hart MH. *The 100: A Ranking of the Most Influential Persons in History*. Cita del Press, New York, 1978.
61. Alonso G. Historia de la anticoncepción. *Rev Cubana Med* 1995.
62. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/thumb/8/86/Gregory_Pincus.jpg/225px-Gregory_Pincus.jpg (consultado en octubre 10 de 2010).
63. Hechter O. Homage to Gregoy Pincus. *Perspectives Biol Med* 1968;11:358-370.
64. Djerassi C. *This Man's Pill: Reflections on the 50th Anniversary of the Pill*. Oxford University Press, New York, 2001.
65. http://www.todayinsci.com/R/Rock_John/RockJohnThm.jpg (consultado en octubre 10 de 2010).
66. Royal College of General Practitioners. Oral contraception study: mortality among oral contraceptive users. *Lancet* II, 727.
67. Chapel TA, Burns RE. Oral contraceptives and exacerbations of lupus Erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:366-369.
68. Schleicher EM. LE cells after oral contraceptives. *Lancet* 1968;1:821-822.
69. Spiera H, Plotz CM. Rheumatic symptoms and oral contraceptives. *Lancet* 1969;1:571-572.
70. McKenna CH, Weiman KC, Schulman LE. Oral contraceptives, rheumatic diseases, and autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1969;12:313-314.
71. Garovich M, Agudelo C, Pisko E. Orla contraceptives and systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980;23:1396-1398.
72. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Nahoul K, Tron F, Bach JF. Influence of oral contraceptives therapy on the activity of systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618-623.
73. Beaumont JL, Lemort N, Lorenzelli EL, Delplanque B, Beaumont V. Antiethinyloestradiol antibody activities in oral contraceptive users. *Clin Exp Immunol* 1979;38:445.
74. Beaumont V, Lemort N, Beaumont JL. Oral contraception, circulating immune complexes, antiethinyloestradiol antibodies and thrombosis. *Am J Reprod Immunol* 1982;2:8.
75. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979;22:1195.
76. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 α -hydroxylation of estradiol in systemic lupus Erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:174.
77. Bucala R, Fishman J, Cerami A. Formation of covalent adducts between cortisol and 16 α -hydroxyestrone and protein: possible role in the pathogenesis of cortisol toxicity and systemic lupus Erythematosus. *Proc Natn Acad Sci. USA* 1982;79:3320.
78. Bucala R, Fishman J, Cerami A. The reaction of 16 α -hydroxyestrone with erythrocytes in vitro and in vivo. *Eur J Biochem* 1984;140:593.
79. Bucala R, Lahita RG, Fishman J, Cerami C. increased levels of 16 α -hydroxyestrone modified proteins in pregnancy and in systemic lupus erytematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:841.
80. Lahita RG, Bucala R, Bradlow HL, Fishman K. Determination of 16 α OHE-hydroxyestrone by RIA in systemic lupus Erythematosus. *Arthritis. Rheum* 1985;28:1122.
81. Bucala R, Ulrich PC, Chait BT, Bencsath FA, Cerami A. Structure of Lysine adducts with 16 α -hydroxyestrone and cortisol. *J Steroid Biochem* 1986;25:127.
82. Bucala R, Lahita RG, Fishman J, Cerami A. Anti-oestrogen antibodies in users of oral contraceptives and patients with systemic lupus Erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987;67:167-175.

83. http://www.harpercollins.com/authors/19394/Robert_G_Lahita/index.aspx (consultado el 29 de agosto de 2010).
84. http://fotos.lne.es/fotos/noticias/318x200/2009-11-15_IMG_2009-11-08_01.35.50_3145174.jpg (consultado el 17 de septiembre de 2010).
85. Talal N. Natural history of murine lupus. Modulation by sex hormones. *Arthritis Rheum.* 1978 Jun;21(5 Suppl):S58-S63.
86. Talal N. Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1970;13:887-893.
87. Levy JA. Autoimmunity and neoplasia: the possible role of C-type viruses. *Am J Clin Pathol* 1974;62:258-280.
88. Howie JB, Helyer BJ. The immunology and pathology of NZB mice. *Adv Immunol* 1968;9:215-266.
89. Evans MM, Williamson WG, Irvine WJ. The appearance of immunological competence at an early age in New Zealand black mice. *Clin Exp Immunol* 1968;3:375-383.
90. Steinberg AD, Baron SH, Talal N. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice. 1. Induction of antinucleic acid antibody in polyinosinic. polycytidylic acid. *Proc Nat Acad Sci USA* 1969;63:1102-1107.
91. Staples PJ, Steinberg AD, Talal N. Induction of immunological tolerance in older New Zealand mice repopulated with young spleen, bone marrow, or thymus. *J Exp Med* 1970;131:123-128.
92. Shirai T, Mellors RC: Natural cytotoxic autoantibody and reactive antigen in New Zealand Black and other mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971;68:1412-1415.
93. Barthold DR, Kysela S, Steinberg AD. Decline in suppressor T cell function with age in female NZB mice. *J Immunol* 1974;112:9-16.
94. Burnet FM, Holmes MC. The natural history of the NZB/NZW F1 hybrid mouse: a laboratory model of systemic lupus erythematosus. *Australas Ann Med* 1965Aug; 14(3):185-191.
95. Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest* 1977; 59(6):1066-1070.
96. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES, et al. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 1979;22(11):1170-1176.
97. N Talal. Animal models for systemic lupus Erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1951;1:485.
98. N Talal. Sex steroid hormones and systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 1981;24:1054.
99. N Talal, M Dauphinée, SA Ahmed, P Christadoss. Sex factors in immunity and autoimmunity. *Progress in immunology* V Y Yamamura and T Tada, (EDS.) New York Academic Press, 1983;1589-1600.
100. SA Ahmed, MJ Dauphinee, N Talal. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol* 1985;134:204.
101. Eidinger D, Garrett TJ. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *J Exp Med* 1972;136(5):1098-1116.
102. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979;22(11):1195-1198.
103. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(1):174-178.
104. Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum* 1977;20(1):18-22.
105. Schleicher EM. LE cells after oral contraceptives. *Lancet* 1968;1:821-822.
106. Garovich M, Agudelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Athritus Rheum* 1980;23:1396-1398.
107. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Nahoul K, Tron F, Bach J-F. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:618-623.
108. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353(24):2539-2549.
109. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353(24):2550-2558.
110. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):953-962.
111. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53(1):13-17.
112. <http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/articlefiles/146-buyonj01.gif> (consultado el 1 de octubre de 2010).
113. <http://www.hopkins-arthritis.org/arthritiscenter/images/low%20res%20pics/PETRI.jpg> (consultado el 1 de octubre de 2010).