

# HISTORIA SOBRE EL PAPEL DE LAS HORMONAS Y LOS ANTICONCEPTIVOS EN EL LUPUS

## *HISTORIC VIEW ON THE ROLE OF HORMONES AND HORMONAL CONTRACEPTIVES IN PATHOGENESIS OF SYSTEMIC LUPUS*

Édgar Peñaranda-Parada MD\*, Federico Rondón-Herrera MD\*\*, José Félix Restrepo-Suárez MD\*\*\*, Gerardo Quintana MD\*\*\*\*, Antonio Iglesias-Gamarra MD\*\*\*\*\*

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

### RESUMEN

Tarea difícil y prolongada sería revisar la literatura para aquellos que quieran conocer el inicio de una serie de descubrimientos acerca de hormonas y lupus. Ante esto, nos hemos propuesto el objetivo de encontrar datos acerca de cómo las hormonas pueden tener una relación con la patogénesis del lupus. De esta manera hemos revisado los artículos publicados desde el inicio del siglo XX hasta su final, para poder recabar y poner en un orden esos descubrimientos y reconocer los méritos de los diferentes investigadores.

**Palabras clave:** Anticonceptivos hormonales, lupus eritematoso sistémico.

### ABSTRACT

Those interested in knowing a number of discoveries that link hormones and systemic lupus could face a long and troublesome search. This way, our objective in this paper is to find data that shows an effect of hormones in lupus pathogenesis. Articles published on the subject since the beginning of the 20th Century until its end, were reviewed. Importance of discoveries and merits of different investigators were placed in perspective.

**Key words:** oral contraceptives, systemic lupus.

\* Residente en Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

\*\* Especialista en Reumatología, Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

\*\*\* Especialista en Reumatología, Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

\*\*\*\* Especialista en Reumatología, Profesor Asistente Facultad de Medicina Universidad Nacional.

\*\*\*\*\* Especialista en Reumatología, Profesor Titular Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

Recibido: Octubre 21 de 2010. Aceptado: Diciembre 5 de 2010.

## INTRODUCCIÓN

En 1935 George Baehr, Klemperer y Schiffrin (1) 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.

Herr August Matras (2) en su artículo clásico sobre lupus informa que las exacerbaciones sistémicas comprometen tres a cuatro veces más a las mujeres que a los hombres y en su artículo aparecen 2 mujeres con las lesiones cutáneas agudas del lupus. En 1940, Harry Keil (3) 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 presentan en los hombres.

Saul Jarcho (4) del Johns Hopkins en una de las primeras series de autopsias practicadas en 25 pacientes con lupus, informan que 23 de los casos eran mujeres.

9 años más tarde Edward Rose y Donald M. Pillsbury (5), de la sección de endocrinología de la Medical Clinic del Hospital de la Universidad de Pensilvania, al estudiar la función del ovario en 6 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 llamo 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. Quiero 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) en la pagina 1023 de su artículo.

Afirman que las mujeres se comprometen más que los hombres en un (52 a 67% a favor de las mujeres) y la enfermedad es más frecuente en mujeres jóvenes y adultas jóvenes. En la pagina 1032 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 generalizada, 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, en los que utilizaron los glucocorticoides para el tratamiento del lupus, este grupo trató a varias mujeres con megadosis de testosterona oral e intramuscular durante 5 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 500mg 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. Koets (9) estudio la excreción de 17-cetosteroides en un paciente con lupus crónico en 1951, observo que durante la fase de no tratamiento, se excretaba un poco mas de 17-cetosteroides y era parecido a la excreción cuando se utilizaba ACTH.

En las publicaciones de los años de 1940s, 1950s y 1960s, siempre se observaba que el lupus era más frecuente en las mujeres, al igual que la artritis reumatoide, el lupus discoide y se planteo 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 Haserick (12) en su serie de 299 pacientes en 1964, plantearon que el Lupus era un disturbio de la autoinmunidad, concepto que Henry Kunkel (13) director de inmunología del Rockefeller Center demuestra en 1964, en donde confirmaron que el lupus era el prototipo de enfermedad autoinmune. Kellum y Haserick (12) postulan que los pacientes con lupus se asocian a un genotipo caracterizado por tres alelos unidos al cromosoma X en conjunción con factores autosomicos 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 de esta manera en 1964, Finley y cols (14) al estudiar 5 pacientes no encontraron ninguna anomalía en el número o morfología de los cromosomas.

En 1963, el grupo de Naomi Rothfield, como Mund y Simson (15) informaron sobre la actividad del lupus durante el embarazo y deja entrever la influencia hormonal como causalidad de la actividad lúpica.

En 1974, en la segunda edición del libro de Lupus Erythematosus en la página 137, Dubois (16) 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 Hughes (18) quienes plantearon que el hiper-estrogenismo asociado a una carga genética a través del cromosoma X sería importante en el desarrollo del Lupus.

## ANTICONCEPTIVOS Y LUPUS

En una sociedad puritana como la de los estadounidenses ocurren hechos históricos que fueron revolucionarios y dio inicio a la revolución sexual. En la década de los años de 1950(s) y 1960(s), ocurre el primer cambio de sexo. De acuerdo a su petición, la naturaleza había cometido un "error de juicio" al hacerla nacer en el cuerpo de un hombre. El endocrinólogo Christian Hamburger le ofreció corregir "ese error" con una cirugía y un tratamiento hormonal. Surge un escándalo mundial y el soldado George Jorgensen se convirtió en la rubia Christine Jorgensen. De esta manera la información se realiza en los periódicos del mundo y así surgen los primeros escándalos sexuales y la nueva mujer aprovecha su fama, para apoyar la causa de los transexuales y se hace estrella de la televisión. Un

año después el doctor Alfred Kinsey en 1953, realiza el informe Kinsey, expuso la vida íntima de los estadounidenses en sus informes sobre los hábitos sexuales en los hombres en 1948, y en 1949 en las mujeres, en donde logro 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, hijo de una familia de puritanos, en la cocina de su casa en Chicago, Hugh Hefner 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 agoto e hizo entrever que la sociedad americana era mojigata y se genero el concepto del Sex-Symbol. En Edimburgo nace Marie Carmichael Stopes en 1880, quien conoce en 1915 a Margaret Sanger, quienes lideraron 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.

## 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 lanzo en el mundo el 9 de mayo de 1960. El mundo de los años 60s, era una de las épocas marcada por los conflictos

raciales, el feminismo se iniciaba, el choque entre los estados y las iglesias, la mojigatería y la iglesia insistía en que la práctica del sexo, debía limitarse al ámbito del matrimonio y con fines de reproducción, la sociedad americana, después de la gran depresión de 1929, empezó 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 de acuerdo al papiro de Petri (1850a.C) era la utilización de una crema fabricada a base de estiércol de cocodrilo y miel que se utilizaba como espermicida. En la segunda centuria dC, 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, el coito interrumpido, en 1920 se estructuró la teoría del periodo esteril por Kysaki Ogino y Knauss, hasta la abstinencia (24).

Una de las mujeres extraordinarias y feministas como Margaret Sanger, autora de la expresión "control natal", estuvo detenida "por atentar contra la reproducción natural", pero 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 píldora (22).

Entre los antecedentes del descubrimiento de la píldora, se encuentra el trabajo realizado desde 1951 por Gregory Pincus, investigador de Harvard, quien en 1965 narra en su libro *The Control of Fertility* (20), muchos 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 4 meses, suponía que al retirarlo 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 U.S.A y recurrieron a las voluntarias de Puerto Rico, 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 Ogliastrí, 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 7, hoy es de 2.4 el crecimiento poblacional que era del 13% anual, bajo al 1%.

## Cómo se origina este descubrimiento

La historia de este descubrimiento pendía de extraordinarios científicos como Gregory Goodwin Pincus y John Charles Rock quienes describiremos a continuación.

### Gregory Goodwin Pincus

En un libro controversial publicado en 1987 por Michael Hart (30), sobre las 100 personalidades del mundo que nos han influenciado a la humanidad aparece Gregory Pincus en el puesto 81. 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 William 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 premio Nobel en medicina. En 1938, Pincus y su familia se trasladaron a Worcester. Posteriormente al equipo de Pincus, se incorporó 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 a la fisiología de la ovulación. Durante estos estudios, recibió la influencia y la redirección hacia la contracepción de mujeres extraordinarias como Margaret Sanger y Katherine Dexter McCormick (20-22).

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

60s, la píldora separo la fertilidad de la sexualidad. Su libro "the control of fertility" publicado en 1965, se lo dedico a Mrs Stanley McCornick y es una recopilación de cómo se elaboro la píldora.

En el libro se describe como Margaret Sanger y Katherine McCornick, especialmente se dedicaron durante mucho tiempo a lograr un método de anticoncepción, ya Sanger había logrado establecer algunas clínicas de control natal en Nueva York. McCornick y Sanger apoyaron a Gregory Pincus con 2 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 importante para desarrollar la fundación y a la vez una forma de avanzar en su vida profesional y además no necesitaba los fondos de los presupuestos del estado (20-22, 31).

## 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. Gregory Pincus como co-director de la fundación y como uno de los pocos médicos, que a partir de su postgrado se había dedicado al estudio de los mecanismos de fertilización y un experto en fisiología sexual de los mamíferos. Durante los años treinta en uno de sus experimentos con la fertilización invitro de óvulos de conejo y el haber producido conejos partenogénéticos, se había convertido en un líder en las investigaciones en hormonas y esteroides. Se convirtió en un 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 McCornick se fijaron en él, y ésta le donó 2 millones de dólares, con los cuales Pincus; podía dedicarse 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 encargo a Chang el trabajo en animales, para el desarrollo de la píldora, además ya en 1954, la técnica Anne Merrie, dirigía los pruebas en animales y a las primeras mujeres reclutadas para los primeros ensayos (20-22).

La síntesis del compuesto 19- Noresteroides o la 19- Nortestosterona por Birch, compuesto similar estereoquímicamente a la testosterona masculina fue fundamental, ya que este compuesto tenía una baja actividad androgénica (31).

Tres años después Miramontes, Rosen Kran Z, Djerassi, al remover el grupo metilo del carbono 19, por hidrogeno, sintetizaron la 19-Norprogesterona; posteriormente Colton en 1955 sintetiza un isómero  $\beta$ , g insaturado, con la que se conforman 2 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 (20-22,31).

Este mismo año Rock, Pincus y Garcia introducen estos compuestos en la práctica clínica como agentes progestacionales orales y años más tarde como anticonceptivos orales específicos (21).

Hacia finales de los años treinta, Makepeace, Weinstein y Freeman habían demostrado que la progesterona podía prevenir la ovulación, esta hormona se descubrió en 1934 (21). 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, estos últimos eran mejores modelos que los conejos, ya que tienen ovulación espontánea en su ciclo estrol. 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 grandes dosis y por largos periodos de uso, tenía menos eventos adversos que los estrógenos y los andrógenos, por ello se escogió la progesterona (20-23). Pincus era biólogo y no tenía la autorización para conducir pruebas con mujeres, por ello acude a John Rock en 1953, quien era Obstetra y Ginecólogo de la universidad de Harvard, quien tenía un equipo que trabajaba en el Free Hospital for Women en Boston como Miriam Menkin, Herbert Whorne, Angeliki Tsaona 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 (vida supra). 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 1955 (20-23). Se encontraron buenos resultados, pero se requería experimentos 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 ellos trabajaron con una población cautiva de Rio Piedras (21). A 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 mini-píldora en 1970; pero además surgen los problemas como las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades trombo embólicas que surgen desde 1961, pero 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 píldora (20-23).

### **John Charles Rock**

Nació el 24 de marzo de 1890 en Marlborough (Massachusetts), a 13 millas de Worcester. 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 appointment 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, Myriam F Menken realizaron la primera fertilización de un ovulo en un tubo de ensayo en 1944 (21-23).

En 1953 Rock, aceptó una invitación de Gregory Pincus de la Worcester Foundation for Experimental Biology para participar en un estudio, de cómo lograr un método hormonal contra la infertilidad. Pincus había empezado su trabajo en 1951 (21-23).

Pincus y Rock habían trabajado en los inicios de los años 1930 (s). 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 ellos 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), cuya idea era frenar la ovulación durante 4 meses, que 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 previamente realizado sus estudios en animales y demostró que los esteroides similares a la estructura de la progesterona, era efectiva e inocua, como lo había demostrado a finales de diciembre de 1954 (21-23).

Es importante recordar que desde finales del siglo XIX se sospechaba que los ovarios segregaban una sustancia que inhibía la ovulación. Pero solo hasta 1934, año en el que Corner y Beard aislaron la progesterona en Europa. Estos estudios eran conocidos por Pincus, Chang y Rock (21).

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, elabora un compuesto basado en la planta *Dioscorea* y aisló una sustancia que se denominó diosgenina; la insistencia de Marker y su perseverancia lo hizo viajar a México donde recolectó de 9 a 10 toneladas de esta planta. En 1944, Marker acudió a un laboratorio farmacéutico Mexicano, llamado Laboratorios Hormona y estableció una nueva compañía denominada Sintex, 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 (21,31).

Conocidos 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 y se iniciaron en Brookline, pero especialmente en Puerto Rico, Haití y México. Los estudios sobre la píldora no se realizaron en USA, ya que las leyes 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 público (21).

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 contraria al bien, porque desvirtúa el amor conyugal", cuando



pronuncio estas palabras, el mundo católico en su mayoría utilizaba la píldora.

En dos libros publicados por Hechter en 1968 y por Djerassi (33) en el 2001, se confirman muchas de las ideas expuestas en este artículo.

## ANTICONCEPTIVOS Y LUPUS

Para el año de 1969, la industria farmacéutica tenía 20 preparaciones de anticonceptivos orales (combinados y secuenciales que solo en USA 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, 31). 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, los fenómenos trombo-embólicos, pero los mecanismo regulatorios no eran tan estrictos, como lo son hoy en día y estos compuestos como la utilizaban mujeres jóvenes, se empezaron a utilizar en pacientes con lupus en 1971 (21, 25, 31, 34) Chapel y Burns (32) 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 Schleicher (36) sobre la inducción de células LE y lupus, síntomas reumáticos inespecíficos informados por Spiera (37); ambos artículos publicados en 1968, McKenna y cols (38) un año después informan sobre la inducción de anticuerpos, y manifestaciones reumáticas y anticonceptivos orales. Garovich y cols (39) en 1980 y Jungner, Dougados del grupo de Jean -François Bach del hospital Necker de Paris en 1982 informan sobre la inducción de actividad del lupus (40). Ninguno de estos estudios

eran controlados y aun no se conocía el concepto sobre síndrome antifosfolipídico.

Beaumont y cols en 1979 y 1982 observan y describen la incidencia de anticuerpos y complejos inmunitarios anti- 17 detinilestradiol en el 78% de las mujeres que utilizan anticonceptivos orales que desarrollan trombosis (41, 42). En la década de los años de 1980(s) 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- $\alpha$ -hidroxiestrone en los eritrocitos in vitro e in vivo, el incremento de los niveles de 16- $\alpha$ -hidroxiestrone en el embarazo, el incremento de la 16- $\alpha$ -hidroxilacion 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  $\alpha$ -hidroxiestrone (16  $\alpha$ 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 lupus (43-50). 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 pueden 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 trombóticos (50). Estos trabajos experimentales iniciales plantearon la importancia del papel de las hormonas y el lupus

## INVESTIGACIÓN HORMONAL Y LUPUS

Dados los crecientes descubrimientos de la interacción del sistema neuroendocrino y el sistema inmune, no tardaron mucho tiempo los investigado-

res 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. Él fue presidente del comité para la conferencia de la Academia de Ciencias de New York y ha sido elegido miembro del Colegio Médico Americano, el Colegio Americano de Reumatología, la Academia de Ciencias de New York y el Real Colegio Médico de Londres (51).

Otros estudios realizados por Robert Lahita y su grupo de investigadores son 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 tanto por las hormonas sexuales: efectos in vivo de la acción de la testosterona y el estradiol sobre el nitrógeno poke weed y de la diferenciación de los linfocitos B.
- d. La 19-nortesterona utilizada en pacientes hombres, agrava la enfermedad.



Robert Lahita 2009 (52)

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 humano, 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 3 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 del 1 año de enfermedad (53).

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 normales (54). 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 investigadores (55).

Los trabajos con aquellas cepas en Nueva Zelanda evolucionaron en varias fases, los primeros 10 años (1958-1968) fueron dedicados a la patología experimental y clínica con las descripciones histológicas de varias lesiones tisulares (56), 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 neonatal (53).

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 experimentos fueron realizados midiendo las respuestas en aquellas cepas autoinmunes con la esperanza 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 cepas (57), Steinberg en 1969 informa la inducción de anticuerpos contra el ácido nucleico (58), Staples en 1970 anuncia la inducción de la tolerancia inmunológica en ratones viejos de Nueva Zelanda, repoblados con bazo, médula ósea y Timo jóvenes (59), Shirai en 1971 describe la producción de anticuerpos timocitotóxicos (60) y Barthold en 1974 informa la disminución de la función supresora de la célula T, con la edad en ratones hembras NZB (61).

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 hembras (62). Otros trabajos experimentales llegan a conclusiones similares, sobre el efecto de las hormonas sexuales como reguladoras y protectoras de la respuesta inmune (Roubinian 1977) (63). Posteriores investigaciones por Talal muestran como las hormonas sexuales modulan la expresión de autoinmunidad en ratones B/W, los andrógenos con actividad supresora y los estrógenos como aceleradores de la enfermedad (53), y el tratamiento de ratones hembras NZB/W con testosterona o 5 alfa dihidrotestosterona ratarda la progresión de la autoinmunidad, mostrado por Steinberg en 1979 (64). Otros trabajos de Talal y su grupo lo resumimos a continuación.

Talal demuestra que el lupus es 10 veces más común en las mujeres que en los hombres, ya que en las mujeres 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:

1. N Talal, "Animal models for systemic lupus Erythematosus", en *Clin Rheum Dis*, 1951; 1: 485 (65).
2. N Talal, "Sex steroid hormones and systemic lupus Erythematosus", en *Arthritis Rheum*, 1981, 24: 1054 (66).
3. N Talal, M Dauphinée, SA Ahmed, P Christadoss, "Sex factors in immunity and autoimmunity. In: *Progress in immunology V Y Yamamura and T Tada, (EDS.) New York Academic Press, 1983:1589-1600* (67).

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

1. J Roubinian, R Papoian, N Talal. "Androgenic hormones modulate autoantibody responses

- and improve survival in murine lupus”, en *J Clin Invest*, 1977; 59:1066 (63).
2. Las células supresoras LyT-2+ 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: 204 (68).

También Eidinger y Garret en 1972, evidencian como 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 celular (69). 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 (70) (71), hallazgos similares a los de Stern en 1977, en pacientes con síndrome de Klinefelter (72).

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

reportes de casos sobre la aparición de células L.E. en mujeres clínicamente sanas que tomaban anticonceptivos (Schleicher 1968) (73) o quienes desarrollaban la enfermedad después del inicio de los mismos (Garovich 1980) (74). Posteriormente hubo trabajos que intentaban demostrar la relación del uso de anticonceptivos orales con la aparición de exacerbaciones del Lupus (Jungers 1982) (75).

## CONCLUSIONES

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 Sistémico (76), cuyo propósito fue determinar el impacto de los estrógenos sobre la actividad del Lupus; fue un estudio doble ciego que involucró 163 mujeres



Dra. Jill Buyon (80)



Dra. Michelle Petri (81)

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 (77), estudio multicéntrico llevado a cabo en Estados Unidos, que involucró 183 mujeres con Lupus, aleatorizadas a recibir anticonceptivos orales combinados o placebo, durante 1 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 la Doctora Jill Buyon y la Dra. Petri 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 Hormonal en mujeres postmenopáusicas con lupus (78), 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 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 post-menopáusicas con lupus en el año de 1998 (79).

## 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 klinisch 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 Clinicopathologic Features. *Arch Intern Med* 1940; 66: 339-383.
4. Rose E, and Pillsbury DM. Lupus Erythematosus (Erythematoses) 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. *J.A.M.A* 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. Finkbiner RB, Decker JP. Ulceration and Perforation of the Intestine Due to Necrotizing Arteriitis. *New Eng J Med* 1963; 268: 14-18.
16. Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. University of Southern California Press, Los Angeles 1974: p137
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. Hart MH. *The 100: A Ranking of the Most Influential Persons in History*. Citadel Press, New York 1978
31. Alonso G. Historia de la anticoncepción. *Rev Cubana Med* 1995.
32. Hechter O. Homage to Gregory Pincus. *Perspectives Biol. Med.* 1968; 11: 358-370.
33. Djerassi C. *This Man's Pill: Reflections on the 50th Anniversary of the Pill*. Oxford University Press, New York, 2001.
34. Royal College of General Practitioners. Oral contraception study: mortality among oral contraceptive users. *Lancet* II, 727.
35. Chapel TA, Burns RE. Oral contraceptives and exacerbations of lupus Erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 366-369.
36. Schleicher EM. LE cells after oral contraceptives. *Lancet* 1968; 1: 821-822.
37. Spiera H, Plotz CM. Rheumatic symptoms and oral contraceptives. *Lancet* 1969; 1: 571-572.
38. McKenna CH, Weiman KC, Schulman LE. Oral contraceptives, rheumatic diseases, and autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 313-314.
39. Garovich M, Agudelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1396-1398.
40. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Nahoul K, Tron F, Bach JF. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-623.
41. Beaumont JL, Lemort N, Lorenzelli EL, Delplanque B, Beaumont V. Antiethinyloestradiol antibody activities in oral contraceptive users. *Clin exp Immunol* 1979; 38: 445.
42. Beaumont V, Lemort N, Beaumont JL. Oral contraception, circulating immune complexes, antiethinyloestradiol antibodies and thrombosis. *Am J reprod. Immunol* 1982; 2: 8.
43. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1195.
44. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 $\alpha$ -hydroxylation of estradiol in systemic lupus Erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53, 174.
45. Bucala R, Fishman J, Cerami A. Formation of covalent adducts between cortisol and 16 $\alpha$ -hydroxyestrone and protein: possible role in the pathogenesis of cortisol toxicity and systemic lupus Erythematosus. *Proc natn Acad Sci. USA* 1982; 79: 3320.
46. Bucala R, Fishman J, Cerami A. The reaction of 16 $\alpha$ -hydroxyestrone with erythrocytes in vitro and in vivo. *Eur J. Biochem* 1984; 140: 593.
47. Bucala R, Lahita RG, Fishman J, Cerami C. increased levels of 16 $\alpha$ -hydroxyestrone modified proteins in pregnancy and in systemic lupus erythematosus. *J. Clin Endocrinol. Metab* 1985; 60:841.
48. Lahita RG, Bucala R, Bradlow HL, Fishman K. Determination of 16 $\alpha$ OHE-hydroxyestrone by RIA in systemic lupus Erythematosus. *Arthritis. Rheum* 1985; 28: 1122.
49. Bucala R, Ulrich PC, Chait BT, Bencsath FA, Cerami A. Structure of Lysine adducts with 16 $\alpha$ -hydroxyestrone and cortisol. *J. Steroid. Biochem* 1986; 25: 127.
50. Bucala R, Lahita RG, Fishman J, Cerami A. Anti-estrogen antibodies in users of oral contraceptives and patients with systemic lupus Erythematosus. *Clin. Exp. Immunol* 1987; 67: 167-175.

51. [http://www.harpercollins.com/authors/19394/Robert\\_G\\_Lahita/index.aspx](http://www.harpercollins.com/authors/19394/Robert_G_Lahita/index.aspx) (consultado 29 agosto de 2010).
52. [http://fotos.lne.es/fotos/noticias/318x200/2009-11-15\\_IMG\\_2009-11-08\\_01.35.50\\_\\_3145174.jpg](http://fotos.lne.es/fotos/noticias/318x200/2009-11-15_IMG_2009-11-08_01.35.50__3145174.jpg) (consultado 17 septiembre de 2010).
53. Talal N. Natural history of murine lupus. Modulation by sex hormones. *Arthritis Rheum.* 1978 Jun; 21(5 Suppl):S58-63.
54. Talal N. Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1970, 13: 887-893.
55. Levy JA. Autoimmunity and neoplasia: the possible role of C-type viruses. *Am J Clin Pathol*, 1974, 62: 258-280.
56. Howie JB, Helyer BJ. The immunology and pathology of NZB mice. *Adv Immunol*; 1968, 9: 215-266.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Barthold DR, Kysela S, Steinberg AD. Decline in suppressor T cell function with age in female NZB mice. *J Immunol*; 1974, 112: 9-16.
62. Burnet FM, Holmes MC. The natural history of the NZB/NZW F1 hybrid mouse: a laboratory model of systemic lupus erythematosus. *Australas Ann Med.* 1965 Aug; 14(3): 185-91.
63. Roubinian JR, Papoian R, Talal N. Androgenic hormones modulate autoantibody responses and improve survival in murine lupus. *J Clin Invest.* 1977 Jun; 59(6):1066-70.
64. Steinberg AD, Melez KA, Raveche ES, et al. Approach to the study of the role of sex hormones in autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 1979 Nov; 22(11):1170-6.
65. N Talal. "Animal models for systemic lupus Erythematosus", en *Clin Rheum Dis*, 1951; 1: 485.
66. N Talal, "Sex steroid hormones and systemic lupus Erythematosus", en *Arthritis Rheum*, 1981, 24: 1054.
67. N Talal, M Dauphinée, SA Ahmed, P Christadoss, "Sex factors in immunity and autoimmunity. In: *Progress in immunology* V Y Yamamura and T Tada, (EDS.) New York Academic Press, 1983:1589-1600.
68. SA Ahmed, MJ Dauphinee, N Talal, "Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice", en *J Immunol*, 1985; 134: 204
69. Eiding D, Garrett TJ. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. *J Exp Med.* 1972 Nov 1; 136(5):1098-116.
70. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979 Nov; 22(11):1195-8.
71. Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Increased 16 alpha-hydroxylation of estradiol in systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jul; 53(1):174-8.
72. Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1977 Jan-Feb; 20(1):18-22.
73. Schleicher EM: LE cells after oral contraceptives. *Lancet* 1968, 1:821-822.
74. Garovich M, Agudelo C, Pisko E: Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980, 23:1396-1398.
75. 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.
76. 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 Dec 15; 353(24):2539-49.
77. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550-2558.
78. 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 Jun 21; 142(12 Pt 1):953-62.
79. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Womens Assoc.* 1998 Winter;53(1):13-7.
80. <http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/articlefiles/146-buyonj01.gif> (consultado el 01 Octubre 2010).
81. <http://www.hopkins-arthritis.org/arthritiscenter/images/low%20res%20pics/PETRI.jpg> (consultado el 01 Octubre 2010).