

## Anticoncepción en pacientes con lupus eritematoso generalizado

María del Carmen Cravioto,\* Marta Durand-Carbajal,\* Jorge Sánchez-Guerrero\*\*

\* Departamento de Biología de la Reproducción y \*\* Departamento de Inmunología y Reumatología.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 36 años de edad referida a la Consulta de Planificación Familiar por requerir un método anticonceptivo efectivo y seguro. La paciente tiene lupus eritematoso generalizado (LEG) de nueve años de evolución y síndrome antifosfolípido secundario. Al inicio de su padecimiento presentó trombosis venosa cerebral del seno lateral y un año después una tromboembolia pulmonar. En esa ocasión se le detectaron anticuerpos antifosfolípido positivos: anti  $\beta_2$ -glicoproteína. A partir de entonces se encuentra anticoagulada, recibiendo acenocumarol a las dosis de 2 y 4 mg por día, en forma alterna. Sus INRs se han mantenido dentro del rango de 1.0 y 5.0, con incrementos aislados de hasta 9.58. En la actualidad recibe además 15 mg diarios de prednisona y 300 mg de cloroquina, con lo cual el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI) es de 12 puntos, que corresponden a artritis, erupción, alopecia, complemento bajo y anticuerpos anti-DNA positivos. No ha presentado actividad renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, eventos cerebrovasculares, migraña, trombocitopenia, diabetes mellitus, o dislipidemia, pero a lo largo del padecimiento ha mostrado actividad persistente. En la última ocasión que se evaluó el grado de daño crónico acumulado (SLICC) se le calificó en 1, debido a la trombosis. Bajo protocolo de investigación la paciente recibirá belimumab (LymphoStat-B®), un anticuerpo monoclonal humano que inhibe la actividad biológica del estimulador del linfocito B, por lo cual no deberá embarazarse durante las 76 semanas del estudio.

Presentó la menarca a los 11 años, habiendo sido siempre eumenorreica, con ciclos de 28-30 días de duración y sangrado de características normales, aun bajo el tratamiento con anticoagulantes. Desde los 18 años tiene vida sexual activa, con una pareja aparentemente sana. Es nuligesta, pero no descarta la posibilidad de embarazarse una vez que la actividad de la enfermedad se reduzca. Para prevenir el embarazo ha utilizado el método del ritmo y el condón masculino en forma correcta y sistemática. A partir de los 27 años de edad se le han practicado anualmente citologías cérvico-vaginales, que han resultado negativas para lesión intraepitelial. Los datos relevantes en la exploración física reciente son: peso de 53 kg, talla de 1.53 m, índice de masa corporal de  $22.6 \text{ kg/m}^2$  y TA de 110/70 mm/Hg. Glándulas mamarias y exploración ginecológica normales.

### COMENTARIO AL CASO

Evitar el embarazo mientras la actividad de lupus se mantenga elevada ha sido una decisión adecuada de la paciente, ya que el embarazo es un factor de riesgo de activación o incremento de la actividad del LEG, y los riesgos de aborto y partos prematuros aumentan cuando la concepción se produce estando activa la enfermedad. Al lograrse reducir la actividad del lupus con el nuevo tratamiento la paciente estará en condiciones óptimas para iniciar la gestación, ya que sus condiciones generales, incluyendo la función renal, son buenas. La presencia del síndrome de antifosfolípido no es una contraindicación para el embarazo puesto que bajo tratamiento con

ácido acetil salicílico o heparina de bajo peso molecular éste puede llegar a término.

Si bien el uso correcto y sistemático de los métodos naturales y de barrera ha resultado efectivo en esta paciente, por la exigencia del protocolo de investigación ahora deberá cambiar a un método anticonceptivo de mayor efectividad, que sea rápidamente reversible para permitirle buscar el embarazo en el momento que lo decida. La gama de métodos con dichas características incluye los métodos hormonales combinados (estrógeno más progestina), administrados, ya sea por vía oral, inyectable, transdérmica (parche) o vaginal (anillo); los métodos hormonales de progestina sola a dosis bajas, administrados, ya sea por vía oral, subdérmica (implante), o intrauterina (dispositivo intrauterino), y el dispositivo intrauterino (DIU) liberador de cobre. Los inyectables de progestina sola no son buena opción debido a que la recuperación de la ovulación puede demorar varios meses.

Por el antecedente de trombosis venosas y los anticuerpos antifosfolípidos positivos los métodos combinados están contraindicados en esta paciente. Los anticonceptivos de progestina sola de dosis bajas podrían utilizarse, pero no como primera opción debido al síndrome antifosfolípido. El DIU de cobre parecería la mejor opción, ya que está exento de efectos metabólicos, pero por el hecho de estar anticoagulada podría aumentar la cantidad de sangrado menstrual. Este problema podría evitarse con el DIU que contiene levonorgestrel (LNG), ya que por sus efectos locales produce amenorrea. El único inconveniente es que puede ejercer efectos sistémicos debido a que una proporción de la progestina liberada en el útero pasa a la circulación. Sin embargo, las concentraciones de la progestina que se alcanzan en el suero son equivalentes o menores a las observadas con otros métodos de progestina sola. Después de discutir los riesgos y beneficios la paciente eligió el DIU de levonorgestrel.

#### REVISIÓN DEL TEMA

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad autoinmune que se presenta principalmente en mujeres en edad reproductiva, afectando varios sistemas. La actividad de la enfermedad se evalúa mediante diversas escalas, correspondiendo mayor puntaje a mayor actividad. Una de las escalas más utilizadas es la denominada SLEDAI, por sus siglas en inglés: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*. Comprende 24 parámetros clínicos y de laboratorio, a cada uno de los cuales se asigna un valor numérico. La suma de los puntos correspon-

dientes a los datos positivos constituye el índice de actividad, o SLEDAI.<sup>1</sup> No existe consenso sobre el valor que define a la enfermedad leve, moderada o severa, pero en nuestra opinión un SLEDAI > 11 corresponde a la forma severa de la enfermedad. El grado de actividad de la enfermedad puede variar a lo largo del padecimiento. Se han descrito tres posibles patrones:<sup>2</sup>

1. El crónico activo, con actividad persistente durante un año.
2. El de remisión, sin actividad clínica durante un año.
3. El de remisión-exacerbación (“brotos”). Todos pueden presentarse en la misma paciente, por lo cual en investigación es importante evaluar tanto la actividad global de la enfermedad como las características de los brotes.

Los factores que pueden exacerbar la enfermedad son diversos, entre ellos el embarazo. En varios estudios se ha documentado un mayor grado de actividad de la enfermedad durante el embarazo,<sup>3,4</sup> con los mayores incrementos cuando la enfermedad ha estado activa durante los seis meses previos a la concepción.<sup>5</sup> Debido a que existe una relación directa entre la actividad del lupus durante el embarazo y el riesgo de presentar pre-eclampsia, abortos, partos prematuros y muerte materna y fetal,<sup>6-8</sup> es muy importante que en las pacientes con lupus los embarazos sean planeados, y que de ser posible, la concepción se lleve a cabo en períodos de remisión o mínima actividad. De allí la relevancia de conocer y utilizar correctamente los métodos anticonceptivos.

#### Lupus y anticonceptivos

Los métodos anticonceptivos disponibles en la actualidad se enlistan en el cuadro 1. Como en éste se indica la efectividad anticonceptiva varía dependiendo tanto del método como de la manera en que se utiliza, ya sea en forma correcta y sistemática (uso perfecto), o con errores (uso típico).<sup>9</sup> La seguridad (efectos adversos) también difiere, dependiendo de los efectos metabólicos y/o locales ocasionados por el método, y de la condición de salud de la usuaria. Tratándose de mujeres con padecimientos graves en los que los riesgos asociados al embarazo son altos o inaceptables, el mejor método anticonceptivo es el que brinde la mayor efectividad con el mínimo de efectos adversos. La identificación de dicho método suele ser difícil en mujeres con lupus debido a los problemas inherentes a la enfermedad y a la existen-

Cuadro 1. Efectividad de los métodos anticonceptivos.

Método	Tasa de embarazo	
	por uso típico* (%)	por uso perfecto** (%)
• Sin método***	85	85
• Espermícidias	29	18
• Métodos naturales	25	1.9
• Preservativo	15	2
• Anticonceptivos orales combinados y de progestina sola, parches y anillos	8	0.3
• Anticonceptivos inyectables		
Progestina sola	3	0.3
Combinados	3	0.05
• DIU		
Cobre	0.8	0.6
Progestina	0.1	0.1
• Implantes subdérmicos	0.05	0.05
• Esterilización		
Femenina	0.5	0.5
Masculina	0.15	0.10

(Modificada de la referencia 9 con permiso de la Organización Mundial de la Salud).

\* Porcentaje de embarazo accidental durante el primer año de uso del método, cuando éste no se usa de manera correcta y sistemática (uso típico). Esta tasa se ve más afectada en aquellos métodos cuyo uso depende de la usuaria.

\*\* Porcentaje de embarazo accidental durante el primer año de uso del método sin interrupción, bajo condiciones de uso correcto y sistemático.

\*\*\* Las tasas de embarazo están basadas en datos de poblaciones de mujeres que no usan ningún método anticonceptivo y de mujeres que dejan de usar su método por deseo de embarazo.

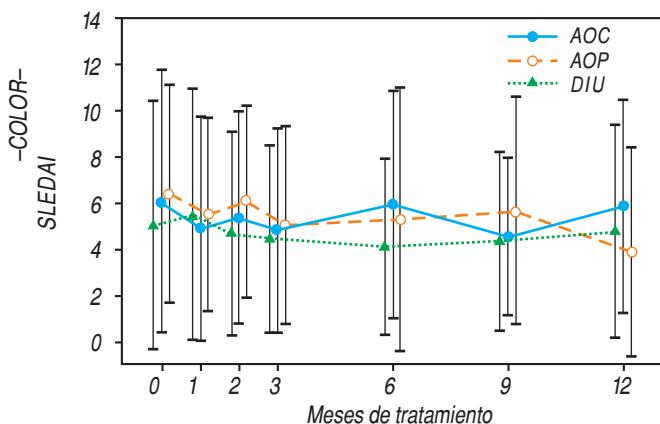
cia de otros padecimientos crónicos frecuentes en el LEG. Afortunadamente el médico actual puede contar con guías clínicas elaboradas por un grupo de expertos de la comunidad científica internacional, al cual pertenecemos, convocado y coordinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>9</sup> En la última edición de estas guías se han incluido por primera vez recomendaciones para el uso adecuado de los métodos anticonceptivos en mujeres con LEG. El objetivo de este artículo es difundir estas recomendaciones y revisar en forma general las evidencias que las sustentan.

#### MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS

- **Anticonceptivos orales combinados (AOC).** ( $\leq 35 \mu\text{g}$  de etinil estradiol + progestina sintética). Son los anticonceptivos que más han

sido estudiados, tanto en la población general como en mujeres con LEG. Si bien los AOC constituyen el método más utilizado por mujeres sanas a nivel mundial, históricamente su uso se ha restringido, e incluso proscrito en mujeres con LEG debido a la preocupación de que los estrógenos pueden activar o exacerbar la enfermedad, y aumentar el riesgo de trombosis venosas y otros problemas cardiovasculares.

- Actividad de la enfermedad. El temor de que los AOC incrementen la actividad de la enfermedad se sustentó por décadas en evidencias de que las hormonas sexuales participan en la patogenia del LEG,<sup>10</sup> y en estudios observacionales que demostraron la asociación entre la actividad de la enfermedad y el uso de los AOC. Los resultados más relevantes fueron los de Jungers, et al.,<sup>11</sup> y Julkunen, et al.,<sup>12</sup> publicados en 1982 y 1991, respectivamente. Los dos estudios, cohortes retrospectivas en Francia y Finlandia, concluyeron que el uso de estrógenos no sería recomendable en mujeres con lupus. Si bien posteriormente se reconoció que el mayor riesgo podría atribuirse a las formulaciones con dosis altas de estrógenos ( $\geq 50 \mu\text{g}$  de etinil estradiol), en la práctica la cautela se continuó extendiendo a las de dosis bajas ( $\leq 35 \mu\text{g}$  de etinil estradiol). En 2005 el concepto cambió radicalmente debido a la publicación de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados: el primero realizado en México por nuestro grupo,<sup>13</sup> y el segundo llevado a cabo en varios centros de los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>14</sup> En nuestro estudio se observó que en 54 mujeres, en su mayoría con lupus inactivo o con actividad leve o moderada (SLEDAI promedio  $\pm$  DE: 6.1  $\pm$  5.6; rango 0-22), que recibieron un AOC que contiene 30  $\mu\text{g}$  de etinil estradiol + 150  $\mu\text{g}$  de levonorgestrel (Nordet®, Wyeth), la actividad de la enfermedad se mantuvo estable a lo largo de un año de seguimiento (Figura 1). Esta actividad fue similar a la observada en otros dos grupos del estudio, que por asignación aleatoria fueron tratados con un anticonceptivo oral sin estrógenos (Microlut®, Schering), o el DIU de cobre. No se observaron diferencias significativas en la actividad global o en la actividad máxima alcanzada durante el seguimiento, en la incidencia de brotes, en la probabilidad de reactivación de la enfermedad, ni en el empleo de medicamentos a través del periodo de seguimiento. El tiempo promedio a la presentación de reactivación de la enfermedad fue de tres meses en los tres grupos de tratamiento.<sup>13</sup> Nuestros resultados fueron consistentes con



Número de pacientes analizadas						
AOC	54	51	42	44	42	38
AOP	54	49	47	44	38	31
DIU	54	51	45	48	45	42

**Figura 1.** Actividad promedio de la enfermedad  $\pm$  DE medida por el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), a través del periodo de estudio en 162 mujeres con LEG, tratadas con anticonceptivos orales combinados (AOC), anticonceptivos orales de progestina sola (AOP) o dispositivo intrauterino T de cobre (DIU). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos estudiados en ninguno de los parámetros del estudio. (Reproducido con permiso del New England Journal of Medicine, referencia 13).

los obtenidos en el estudio norteamericano, conocido como SELENA por sus siglas en inglés: *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment*, realizado en 183 pacientes con lupus, aleatorizadas a recibir placebo o un AOC trifásico que contiene 35  $\mu$ g de etinil estradiol + noretisterona.<sup>14</sup> Algunas diferencias entre los dos estudios fueron que la actividad del lupus de las pacientes participantes en el SELENA era menor (SELENA-SLEDAI promedio de 3.01; rango 0-10), que la de nuestras pacientes y que el principal punto de desenlace evaluado en el SELENA fue la incidencia de brotes graves, y no la actividad global de la enfermedad.<sup>14</sup> Sin embargo, ambos estudios coincidieron en que la administración de AOC que contienen 30-35  $\mu$ g de etinil estradiol, no incrementa el riesgo de reactivación de la enfermedad ni empeora el curso de la actividad global de la misma en mujeres con LEG inactivo o con actividad estable, durante un año de uso. Aunque en ninguno de los dos ensayos clínicos se encontró una diferencia entre los grupos de estudio respecto a los eventos adversos, los resultados no son concluyentes debido a que se careció de fortaleza estadística para tal propósito.

La discrepancia entre los resultados sobre actividad de la enfermedad de los estudios observacionales y los clínicos controlados pudiera explicarse por el hecho de que en los primeros los anticonceptivos no fueron asignados al azar, las dosis de estrógenos fueron variables y la actividad de la enfermedad se evaluó retrospectivamente usando una definición arbitraria de brote de actividad. En contraste, en los ensayos clínicos se empleó una dosis uniforme y baja de etinil estradiol, y la actividad de la enfermedad fue evaluada de manera ciega y prospectiva mediante un índice validado, y empleando una definición estandarizada de brote de actividad.

Con base en estas evidencias el grupo de expertos de la OMS concluyó que los AOC constituyen un método seguro en pacientes con LEG inactivo o con actividad leve o moderada, en cuanto que no impiden un riesgo de exacerbación de la enfermedad.

- **Trombosis.** Desafortunadamente la actividad de la enfermedad no es el único riesgo que el clínico debe considerar al prescribir AOC a pacientes con LEG. Quizá de igual relevancia es el hecho de que los estrógenos incrementan el riesgo de trombosis, sobre todo venosas. Las trombosis venosas son poco frecuentes en la población general, <1 por 10,000 años-persona, y su riesgo aumenta entre tres y seis veces durante el uso de los AOC, resultando en un riesgo absoluto de 3-4 eventos por 10,000 años-persona.<sup>15</sup> Este riesgo es mayor en mujeres con lupus porque las trombosis son más frecuentes que en la población general.<sup>16</sup> Se estima que durante los 20 años que siguen al diagnóstico, 10% de las mujeres con lupus van a desarrollar un episodio de trombosis venosa profunda y 26% presentarán una trombosis arterial.<sup>17,18</sup> La tasa de incidencia anual de trombosis en el LEG es variable, oscilando entre 0.9-5.9 por 100 años-persona para tromboembolismo venoso y entre 0.9-5.2 por 100 años persona para trombosis arterial.<sup>18</sup> Para comparación, en los Estados Unidos de América la tasa de incidencia de tromboembolismo venoso en la población general fluctúa entre 0.07-0.11 por 100 años-persona.<sup>19</sup> El origen de las trombosis en el LEG es multifactorial, habiéndose identificado como factores participantes los siguientes: estrógenos (endógenos o exógenos), tabaquismo, edad, actividad de la enfermedad, dosis de glucocorticoides, duración de la enfermedad, etnicidad, dislipidemia, obesidad, insuficiencia venosa, vasculitis, síndrome nefrótico y significativamente los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) positivos.<sup>16</sup> El riesgo de trombosis

venosa y arterial en pacientes con LEG y anticuerpos aPL positivos es mayor que en pacientes con lupus sin anticuerpos aPL (Trombosis venosa: OR=5.6, 95% IC 3.8-8.3; Trombosis arterial: OR=2.2, 95% IC 1.5-3.1).<sup>20</sup>

Hasta ahora no contamos con estimaciones adecuadas de la magnitud del riesgo de trombosis impuesto por los AOC en pacientes con LEG. En los dos estudios clínicos ya referidos se presentaron cuatro eventos tromboembólicos en las usuarias de AOC, tres en el grupo placebo del estudio SELENA y dos en el grupo que recibió progestina sola en nuestro estudio. Sólo las usuarias de DIU se vieron exentas del problema. Debido a que las cuatro pacientes de nuestro estudio que desarrollaron trombosis tuvieron anticuerpos aPL positivos a títulos bajos (< 40 GPL), hemos propuesto que en las mujeres con LEG y anticuerpos antifosfolípidos positivos a cualquier título, se deben evitar los AOC. Un par de estudios observacionales de alcances limitados apoyan esta conclusión. En el primero, un estudio de casos y controles publicado por Chopra *et al.*, se evaluaron 157 sujetos con anticuerpos aPL positivos, 124 con LEG, encontrándose una tendencia, no significativa, de aumento de riesgo de trombosis, principalmente arterial, con el uso de AOC.<sup>21</sup> En el segundo, una cohorte prospectiva de 65 pacientes con LEG y síndrome de antifosfolípido se observaron trombosis en las tres únicas usuarias de AOC y en 23 de las 62 no usuarias. El reducido número de mujeres expuestas a los AOC no permitió un análisis adecuado.<sup>22</sup>

Cabe señalar que de acuerdo con los datos obtenidos de 13,555 hospitalizaciones de pacientes embarazadas con lupus, en los Estados Unidos de América, las complicaciones trombóticas ocurren en 1.7% de los embarazos, correspondiendo a 0.32% eventos cerebrovasculares, 0.4% tromboembolia pulmonar y 1.0% trombosis venosas profundas.<sup>23</sup>

- **Otros efectos adversos.** En estudios observacionales se ha informado que el uso de AOC en pacientes con lupus no se asoció a aumento de riesgo para enfermedad vascular periférica,<sup>24</sup> nefritis lúpica,<sup>25</sup> o cáncer mamario,<sup>26</sup> pero sí a mayor frecuencia de Papanicolaou anormal.<sup>27</sup> Asimismo, se ha propuesto que los AOC ejercen efectos protectores en el hueso, reduciendo el riesgo de osteoporosis y fracturas.<sup>28,29</sup> Por el número reducido de datos y la deficiente calidad de los estudios que los generaron estas evidencias no pueden considerarse definitivas.

## Otros métodos anticonceptivos combinados

El parche transdérmico (20 µg de etinil estradiol + 150 µg de norelgestromina) y el anillo vaginal (15 µg de etinil estradiol + 120 µg de etonogestrel) son similares en su composición y efectos metabólicos a los AOC, y por ello el grupo de la OMS considera que las recomendaciones emitidas para los AOC son aplicables a este grupo de métodos, independientemente de la condición de salud de las usuarias. No existen evidencias directas acerca de su uso en mujeres con LEG.

Los anticonceptivos inyectables combinados de aplicación mensual (cipionato de estradiol 5 mg + acetato de medroxiprogesterona 25 mg; y valerianato de estradiol 5 mg + enantato de noretisterona 50 mg) difieren de los anteriores en que contienen estrógenos naturales a dosis bajas, y en que en general sus efectos metabólicos son menores que los observados con el etinil estradiol. Sin embargo, debido a la falta de información directa acerca de su seguridad en padecimientos graves, bajo dichas condiciones se les asignan las mismas recomendaciones que a los AOC. En condiciones menos importantes se permite mayor libertad de uso.

## MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE PROGESTINA SOLA

Por la ausencia de estrógenos y los efectos antiinflamatorios que poseen los andrógenos y progestágenos, los métodos de progestina sola siempre se han considerado las mejores opciones para las pacientes con LEG. Sin embargo, las evidencias sobre sus efectos en el LEG son aún más escasas que las referentes a los AOC. En nuestra opinión estos métodos deben analizarse en función de la cantidad de progestina que contienen, ya que algunos efectos metabólicos que poseen son dosis-dependientes.

### Anticonceptivos de progestina sola, de dosis bajas

En este grupo se incluyen las formulaciones orales (AOP), conocidas anteriormente como “minipíldora”, los implantes subdérmicos y el DIU liberador de levonorgestrel (LNG). En mujeres con LEG sólo se ha estudiado la seguridad de las formulaciones orales, pero considerando que las dosis de progestina liberadas por los implantes y el DIU de LNG son equivalentes o menores a las de los AOP, las recomendaciones para estos últimos pueden extenderse al resto de los métodos del grupo.

- **Actividad de la enfermedad.** Los estudios observacionales de Jungers y Julkunen ya citados en relación con los AOC, incluyeron también usuarias de varios AOP, habiéndose observando que éstos no incrementaron la actividad de la enfermedad, aun en pacientes con nefritis lúpica.<sup>11,12</sup> Este resultado coincide con el de un estudio clínico no controlado llevado a cabo en México por Mintz *et al.*,<sup>30</sup> y también con los de nuestro estudio clínico. Como mencionamos previamente en el grupo de 54 mujeres que asignamos aleatoriamente a un AOP (30 µg de levonorgestrel), no se observaron diferencias en el curso de la actividad de la enfermedad en comparación con las mujeres que emplearon AOC o DIU, e incluso se observó una tendencia a la disminución.<sup>13</sup>
- **Trombosis.** En este aspecto el concepto que prevalece a nivel general es que los métodos de progestina sola no incrementan el riesgo de trombosis venosas o arteriales, y por lo tanto pueden utilizarse con seguridad, incluso en algunos estados patológicos en donde los estrógenos estarían contraindicados. Si bien esta noción parece estar bien sustentada clínica y epidemiológicamente en relación con mujeres sanas, en nuestra opinión es cuestionable cuando se trata de pacientes que padecen lupus. El hecho de que en nuestro estudio clínico se haya observado el mismo número de eventos tromboembólicos en las usuarias de AOC y de minipildora, y ninguno en las usuarias de DIU inevitablemente lleva a la hipótesis de que la progestina sola pudiera tener un efecto trombogénico mayor que en la población general, explicable por la presencia de anticuerpos aPL, y en general por la mayor susceptibilidad que tienen las pacientes con LEG a la trombosis. En el estudio de Mintz *et al.*, también se presentó un caso de trombosis en el grupo de AOP. En ausencia de mejores evidencias y teniendo en cuenta la relevancia del problema, en las recomendaciones de la OMS se incorporó nuestra propuesta de no prescribir las progestinas solas, aún a dosis bajas, a pacientes con LEG y anticuerpos aPL positivos, salvo en aquellas circunstancias en las que no se disponga de otros métodos más seguros, y pueda brindarse vigilancia médica estrecha. Un punto aún no resuelto es el referente a la seguridad de los métodos de progestina sola en pacientes anticoaguladas que ya han tenido trombosis venosas, como el caso que ilustra esta revisión. Con base en evidencias presentadas en la última reunión del grupo de expertos de la OMS, en abril de 2008, se llegó al consenso de que todos los métodos de progestina sola pueden utilizarse en mujeres con antecedente de trombosis venosa, bien anticoaguladas, por considerarse que los beneficios de evitar un embarazo son mayores que los riesgos que ocasionan. Si bien esta conclusión resulta válida para casos de trombosis derivadas de problemas trombofílicos de origen genético, en nuestra opinión pudiera no ser aplicable al LEG debido a la etiología multifactorial de las trombosis y a la dificultad que existe para mantener un estado óptimo de anticoagulación. Por ahora sugerimos prescribir la menor dosis posible, bajo vigilancia médica estrecha.
- **Otros efectos adversos.** Es ampliamente conocido que los métodos de progestina sola producen alteraciones en el patrón de sangrado endometrial, y que con no poca frecuencia éstas determinan el abandono del método. En teoría el riesgo de sangrado excesivo y/o prolongado podría ser mayor en presencia de trombocitopenia severa o tratamiento con anticoagulantes. Debido a que en nuestro estudio excluimos a pacientes con menos de 50,000 plaquetas/ µL, o con tratamiento anticoagulante, y en otros estudios no se proporciona información al respecto, desconocemos cuál sea el efecto real de estos métodos sobre el patrón de sangrado en mujeres con dichas condiciones.

#### Anticonceptivos de progestina sola, de dosis alta

Corresponden a los anticonceptivos inyectables de aplicación bimensual o trimestral: 200 mg de enantato de noretisterona, o 150 mg de acetato de medroxiprogesterona, respectivamente.

- **Actividad de la enfermedad.** A pesar de que frecuentemente se recomienda el uso del acetato de medroxiprogesterona,<sup>31</sup> no existe evidencia alguna acerca de su seguridad en pacientes con LEG. En realidad la única información publicada en torno de los anticonceptivos inyectables de progestina sola en pacientes con lupus es la del estudio de Mintz *et al.*, ya referido para los AOP.<sup>30</sup> En dicho estudio se observó que la administración trimestral de 200 mg de enantato de noretisterona a 10 mujeres con lupus inactivo no produjo exacerbación, pero el número tan reducido de casos no se considera suficiente para establecer conclusión alguna.
- **Trombosis.** En el estudio anterior una mujer presentó infarto agudo del miocardio. Debido a que en mujeres sanas se han descrito casos de

trombosis asociadas a la administración de altas dosis de progestina, estos métodos serían aún menos recomendables que los de dosis bajas en pacientes con LEG y aPL positivos.

- Otros efectos adversos. Al igual que las usuarias sanas, una proporción importante de las pacientes con LEG que recibieron el inyectable en el estudio de Mintz *et al.*, discontinuaron el método por problemas de sangrado. Por otra parte, se ha demostrado que en mujeres sanas la administración inyectable del acetato de medroxiprogesterona se asocia con disminución de la densidad mineral ósea.<sup>32,33</sup> En mujeres con LEG este efecto podría tener más trascendencia en vista de que la prevalencia de osteopenia y osteoporosis es alta.

## DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

### DIU liberador de cobre

Por carecer de efectos metabólicos no existen temores acerca del efecto del DIU sobre la actividad de la enfermedad o las trombosis, y, en efecto, en nuestro ensayo clínico no observamos dichos problemas en el grupo de 54 pacientes a quienes se les insertó la T de cobre. En este método la principal preocupación teórica se refiere al riesgo de infección pélvica inflamatoria, efecto bien documentado en población general, que ocurre con mayor frecuencia durante el primer mes postinserción. Ni en nuestro estudio ni en un estudio observacional de 28 mujeres con LEG

usuarias de DIU se presentó esta complicación,<sup>34</sup> pero el número de mujeres incluidas en ambos estudios no es suficiente para precisar este riesgo. Si bien en nuestro estudio no hubo diferencia entre las usuarias de DIU y las usuarias de métodos hormonales en relación con el desarrollo de infecciones graves, el grupo asignado a DIU mostró una frecuencia mayor de ellas, incluyendo dos casos de meningitis. La administración de altas dosis de prednisona y/o inmunosupresores no es considerada una contraindicación para la inserción del DIU, no obstante lo cual es conveniente que los procedimientos de asepsia durante la inserción sean óptimos en mujeres inmunosuprimidas.<sup>35,36</sup>

### DIU liberador de levonorgestrel

El levonorgestrel liberado por este dispositivo intrauterino actúa fundamentalmente a nivel endometrial produciendo atrofia y amenorrea, tanto en mujeres sanas como en las que presentan menorragia por anticoagulantes.<sup>37</sup> Si este efecto fuera similar en mujeres con LEG, el DIU de LNG sería la mejor opción cuando existe trombocitopenia severa o tratamiento anticoagulante. Una cantidad pequeña de la progestina pasa a la circulación produciendo efectos sistémicos similares a los de los otros métodos de dosis bajas de progestina. En ausencia de información directa acerca de sus efectos sistémicos en mujeres con LEG, la OMS recomienda observar los mismos criterios de prescripción de los AOP.

**Cuadro 2.** Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el uso de anticonceptivos en pacientes con lupus eritematoso generalizado inactivo, o con actividad leve o moderada.

Condición	Métodos combinados		Métodos de progestina sola			
	Orales, inyectables, parche y anillo vaginal	Orales, implantes, DIU/LNG	Acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona		DIU de cobre	
			I	C	I	C
Anticuerpos antifosfolípidos positivos o no cuantificados.	4	3	3	3	1	1
Trombocitopenia severa.	2	2	3	2	3	2
Tratamiento inmunosupresor.	2	2	2	2	2	1
Ninguno de los anteriores	2	2	2	2	1	1

Las recomendaciones se expresan mediante categorías numéricas y se basan en la seguridad de uso del método en cada condición. 1 = Uso del método sin restricciones. 2 = Existen riesgos probados o teóricos pero los beneficios otorgados por el método exceden a los riesgos. 3 = Existen riesgos que en general exceden a los beneficios, pero el método puede utilizarse en casos individuales, bajo vigilancia médica. 4 = El método no debe utilizarse. Abreviaturas: I: Inicio del método. C: Continuación del método. (Modificada de referencia 38, con permiso de la Organización Mundial de la Salud).

## CONCLUSIONES

Con base en estas evidencias en la 4a. Edición de los Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de la OMS se incorporaron las recomendaciones para el uso de anticonceptivos en pacientes con LEG que se resumen en el cuadro 2.<sup>38</sup> En estas guías las recomendaciones se expresan a través de categorías numéricas del 1 al 4, en donde el 1 significa que el método anticonceptivo puede utilizarse libremente en la condición señalada, ya que no se le conocen riesgos, el 2 indica que existen riesgos, pero los beneficios de evitar el embarazo son mayores, el 3 identifica condiciones en las que un método impone mayores riesgos que beneficios pero que bajo vigilancia estrecha puede usarse cuando no hay más alternativas, y el 4 corresponde a contraindicación absoluta.

En síntesis, las pacientes con LEG inactivo o con actividad leve o moderada podrán recibir cualquier método anticonceptivo hormonal siempre y cuando no presenten anticuerpos antifosfolípido positivos, o trombocitopenia severa (categoría 2). En pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivos deberán evitarse todos los métodos que contienen estrógenos (categoría 4), mientras que los de progestina sola podrán administrarse bajo vigilancia estrecha cuando no se disponga de otras alternativas (categoría 3). Por el riesgo de sangrado endometrial los inyectables de progestina sola también deberán usarse con vigilancia estrecha en mujeres con trombocitopenia severa (categoría 3). El DIU de cobre podrá utilizarse libremente en las pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos positivos. En presencia de trombocitopenia severa se considera categoría 3

**Cuadro 3.** Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el inicio de los métodos anticonceptivos en mujeres con enfermedades crónicas y lupus eritematoso generalizado.

Condición	Métodos combinados	Métodos de progestina sola		
	Orales, inyectables, parche y anillo vaginal	Orales, implantes, DIU/LNG	Acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona	DIU de cobre
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar				
• Pasada	4	2	2	1
• Aguda	4	3	3	1
• Bajo anticoagulación	4	2	2	1
Cardiopatía isquémica	4	2	3	1
Eventos cerebrovasculares	4	2	3	1
Hipertensión arterial				
• Controlada, o < 160/100 mm/Hg	3	2	2	1
• ≥ 160/100 mm/Hg o con daño vascular	4	2	3	1
Diabetes mellitus con nefropatía, retinopatía, neuropatía o evolución ≥ 20 años	3/4	2	3	1
Hiperlipidemias	2/3	2	2	1
Múltiples factores de riesgo cardiovascular	3/4	2	3	1
Migraña				
• Sin aura				
< 35 años	2	2	2	1
≥ 35 años	3	2	2	1
• Con aura, cualquier edad	4	2	2	1

Las recomendaciones se expresan mediante categorías numéricas y se basan en la seguridad de uso del método en cada condición. 1 = Uso del método sin restricciones. 2 = Existen riesgos probados o teóricos pero los beneficios otorgados por el método exceden a los riesgos. 3 = Existen riesgos que en general exceden a los beneficios, pero el método puede utilizarse en casos individuales, bajo vigilancia médica. 4 = El método no debe utilizarse. (Modificada de referencias 9 y 36, con permiso de la Organización Mundial de la Salud).

para la inserción y 2 para la continuación. El tratamiento inmunosupresor no contraindica la inserción de los DIU's (categoría 2), y aún menos su continuación (categoría 1). Estas disposiciones pueden variar en función de la presencia de otras enfermedades que con mucha frecuencia ocurren en el LEG, principalmente cardiovasculares y metabólicas, para las cuales ya existen recomendaciones en las Guías de la OMS.<sup>9,36</sup> Las más relevantes se resumen en el cuadro 3.

En algunos centros que brindan servicio especializado a mujeres con lupus se ha estimado que aproximadamente 23% de las pacientes pueden estar en riesgo alto de tener embarazos no deseados.<sup>39</sup> Por ello cabe insistir en la importancia de asesorar a las pacientes en forma oportuna y adecuada acerca de los beneficios que brinda el uso de algún método anticonceptivo, así como de los criterios para elegir el más adecuado para cada caso. Consideramos que la información contenida en este artículo puede ser un importante apoyo para cumplir con tales objetivos.

#### “A la memoria del Dr. Gregorio Pérez-Palacios”.

#### REFERENCIAS

- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee of prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-40.
- Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2682-8.
- Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45.
- Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-8.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1392-7.
- Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-21.
- Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A study of 60 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 137-42.
- Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Torres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 643-50.
- Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd. Ed. Geneva: World Health Organization, 2004. (<http://www.who.int/reproductive-health/publications>).
- Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17: 412-5.
- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Lessavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-23.
- Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 427-33.
- Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539-49.
- Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2550-8.
- Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1527-35.
- Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol* 2008; Nov 15, publicación electrónica.
- Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 2531-6.
- Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M, et al. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 609-12.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-8.
- Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis. *Lupus* 1997; 6: 467-73.
- Chopra N, Koren S, Greer WL, Fortin PR, Rauch J, Fortin I, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2002; 29: 1683-8.
- Choojitatrom K, Verasertniyom O, Totemchokchayakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 345-51.
- Clowse MEB, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 127.e1-e6.
- McDonald J, Stewart J, Urowitz MB, Gladman DD. Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 56-60.
- McAlindon T, Giannotta L, Taub N, D'Cruz D, Hughes G. Environmental factors predicting nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 720-4.
- Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Hormonal exposures and breast cancer in a sample of women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1178-81.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, Boivin JF, Rajan R, et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1386-9.
- Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 882-90.
- Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 137-45.

30. Mintz G, Gutierrez G, Deleze M, Rodríguez E. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception* 1984; 30: 29-38.
31. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 227-35.
32. Walsh JS, Eastell R, Peel NF. Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1317-23.
33. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 2060-7.
34. Julkunen HA, Kaaja R, Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 227-30.
35. Selected Practice Recommendations for contraceptive use. 2nd. Ed. Geneva: World Health Organization, 2004. (<http://www.who.int/reproductive-health/publications>).
36. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), INFO Project. Family Planning: A global handbook for providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2007. (<http://www.who.int/reproductive-health/publications>).
37. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus* 2006; 15: 877-80.
38. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th. edition. Geneva: World Health Organization, En prensa. (<http://www.who.int/reproductive-health/publications>).
39. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 863-6.

## PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ. El lupus eritematoso generalizado (LEG) afecta 8-9 mujeres por cada hombre, razón por la cual las hormonas sexuales femeninas se han investigado ampliamente como involucradas en la fisiopatología del LEG. Sin embargo, muchos resultados, como el trabajo del Dr. Jorge Sánchez Guerrero, de usted y colaboradores, publicado en NEJM<sup>1</sup> parecen restar, sin descartar, importancia de estos factores hormonales. ¿Se sabe si algunos genes situados en el cromosoma X pudieran estar involucrados en la fisiopatología del LEG? ¿Existen genes de respuesta inmune en el cromosoma X?  
Dr. Jorge Sánchez Guerrero. Jefe del Departamento de Reumatología e Inmunología, INCMNSZ. En efecto, la relevancia de las hormonas en el desarrollo y el curso del lupus eritematoso generalizado es reconocida, pero su impacto real es

desconocido. Es importante distinguir entre el efecto que las hormonas pueden tener en el desarrollo de una enfermedad y el efecto que las mismas pueden tener en el curso de la misma, una vez que se ha desarrollado. Nuestro estudio, al igual otros recientes se enfocan en este último punto. Varias enfermedades autoinmunes afectan primordialmente a mujeres. Diversos estudios se han enfocado en el papel que el cromosoma X pueda jugar en el desarrollo de las mismas. Se ha descrito una mayor frecuencia de monosomía del cromosoma X en pacientes con cirrosis biliar primaria, escleroderma y enfermedades autoinmunes del tiroides, pero ello no se encontró en pacientes con lupus. Esto no invalida esta línea de investigación, pues otros mecanismos de regulación inmunológica o posiblemente genes en otras regiones del cromosoma X, aún sin identificar, pudieran ser importantes en la patogénesis de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

2. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. ¿Se sabe del efecto de dosis mayores de estrógenos sobre las pacientes con LEG?  
Dra. Ma. del Carmen Cravioto. Investigadora en Ciencias Médicas. Departamento de Biología de la Reproducción, INCMNSZ. En general, los efectos metabólicos de los estrógenos son dosis dependientes. En población general hay numerosas evidencias de que los problemas cardiovasculares (trombosis venosas y arteriales) eran más frecuentes en usuarias de anticonceptivos orales combinados que contenían dosis altas de etinil estradiol (> 35 µg). No contamos con datos directos en mujeres con lupus, pero como se señala en el artículo es posible que los casos de activación o exacerbación de la enfermedad descritos en los estudios observacionales correspondían a usuarias de dosis elevadas de etinil-estradiol.<sup>4,5</sup>
3. Dr. Eduardo Carrillo Maravilla. ¿Existe el caso en que una paciente con LEG haya tenido relaciones sexuales sin protección anticonceptiva, haya tenido que acudir a la píldora del día siguiente y se haya podido ver el efecto de estas dosis sobre la actividad de la enfermedad, reactivación, etc.)?  
Dra. Ma. del Carmen Cravioto. No. De hecho en el estudio realizado en un centro especializado de atención a pacientes con lupus en Pittsburgh, se detectó que ninguna de las pacientes que habían tenido relaciones sexuales sin utilizar método anticonceptivo tomó la píldora del día siguiente.<sup>6</sup>

4. Dr. Juan Carlos Ramírez. Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMNSZ. En aquellas pacientes con LEG que presentan falla ovárica inducida por ciclofosfamida, ¿se sabe cuáles son los efectos de sustituir hormonalmente a dichas pacientes?

Dr. Jorge Sánchez Guerrero. Recientemente publicamos un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, donde no encontramos un efecto perjudicial del empleo de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas. El grupo de estudio incluyó mujeres con menopausia natural e inducida, así como pacientes con menopausia prematura.<sup>7</sup> Otro estudio multicéntrico, multiétnico, realizado en EU encontró un incremento en la tasa de brotes de actividad leves, mas no de brotes graves de la enfermedad.<sup>8</sup>

#### REFERENCIAS

1. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2005; 353: 2539-49.
2. Invernizzi P, Miozzo M, Oertelt-Prigione S, Meroni PL, Persani L, Selmi C, et al. X monosomy in female systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 84-91.
3. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005; 175: 575-8.
4. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Les-  
avre P, et al.. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 618-23.
5. Julkunen HA. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: side-effects and influence on the activity of SLE. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 427-33.
6. Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 863-6.
7. Sánchez Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3070-9.
8. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn NH, 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: 953-62.

*Reimpresos:*

**Ma. del Carmen Cravioto**

Departamento de Biología de la Reproducción  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán  
Vasco de Quiroga No. 15,  
14000. México, D.F.  
Tel.: 55 5487-0900 Exts.: 2415 y 2416.  
Correo electrónico: mcravioa@quetzal.innsz.mx  
mcravioto@prodigy.net.mx

*Recibido el 6 de octubre de 2008.*

*Aceptado el 29 de enero de 2009.*