

Tratamiento hormonal en las enfermedades reumáticas autoinmunitarias

L.J. Jara-Quezada^a, C.S. Mora-Trujillo^b, O.L. Vera-Lastra^c y M.A. Saavedra-Salinas^d

^aDivisión de Investigación. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

^bVisitante en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. ESSALUD. Lima. Perú.

^cDepartamento de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

^dDepartamento de Reumatología. Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret. Centro Médico Nacional La Raza. México DF. México.

Introducción

La mayor prevalencia de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias en mujeres, sobre todo el lupus eritematoso sistémico (LES), su exacerbación durante el embarazo y la menstruación y su modulación con la ingesta de anticonceptivos orales fueron las primeras evidencias de que las hormonas podían tener un papel en estas afecciones reumáticas¹. Posteriormente, diversos modelos experimentales como los ratones NZB/W, que desarrollan LES, demostraron que los estrógenos aceleran la enfermedad y los andrógenos inducen mejoría. En pacientes con LES se demostró un metabolismo anormal de estrógenos y andrógenos. En las últimas 2 décadas se han encontrado evidencias clínicas y experimentales de que la prolactina participa en la patogenia y cuadro clínico del LES y otras enfermedades reumáticas. Se ha encontrado hiperprolactinemia (HPRL) en subgrupos de pacientes con LES y asociada a actividad de la enfermedad. En el lupus murino (NZB/W) se ha encontrado que la HPRL disminuye la supervivencia. Estos hallazgos indican una interacción de los sistemas inmunitario y neuroendocrino en el LES y otras enfermedades reumáticas¹⁻³.

Interacción de los sistemas inmunitario y neuroendocrino durante la respuesta inmunitaria/inflamatoria

La respuesta inmunitaria/inflamatoria incluye la acción coordinada de diversos sistemas del organismo (nervioso, endocrino, vascular) con las células del sistema inmunitario (macrófagos, linfocitos T y B, etc.) en respuesta a estímulos de diversa índole. Durante un proceso inflamatorio inducido por enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, traumatismos, cirugía, etc., se desarrolla una serie de respuestas adquiridas, conocidas

como sistemas de respuesta al estrés, en las que participan los sistemas inmunitario, nervioso y endocrino. Esta respuesta integral se basa en una comunicación intercelular entre los sistemas neuroendocrino e inmunitario, la cual está mediada por citocinas, hormonas y neurotransmisores, que tienen efecto endocrino y neurocrino. Las citocinas proinflamatorias –factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL) 1 β y 6– liberadas por las células del sistema inmunitario activo durante el proceso inflamatorio pasan al torrente circulatorio y llegan al hígado, donde estimulan la síntesis y liberación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, transferrina, ceruloplasmina, etc.) y, seguidamente, atraviesan la barrera del sistema nervioso central (barrera hematoencefálica) y llegan al hipotálamo; entonces producen fiebre y liberan hormona liberadora de corticotropina, arginina-vasopresina y catecolaminas, que estimulan la producción de hormonas de la hipófisis anterior, como corticotropina (ACTH) y prolactina. La ACTH estimula la liberación de cortisol, catecolaminas y esteroides sexuales por las glándulas adrenales y gónadas, con lo que se completa así la comunicación bidireccional entre los sistemas inmunitario y neuroendocrino. Durante el proceso inflamatorio, las hormonas ACTH, arginina-vasopresina, prolactina, cortisol, catecolaminas, glucagón y aldosterona están incrementadas, en tanto que la hormona del crecimiento (GH), prolactina, estrógenos, andrógenos e insulina pueden estar elevados o suprimidos dependiendo del tipo y la gravedad del estrés inflamatorio. Se han demostrado las bases moleculares para esta comunicación bidireccional, que se lleva a cabo mediante la expresión de ARN mensajero y la síntesis de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores por las células del sistema inmunitario, así como mediante la expresión de receptores para dichas sustancias. Por otro lado, el sistema neuroendocrino tiene receptores para citocinas en los astrocitos, microglia y pituitaria, y estas células son asimismo capaces de sintetizar citocinas⁴⁻⁶. Es importante mencionar que la elevación de las hormonas no es sólo sistémica, sino también local, en el sitio de la inflamación. Por ejemplo, la hormona liberadora de corticotropina no sólo activa la cascada antiinflamatoria del sistema neuroendocrino, sino que

Correspondencia: Dr. L.J. Jara-Quezada.
División de Investigación. Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret.
Seris y Zaachila, s/n. Colonia La Raza. México DF. México.
Correo electrónico: luis_jara_quezada@hotmail.com

también se sintetiza localmente en el sitio de la inflamación y funciona como un mediador local de ésta. La prolactina puede encontrarse en el líquido sinovial y ser sintetizada por los linfocitos T del tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (AR) e inducir la proliferación de las células sinoviales. Estos hallazgos apuntan a una acción directa de estas hormonas y neuropéptidos en el proceso inmunitario/inflamatorio⁷⁻⁹.

En términos generales, las concentraciones fisiológicas de hormonas como los estrógenos y la prolactina estimulan la respuesta del sistema inmunitario, tanto humoral como celular, mientras que los andrógenos y la progesterona suprimen esta respuesta. En las enfermedades reumáticas existe una clara disfunción de los sistemas inmunitario y neuroendocrino en respuesta a estímulos no conocidos y conocidos.

Tratamiento hormonal en las enfermedades reumáticas

Estos tratamientos se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. Tratamiento androgénico: andrógenos y derivados como la testosterona, la deshidrotestosterona, la nandrolona, el danazol y la deshidroepiandrosterona (DHEA).
2. Tratamiento progestágeno: acetato de ciproterona y acetato de clormadinona.
3. Tratamiento estrogénico y antiestrogénico: anticonceptivos orales y tamoxifeno.
4. Tratamiento inhibidor de la prolactina: bromocriptina.
5. Tratamiento con análogos de gonadotropinas coriónicas.
6. Tratamiento antitiroideo: metimazol.
7. Tratamiento con GH.

Tratamiento hormonal en el lupus eritematoso sistémico

A continuación vamos a analizar los tratamientos hormonales que se utilizan en el LES.

Tratamiento androgénico y derivados

El empleo de tratamiento androgénico en pacientes con lupus deriva de estudios experimentales en ratones NZB/NZW FI¹⁰. Sin embargo, el primer estudio en humanos no obtuvo beneficios clínicos evidentes al emplear el esteroide anabólico 19-nortestosterona en pacientes con LES durante un período de 6 meses¹¹. Posteriormente se comunicaron casos de pacientes con

síndrome de Klinefelter y enfermedades autoinmunitarias (3 con síndrome de Sjögren y 2 con LES) tratados con undecanoato de testosterona, quienes alcanzaron la remisión clínica y serológica¹². En otro estudio, la 19-nortestosterona empeoró el LES en varones y mantuvo la estabilidad clínica del LES en las mujeres, a pesar de la elevación de anticuerpos anti-ADN, lo que indica que su efecto depende del sexo¹³.

La DHEA es un esteroide adrenal con actividad androgénica débil liberada bajo el control de la ACTH y tiene una acción opuesta a la de los esteroides; por lo tanto, tiene acción anabólica, aumenta la fuerza muscular, disminuye la glucemia, aumenta la densidad mineral ósea, disminuye la prevalencia de necrosis avascular y la susceptibilidad a las infecciones. Actúa en el sistema inmunitario incrementando las concentraciones de interferón gamma, así como la producción de IL-2¹⁴. Un estudio reciente demostró que la DHEA a dosis de 200 mg/día redujo significativamente los títulos de IL-10¹⁵. La DHEA mejora la nefritis en ratones NZB/NZW¹⁶. Se utilizó por primera vez en un estudio abierto de 10 mujeres con LES con actividad de leve a moderada¹⁷. La dosis usada fue de 200 mg al día durante 3 a 6 meses y mostró mejoría en los índices de actividad de LES y disminución de la dosis diaria de prednisona. Estos resultados se confirmaron en un estudio doble ciego y aleatorizado de DHEA (200 mg/día) comparada con placebo en 28 mujeres con lupus de leve a moderado¹⁸. Las pacientes que recibieron DHEA tuvieron mejoría en los parámetros evaluados y disminución de las recaídas. En otro estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo de 196 mujeres con LES corticodependiente, se demostró que el 61% de los pacientes que recibieron 200 mg/día de DHEA lograron la reducción de la dosis del corticoide en comparación con menos del 30% de los que recibieron placebo, independientemente de otros tratamientos administrados¹⁹. La DHEA también se evaluó en un estudio abierto no controlado de 50 mujeres (13 premenopáusicas) con lupus de leve a moderado durante un año²⁰; en el grupo con DHEA se encontró una disminución de la actividad de la enfermedad, valorada por medio del Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure Score (SLE-DAI), evaluación global por la paciente y por el médico, junto con una reducción de la dosis de corticoides concomitantes. En un estudio se aleatorizó a 50 pacientes con lupus grave (nefritis, citopenias, etc.) que estaban recibiendo dosis altas de corticoides o inmunodepresores para recibir 200 mg/día de DHEA o placebo durante 6 meses²¹; no se encontraron diferencias en el curso clínico de los pacientes en ambos grupos y la DHEA sólo tuvo un efecto protector sobre la osteopenia inducida por esteroides. Estudios recientes confirman la eficacia de la DHEA (GL-701), prasterona (Prestara® en Estados Unidos y Anastar® Europa) en el sistema inmunitario, densidad mineral ósea y actividad

de pacientes con LES²². Un ensayo clínico controlado y multicéntrico de 12 meses de duración con prasterona, realizado en 27 centros de Estados Unidos, incluyó a 381 mujeres con LES activo y demostró una significativa mejoría en el grupo de prasterona en comparación con el grupo placebo. Los efectos secundarios menores más frecuentes fueron acné e hirsutismo, que no requirieron la interrupción del tratamiento. En el grupo de prasterona se observó una disminución significativa de los valores del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y fracción C3 del Complemento, con incremento de la testosterona sérica. Este estudio indica que la prasterona a dosis de 200 mg/día es efectiva y segura en pacientes con LES activo (sin afección de órgano mayor)²³. La administración de DHEA en general se tolera bien; efectos adversos más comunes son dermatitis acneiforme, hirsutismo, disfunción menstrual, dolor abdominal y, en algunos casos, hipertensión^{24,25}.

El danazol es un esteroide heterocíclico derivado de la testosterona, usado inicialmente para el tratamiento de la endometriosis²⁶. Posee propiedades inmunomoduladoras interesantes; entre ellas, inhibe la expresión de receptores Fc en monocitos²⁷, incrementa la respuesta linfocitaria a mitógenos en la trombocitopenia autoinmunitaria²⁸, activa preferentemente linfocitos CD3 y CD4+²⁹ y prolonga la supervivencia de ratones hembras MRL/lpr³⁰. Comunicaciones iniciales mostraron beneficio en pacientes con manifestaciones de leves a moderadas de LES³¹, incluidos 2 pacientes que presentaban manifestaciones de la enfermedad en el período premenstrual³². Agnello et al³³ describieron a 7 pacientes con LES tratados con danazol; los efectos benéficos observados fueron disminución de las inmunoglobulinas y anticuerpos a ADN nativo, incremento del complemento sérico y plaquetas, así como mejoría en los parámetros clínicos, con efectos secundarios mínimos. Otro estudio señaló que el danazol era un tratamiento eficaz para la trombocitopenia autoinmunitaria secundaria a LES refractaria a tratamiento convencional³⁴.

A partir de estos informes previos, se utilizó el danazol (200 mg 4 veces al día por lo menos durante 2 meses) en 6 pacientes con LES y trombocitopenia autoinmunitaria grave refractaria a dosis altas de corticoides, medicamentos citotóxicos y/o esplenectomía³⁵. En todos los pacientes se normalizaron las cifras de plaquetas en las 6 primeras semanas de tratamiento. El danazol también ha mostrado ser útil en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria (incluida la asociada a LES) a dosis de 600 a 800 mg/día³⁶, ya que se elevan las cifras del hematócrito en las primeras 3 semanas desde el inicio del fármaco. Estudios posteriores han confirmado estas observaciones³⁷.

En México, Cervera et al³⁸ estudiaron a 16 pacientes consecutivos con lupus y trombocitopenia autoinmuni-

taria refractaria a corticoides (en 3 de ellos asociada a hemólisis autoinmunitaria-síndrome de Fisher-Evans) tratados con danazol (dosis máxima de 1.200 mg/día). Todos los pacientes alcanzaron una remisión completa a los 2 meses del inicio del tratamiento con danazol (extremos: 6 semanas a 8 meses); la remisión se mantuvo incluso cuando se redujo la dosis del danazol (seguimiento promedio de 18,2 meses). En otro estudio controlado con esteroides de 21 pacientes con LES tratados con danazol³⁹ se demostró que los pacientes tratados con este fármaco tuvieron menos recaídas, menor necesidad de esteroides, valores más altos de hemoglobina, plaquetas y complemento (C4) que los 20 pacientes tratados sólo con esteroides; sin embargo, 8 pacientes del grupo de danazol tuvieron que retirarse por hepatotoxicidad, síntomas gástricos o astenia.

El danazol también ha mostrado beneficio en pacientes con lupus discoide, úlceras orales persistentes^{40,41} y trombocitopenia del embarazo asociada a LES⁴². La combinación de danazol con esteroides ha sido útil en el tratamiento de la aplasia eritrocitaria pura asociada a LES⁴³. Otro estudio evaluó la respuesta terapéutica de 59 pacientes con LES y trombocitopenia. Los principales tratamientos para inducir remisión prolongada fueron: esplenectomía y prednisona combinados con danazol e hidroxiclороquina⁴⁴. El danazol parece ser un fármaco que puede usarse durante largo tiempo en pacientes con LES y compromiso hematológico en comparación con corticoides, citotóxicos y dapsona⁴⁵. Los efectos secundarios del danazol por lo general son leves y reversibles al retirar el tratamiento; entre los más frecuentes se encuentran seborrea, acné, hirsutismo, aumento de peso, disminución del tamaño de las mamas, síntomas vasomotores, desarreglos menstruales, disminución de la libido, calambres musculares, cefalea, irritabilidad, etc. Tomando en conjunto estos estudios, el danazol tiene un lugar importante en pacientes con LES y manifestaciones hematológicas, fundamentalmente trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmunitaria.

Tratamiento progestágeno

El acetato de ciproterona es un progestágeno sintético derivado de la 17-hidroxiprogesterona con propiedades antiandrogénicas. Su mecanismo de acción principal es a través de la inhibición competitiva de los receptores androgénicos de la testosterona y deshidrotestosterona. Debido a su acción antigónadotrópica, inhibe la descarga de estrógenos producida durante la ovulación, disminuye la relación estrógenos/testosterona y tiene además leve actividad glucocorticoide.

Un estudio preliminar evaluó de manera prospectiva los efectos de 50 mg de acetato de ciproterona en 7 pacientes con LES moderadamente activo, durante 21 a 31

meses. Se encontró una disminución significativa del número de recaídas paciente-mes, así como disminución de las concentraciones de estrógenos y la relación de estrógenos/testosterona con el tratamiento con ciproterona⁴⁶.

En otro estudio que comparó la ciproterona con el danazol, 11 mujeres con LES de baja actividad recibieron 12 ciclos de tratamiento (6 para ciproterona y 6 para danazol) de 12 meses en promedio para cada ciclo. En ambos grupos hubo menos recaídas que antes del tratamiento; sin embargo, 2 pacientes se retiraron del grupo de danazol por efectos adversos, mientras que no se produjo ninguna retirada en el grupo de ciproterona⁴⁷. En conclusión, la ciproterona puede ser un tratamiento prometedor en el LES, pero se necesitan nuevos estudios controlados y a largo plazo.

El acetato de clormadinona es un progestágeno sintético que inhibe la liberación de hormonas luteinizante-foliculostimulante (LH-FSH) y la ovulación, tiene acción directa sobre el ovario inhibiendo el crecimiento y la rotura folicular, y en modelos experimentales y en humanos preserva la fertilidad y la fecundidad. En las pacientes con LES la función ovárica está alterada y depende de varios factores; uno de los más importantes es el empleo crónico de ciclofosfamida, que produce esterilidad, por lo que la protección de la función ovárica es necesaria. Para este fin se han empleado los anticonceptivos combinados (estrógenos y progestágenos) en otras entidades como la enfermedad de Hodgkin; sin embargo, el empleo de estrógenos en el LES es controvertido, ya que puede exacerbar la enfermedad. Por el contrario, los progestágenos no exacerban la actividad del LES⁴⁸. Con estos antecedentes, realizamos un estudio doble ciego y controlado con placebo de 12 meses de duración en 61 pacientes con nefropatía lúpica en tratamiento con ciclofosfamida. El primer grupo recibió clormadinona a dosis de 2 mg al día durante 21 días, y el segundo grupo, placebo. Después de un año de tratamiento se observó en el grupo placebo un incremento de LH y FSH con disminución del estradiol (insuficiencia ovárica). En el grupo de clormadinona se observó preservación de la función ovárica. Este estudio indica que la protección ovárica puede lograrse con el empleo de clormadinona en las pacientes con LES que reciben ciclofosfamida, sin que exacerbe la enfermedad⁴⁹.

Los análogos de la hormona liberadora de LH (LH-Rha) actúan suprimiendo la función ovárica, con lo que impiden el desarrollo folicular y la división celular, de modo que se crea un estado prepuberal o latente. Por lo tanto, pueden ser una opción terapéutica para conservar la función ovárica en pacientes que reciben quimioterapia. En un estudio de 17 pacientes con LES en tratamiento con ciclofosfamida o clorambucil, de los cuales 8 recibieron concomitantemente LH-Rha intramuscular durante un período de 6 meses, se observó en todos los casos tratada protección ovárica, en tanto que el

50% de los pacientes que no recibieron este tratamiento presentaron insuficiencia ovárica⁵⁰.

Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH), como la leuprolida, influyen en la secreción de LH y FSH, disminuyen la expresión de los receptores de aGnRH en la pituitaria, suprimen la producción de FSH y LH y la secreción de esteroides gonadales. La supresión de FSH y LH previene el reclutamiento acelerado y la depleción de los folículos ováricos por ciclofosfamida y protege de la insuficiencia ovárica prematura⁵¹. Sin embargo, los pocos estudios realizados no justifican su uso y existe la posibilidad de que exacerben el LES.

Recientemente se han analizado las complicaciones del tratamiento inductor de la ovulación en 21 mujeres con LES y síndrome antifosfolipídico, durante 114 ciclos. La tasa de gestación fue mayor con gonadotropina y/o aGnRH (un 25% de ciclos) que con clomifeno (un 4% de ciclos; $p < 0,0001$). La reactivación de LES fue mayor con gonadotropina y/o aGnRH (un 27% de ciclos) que con clomifeno (un 6% de ciclos; diferencia no significativa). Se observó trombosis venosa solamente en pacientes que recibieron tratamiento con gonadotropinas. Se recomienda considerar el tratamiento preventivo antiinflamatorio en pacientes con LES y el uso de heparina y/o antiagregantes plaquetarios en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos o con historia de episodios trombóticos previos⁵².

Recientemente se ha realizado un estudio de 351 pacientes menopáusicas con LES inactivo (81,5%) o con LES activo-estable (18,5%), tratadas durante 12 meses con 0,625 mg de estrógeno conjugado/día más 5 mg de medroxiprogesterona durante 12 días cada mes o placebo. Las recaídas graves fueron raras y similares en ambos grupos. Sin embargo, las recaídas leves y moderadas estuvieron significativamente incrementadas en el grupo de tratamiento hormonal sustitutivo (THS). En este grupo se produjeron una muerte, un episodio cerebrovascular, 2 casos de trombosis venosa profunda y un caso de trombosis en un injerto arteriovenoso; sólo un paciente del grupo placebo desarrolló trombosis venosa profunda. Este estudio indica que la adición de THS se asocia a un pequeño riesgo de reactivación leve-moderada de la enfermedad. El beneficio del THS debe sopesarse con el riesgo de reactivación, ya que este tratamiento no causa un incremento de recaídas graves del LES⁵³. En nuestra opinión, el THS no debe usarse en pacientes con síndrome antifosfolipídico asociado ni en pacientes con historia de trombosis previa.

Tratamiento antiestrogénico

El tamoxifeno es un medicamento con propiedades antiestrogénicas que se ha empleado en el tratamiento de varios tumores endocrinos como el adenoma hipo-

fisario productor de prolactina (prolactinoma), la mastopatía fibroquística, el cáncer gástrico, los adenocarcinomas mamario y pancreático, entre otros, dado el bloqueo de los receptores estrogénicos que ejerce en estos tejidos. En modelos experimentales de LES se ha demostrado su efectividad mediante la modulación de citocinas⁵⁴, reducción de autoanticuerpos dirigidos contra el ADN y el extracto nuclear, específicamente del isotipo inmunoglobulina G3. En un estudio, clínicamente no se detectó trombocitopenia, la proteinuria fue mínima y los tratados tuvieron mayor supervivencia que los controles⁵⁵. El tamoxifeno se empleó asimismo en 11 pacientes con LES, pero no se observó ninguna mejoría clínica⁵⁶.

En un estudio que evaluó la interacción de la prednisona con otros inmunodepresores usados en el LES, se observó que la DHEA tiene un efecto aditivo a la prednisona, y el tamoxifeno actúa sinérgicamente con ella, teniendo ambos un efecto ahorrador de esteroides⁵⁷.

Tratamiento inhibidor de la prolactina

La bromocriptina (BRC) es un agonista dopaminérgico que inhibe selectivamente la secreción de la prolactina pituitaria⁵⁸ y diversos estudios han señalado que puede usarse en LES⁵⁹⁻⁶¹. Puede actuar directamente al suprimir la producción de anticuerpos por los linfocitos B⁶² y por activación temprana de los linfocitos T supresores⁶³. Modelos murinos de LES (NZB/NZW) han demostrado que la BRC prolonga la supervivencia de estos ratones con HPRL inducida⁶⁴.

Se ha investigado la BRC como tratamiento del LES en humanos. Informes de casos⁶⁴ y estudios abiertos no controlados⁶⁵ han mostrado que la BRC suprime de manera global la actividad del lupus, mejora tanto el eritema malar como las artralgias y facilita la reducción de la dosis de esteroides. Además, mejora la glomerulonefritis experimental⁶⁶.

En un estudio abierto, 7 pacientes con lupus de leve a moderadamente activo fueron tratados con 3,75 a 7,5 mg/día de BRC, necesarios para reducir las concentraciones séricas de prolactina a menos de 3 ng/ml⁶⁵. La enfermedad remitió eficazmente después de 6 meses y en 5 pacientes reapareció la HPRL al retirar el fármaco, y la actividad de la enfermedad se incrementó en el seguimiento posterior. Los beneficios de la BRC se confirmaron en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 66 pacientes mexicanos con lupus⁶⁷, que recibieron tratamiento con 2,5 mg de BRC de manera concomitante con corticoides, antimaláricos o fármacos citotóxicos. En el período de seguimiento de 12 meses, la puntuación del SLEDAI se redujo de manera significativa al cabo de 5 meses de tratamiento, el promedio de recaídas-paciente-mes disminuyó significativamente y los valores séricos de prolactina se reduje-

ron de manera importante. El 22% del total de pacientes dejó el estudio por efectos secundarios.

En un estudio reciente, se aleatorizó a pacientes con LES activo a recibir BRC a dosis suficientes para reducir las concentraciones séricas de prolactina a menos de 1 ng/ml o 6 mg/kg/día de hidroxycloquinina⁶⁸. La selección no incluyó a pacientes con manifestaciones de órgano mayor y el tratamiento se administró durante un año. Los resultados obtenidos muestran una eficacia similar para ambos fármacos, medida por el SLEDAI. La BRC también disminuye los índices de estrés, ansiedad y agresividad en el LES activo⁶⁹.

En un ensayo controlado y aleatorizado realizado de 1995 a 2002 se investigó la eficacia de la BRC para prevenir la reactivación posparto en 68 pacientes con LES. Las pacientes del grupo con BRC recibieron una dosis de 2,5 mg cada 12 h durante 14 días a partir de las 12 h posparto. El grupo control no recibió ningún tratamiento que modificara los títulos de prolactina u otras hormonas sexuales. El seguimiento fue de 12 meses. Se observó disminución de las concentraciones de prolactina y estradiol en el grupo de tratamiento a partir de la segunda semana y hasta el segundo mes posparto. La tasa de recaída fue menor en el grupo de tratamiento con BRC y se redujo significativamente la dosis de esteroides y ciclofosfamida⁷⁰. De acuerdo con este estudio, la BRC parece ser eficaz para disminuir la reactivación del LES posparto y para reducir la dosis de esteroides e inmunodepresores.

Otra fármaco inhibidor de la secreción de prolactina, la quinagolida (Norprolac[®]), se ha usado en un estudio controlado de 20 pacientes con LES y 17 controles durante 6 meses. Se observó una correlación positiva entre prolactina e IL-6, así como una correlación negativa con el receptor soluble del TNF. Los valores de prolactina y la puntuación del SLEDAI se redujeron significativamente después del tratamiento. Este medicamento, análogo de la BRC, también puede usarse en pacientes con LES⁷¹.

Tratamiento antitiroideo

El metimazol se usa con éxito para tratar la enfermedad de Graves, debido a que produce inhibición de la producción de hormonas tiroideas. Además, se ha demostrado que produce una disminución de la expresión de las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Por otro lado, las moléculas de clase I tienen un papel muy importante en la inducción del LES experimental. Sobre la base de estos hallazgos, se ha utilizado el metimazol en el lupus murino y se ha observado mejoría, caracterizada por la disminución de los títulos de anticuerpos anti-ADNA nativo, prevención de leucopenia, disminución de los depósitos renales de complejos inmunitarios y reducción de la expre-

sión de moléculas de clase I en los linfocitos de sangre periférica⁷². La expresión de estas moléculas de clase I confiere por sí misma susceptibilidad a la enfermedad a través de la presentación de autoantígenos. Por lo tanto, el uso del metimazol teóricamente puede conferir resistencia al LES por inhibición de las moléculas de clase I. Sin embargo, un estudio reciente en LES experimental encontró que los ratones homocigotos y sin expresión de moléculas de clase I, por presentar deficiencia de microglobulina $\beta 2$, mostraron mayor susceptibilidad al desarrollo del LES, mientras que aquellos con valores reducidos de moléculas de clase I (ratones heterocigotos con deficiencia parcial de microglobulina $\beta 2$) mostraron resistencia al LES, con expresión selectiva de la población de linfocitos T CD8+ supresores que mitigan la enfermedad⁷³. Además, hay informes de casos en los que el metimazol es una causa de LES inducido por medicamentos, con glomerulonefritis focal y segmentaria, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo positivos, y otro caso con vasculitis con positividad de dichos anticuerpos⁷⁴. Estos datos indican que aún hacen falta mayores evidencias para considerar el metimazol un tratamiento prometedor en el tratamiento del LES.

Tratamiento hormonal en la artritis reumatoide

La hipoandrogenia es común en la obesidad y en enfermedades crónicas inflamatorias como la AR. Los títulos de andrógenos adrenales tales como la androstenodiona y la DHEA están bajos, por la influencia fundamentalmente del TNF en las enfermedades crónicas inflamatorias. La leptina es estimulada por el TNF y se asocia a hipoandrogenia en condiciones no inflamatorias. En un estudio se encontró correlación negativa entre la leptina sérica y la androstenodiona, en particular, androstenodiona/17-hidroxiprogesterona. Estos conocidos efectos antiandrogénicos indican que la leptina está involucrada en la hipoandrogenia en pacientes con LES y AR⁷⁵.

Los datos indican que los títulos disminuidos de andrógenos parecen ser el factor de riesgo hormonal mejor reconocido que afecta al inicio o en la evolución de pacientes con AR.

Tratamiento con andrógenos en la artritis reumatoide

Estudios iniciales de diversos andrógenos para tratar la AR mostraron efectos alentadores sobre la mejoría o remisión de la enfermedad⁷⁶. Sin embargo, la aparición de efectos indeseables, como masculinización y trastornos menstruales, limitaron su uso en mujeres con AR⁷⁷. El tratamiento con nandrolona (19-testosterona) se evaluó en un estudio de 47 pacientes posmenopáusicas con AR, comparadas con un grupo

control, durante 2 años⁷⁸. Las pacientes no mostraron beneficios sobre los parámetros clínicos evaluados ni en el metabolismo óseo, y sí sobre la anemia crónica después de 6 semanas; el efecto secundario más frecuente fue la disfonía. En otro estudio abierto, se administró undecanoato de testosterona oral diariamente durante 6 meses a varones con AR⁷⁹. Al cabo de 6 meses de tratamiento, se encontró un incremento significativo de los valores séricos de testosterona y del número de células T CD8+, además de una disminución de la relación T CD4+/CD8+ y de factor reumatoide inmunoglobulina M. De igual forma, se presentó una mejoría en el número de articulaciones afectadas e ingesta diaria de antiinflamatorios no esteroideos, sin efectos secundarios relevantes. Otro estudio, doble ciego y controlado con placebo, de testosterona como tratamiento adyuvante en 57 pacientes posmenopáusicas con AR mostró que el andrógeno produjo una mejoría en el dolor, en la velocidad de sedimentación globular y en la discapacidad; el 21% de las pacientes mostraron una mejoría clínicamente relevante con una tolerancia adecuada del fármaco⁸⁰. Sin embargo, otro estudio de características similares no mostró beneficios clínicos sobre la enfermedad, quizá debido a que los valores séricos de testosterona no se incrementaron de manera adecuada con la dosis administrada⁸¹. Cabe mencionar que el probable beneficio otorgado por la testosterona en la AR puede producirse mediante el incremento de la concentraciones de DHEA⁸², que que se han encontrado disminuidas en estos pacientes⁸³.

Observaciones interesantes sobre el papel de los andrógenos en la AR derivan del uso de inmunodepresores para la enfermedad. La ciclosporina A induce una hipertricotosis dependiente de la dosis en pacientes de ambos sexos como efecto secundario, que está en relación con una mejoría clínica, y se produce un efecto androgenizante⁸⁴. La ciclosporina A a dosis bajas (3,5 mg/kg/día) influye en el metabolismo periférico de los andrógenos al incrementar los valores de 17(-diolglucoronido, un importante metabolito de la testosterona⁸⁵. En estudios experimentales se ha demostrado que la ciclosporina A provoca alteraciones del metabolismo de la testosterona en cultivos de macrófagos sinoviales⁸⁶. Más aún, el metotrexato, en presencia de concentraciones fisiológicas de testosterona, induce apoptosis de macrófagos sinoviales de AR⁸⁷.

Estudios recientes indican que el TNF inhibe la conversión de sulfato de DHEA a DHEA en células sinoviales en la AR. Debido a que los andrógenos son mediadores antiinflamatorios, la inhibición local de andrógenos inducidos por el TNF es un factor proinflamatorio añadido. En consecuencia, los tratamientos anti-TNF podrían ejercer efectos positivos al incrementar el andrógeno tisular⁸⁸. Estudios recientes han en-

contrado que el tratamiento anti-TNF sensibiliza la glándula pituitaria, con lo que se normaliza el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, y mejora la secreción del andrógeno adrenal en pacientes que no han recibido previamente tratamiento con prednisona⁸⁹.

En conclusión, el tratamiento sustitutivo con andrógenos (testosterona, deshidrotestosterona y DHEA) puede ser concomitante o adyuvante en el tratamiento de la AR, en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.

Tratamiento con estrógenos

El papel de los estrógenos como tratamiento adyuvante en la AR es menos claro. En general, no se han encontrado alteraciones de los valores séricos en esta enfermedad, y las bases de tal tratamiento derivan de las observaciones de que los anticonceptivos orales pueden tener un efecto protector sobre el riesgo de presentar AR, aunque los diversos informes presentan resultados contradictorios⁹⁰. Estudios abiertos iniciales con noretinodrel, progestágeno con pequeñas cantidades estrogénicas, mostraron resultados divergentes: 2 de ellos comunicaron efectos favorables sobre la AR^{91,92}, en tanto que en otro los resultados fueron contrarios⁹³. En un estudio piloto sobre la adición de 12,5 mg de etinilestradiol en 3 mujeres premenopáusicas y 7 posmenopáusicas con AR durante 6 meses mostró un efecto benéfico discreto⁹⁴. Hazes et al⁹⁵, que investigaron el efecto de la asociación fija de 2,5 mg de linestrenol y 50 mg de etinilestradiol en 10 mujeres premenopáusicas con AR de actividad moderada en un estudio abierto durante 6 meses, encontraron sólo una mejoría en el número de articulaciones dolorosas e inflamadas.

A partir de estos estudios, posteriormente se realizaron ensayos clínicos controlados que, sin embargo, no confirmaron los resultados alentadores anteriores. Un ensayo doble ciego y controlado con placebo incluyó a 40 mujeres posmenopáusicas con AR tratadas con 2 mg de valerato de estradiol o placebo⁹⁶. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en relación con el índice articular, calificación del dolor, velocidad de sedimentación globular o cuestionario de salud. Un estudio de ciego simple, aleatorizado y controlado con placebo incluyó a 200 pacientes posmenopáusicas con AR que fueron tratadas con estradiol transdérmico durante 6 meses⁹⁷. Nuevamente, al final del estudio no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (en el índice articular, dolor, rigidez articular matutina y velocidad de sedimentación globular); sin embargo, al considerar el subgrupo de pacientes que presentaron un incremento de los valores séricos de estradiol, éstos mostraron una mejoría en los parámetros subjetivos de evaluación, y las pacientes de ambos grupos mostraron un

incremento significativo en la densidad mineral ósea cuando se comparó con el placebo. Una posible explicación de las diferentes respuestas terapéuticas entre los pacientes deriva de la asociación comunicada entre un polimorfismo del gen receptor de los estrógenos y la edad de inicio de la AR^{98,99}.

En otro estudio se analizaron los efectos de los estrógenos sobre las células sinoviales humanas similares a fibroblastos y se observó que éstos estimulan la secreción de osteoprotegerina por estas células debido a la acción sobre el receptor estrogénico alfa, lo que previene las erosiones óseas en la AR¹⁰⁰. Se ha encontrado que una vía selectiva de activación de los ligandos del receptor estrogénico inhibe la expresión genética del factor nuclear kappa-B en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la AR, lo que causa una disminución de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas proinflamatorias¹⁰¹.

En pacientes con AR se ha demostrado que los estrógenos tienen efectos moduladores sobre las células tipo T helper (Th) 1 y Th2, que representan 2 formas polarizadas del efector sistémico de la respuesta inmunitaria. Se menciona que los estrógenos inhiben la producción de citocinas Th1-proinflamatorias, tales como IL-12, TNF- α e interferón gama, mientras que estimulan la producción de citocinas Th2 antiinflamatorias y citocinas como IL-10, IL-4 y factor transformador del crecimiento tipo beta. Esto puede explicar por qué los estrógenos suprimen y potencian enfermedades mediadas por Th1 y Th2, respectivamente¹⁰².

En un estudio de pacientes con AR y LES se demostró que la conversión al 16-alfa-hidroxiestrona mitogénico está notablemente sobreexpresada, lo que parece contribuir al mantenimiento del estado de proliferación celular en estas enfermedades¹⁰³.

En un estudio de casos y controles se evaluó a 445 pacientes con AR y se encontró que el uso de anticonceptivos orales reduce significativamente el riesgo de desarrollar AR. Este riesgo es bajo cuando la exposición a anticonceptivos orales se produce a una edad temprana¹⁰⁴.

En un estudio realizado en Iowa sobre una cohorte prospectiva de 31.336 mujeres de 55 a 69 años de edad, se evaluó la asociación entre factores reproductivos y exposición a hormonas exógenas y AR. Se evaluaron 158 casos de AR y se encontró que la asociación del síndrome de ovario poliquístico podría ser indicativa de trastornos de la actividad inmunoendocrina, que podría influir en el desarrollo de AR¹⁰⁵.

En otro estudio, que evaluó a 88 mujeres posmenopáusicas con AR activa que recibieron THS durante 2 años, se observaron disminución de la inflamación, mejoría en el DAS-28, entumecimiento de la progresión radiológica de destrucción articular y de la densidad mineral ósea¹⁰⁶. En un estudio se demostró que el THS redujo los títulos del receptor soluble de la IL-6, lo que se asoció a incremento de la densidad mineral ósea en la

columna lumbar, y el incremento del factor de crecimiento insulinoide 1 se asoció con disminución de la velocidad de sedimentación globular¹⁰⁷.

Hormona del crecimiento (GH)

Los pacientes con artritis reumatoide juvenil (ARJ) tratados con esteroides tienen un importante retraso del crecimiento debido a una disminución de la GH, la cual produce disminución de la masa ósea. La administración de GH recombinante (GH-R) tiene un efecto benéfico sobre el remodelado óseo y sobre la disminución de la osteopenia. El efecto sobre los osteoblastos parece estar mediado por el factor de crecimiento insulinoide 1.

En un estudio piloto, 6 niños con ARJ y uno con LES fueron tratados con GH durante 6 meses a 3 años debido a retraso en el crecimiento. Éste se incrementó durante el primer año en casi todos los pacientes y no hubo efectos adversos¹⁰⁸. A 10 pacientes con ARJ y disminución de los títulos de GH y de factor de crecimiento insulinoide 1 se les administró GH-R a dosis de 0,57 UI/kg durante un período de uno a 3 años¹⁰⁹. Los pacientes presentaron un incremento de la velocidad del crecimiento después del primer año de tratamiento. Este estudio demostró el efecto benéfico de la GH en pacientes con ARJ. En otro estudio se encontró un incremento del contenido mineral óseo y de la estatura en 20 niños con ARJ tratados con GH-R¹¹⁰. En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se trató a 25 niños prepúberes (7 niños y 18 niñas), que presentaban un grave retraso del crecimiento debido a ACJ, con GH-R humana durante 6 meses, se observó una mejoría en la estatura de los pacientes en comparación con los controles, mejoría que fue independiente del estado de la GH inicial en los niños; no se comunicó ningún efecto adverso¹¹¹. En otro estudio, en el que se dio tratamiento con GH a 11 niños con ARJ durante 4 años, se observaron un incremento del recambio óseo, estabilización y mejoría de la densidad mineral ósea para la edad y edad ósea¹¹². En otro estudio, en el que 13 pacientes recibieron 0,46 mg/kg/semana de GH durante 3 años, se demostró que el tratamiento restauró el crecimiento lineal, mejoró la composición corporal y previno la rápida pérdida ósea¹¹³. En un estudio controlado de 18 pacientes con un promedio de edad de 10,1 años que recibieron GH a dosis de 0,20 a 0,33 mg/kg de peso por semana durante 4 años, se evidenció efecto benéfico en la velocidad de crecimiento en pacientes con formas graves de ARJ¹¹⁴.

La GH-R tiene un papel en el tratamiento de la ARJ, sobre todo en los niños tratados con esteroides crónicamente y que presentan retraso en el crecimiento y osteoporosis. Sin embargo, el beneficio a largo plazo en el tratamiento de la osteoporosis no está claro.

Tratamiento hormonal en otras enfermedades reumáticas

Espondilitis anquilosante

Debido a que la espondilitis anquilosante (EA) predomina en el sexo masculino, se inicia en adultos jóvenes y mejora o recae durante el embarazo, se ha planteado que los esteroides sexuales pueden ser relevantes en la etiopatogenia de la enfermedad, pero las evidencias inmunogenéticas son más concluyentes. Sin embargo, existe la posibilidad de que factores hormonales puedan interactuar con factores genéticos e inmunológicos¹¹⁵. A este respecto, se han encontrado títulos séricos elevados de testosterona en pacientes con EA¹¹⁶, así como concentraciones elevadas de LH, aunque estos estudios son contradictorios¹¹⁷. Los valores de prolactina en son normales en la EA. En un grupo de pacientes con EA se inyectó gonadotropina coriónica humana, que estimula la liberación de testosterona, y se observó una mejoría clínica, sin cambios en la reserva testicular¹¹⁸. En mujeres con EA se ha encontrado una disminución no significativa de los valores de 17 estradiol alfa. Estas pacientes mejoraron después de la administración de estrógenos¹¹⁹. En una publicación reciente con 264 pacientes (72% varones) se encontró que la pérdida ósea en pacientes con EA se asocia a valores séricos bajos de hormonas esteroides sexuales, elevación de los marcadores bioquímicos de resorción ósea y actividad inflamatoria, concentraciones séricas bajas de osteoprotegerina (OPG), pérdida de incremento de los valores de OPG séricos y pérdida del incremento compensatorio relacionado con la edad de los valores de OPG sérica¹²⁰. Experimentalmente se encontró que el 17 β -estradiol inhibe la expresión de los genes inflamatorios (IL-6 y E-selectina) y podría contribuir a la reducción de la infiltración celular en la uveítis anterior aguda¹²¹.

Síndrome de Reiter

Se ha informado de la presencia de HPR en el 36% de los pacientes con síndrome de Reiter¹²². En un estudio piloto que incluyó a 4 pacientes con esta enfermedad que fueron tratados con BRC, se observó una notable y rápida mejoría clínica¹²³. Se necesita un mayor número de estudios controlados, con mayor número de pacientes y a largo plazo para confirmar estos hallazgos preliminares.

Conclusiones

—El tratamiento hormonal tiene un lugar en el manejo de algunas enfermedades reumáticas, especialmente en el LES y la AR.

–El danazol, la ciproterona, la DHEA y la BRC son los fármacos que han demostrado una aparente mayor efectividad y seguridad en el tratamiento del LES con actividad leve-moderada.

– La paciente menopáusica con LES inactiva podría ser tributaria de THS.

– La THS está contraindicada en paciente con LES y síndrome antifosfolípido o antecedente de trombosis venosa profunda.

– En la AR los andrógenos y sus derivados parecen ser útiles.

– En otras enfermedades reumáticas hay poca evidencia sobre el efecto benéfico de estos tratamientos.

– Estos tratamientos, además de controlar la actividad clínica de la enfermedad, parecen mejorar la densidad mineral ósea de los pacientes con enfermedades reumáticas.

– Algunos de estos tratamientos pueden preservar la función ovárica en riesgo durante el tratamiento con inmunodepresores.

– Gran parte de estos resultados deberán corroborarse en ensayos clínicos controlados, a largo plazo y con un mayor número de pacientes.

Bibliografía

- Talal N. Sex steroids hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1054-7.
- Lahita RG. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:951-68.
- Jara LJ, Lavalle C, Fraga A. Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;20:273-84.
- Wilder RL. Neuroendocrine immune-system interactions and autoimmunity. *Ann Rev Immunol.* 1995;13:307-38.
- Besedovsky HO, Del Rey A. Immune neuroendocrine interactions. *Endocr Rev.* 1996;17:64-107.
- Chikansa IC, Grossman AB. Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:693-711.
- Karalis K, Sano H, Redwin J, et al. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone *in vivo*. *Science.* 1991;254:421-3.
- Jara LJ, Gómez-Sánchez C, Espinoza LR. Prolactin in primary fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18:480-1.
- Nagafuchi H, Suzuki N, Kaneko A, et al. Prolactin locally produced by synovium infiltrating T lymphocytes induces excessive synovial cell functions in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26:1890-900.
- Melez K, Boegel W, Steinberg A. Therapeutic studies in New Zealand mice VII. Successful androgen treatment of NZB/NZW F1 females of different ages. *Arthritis Rheum.* 1980;23:41.
- Hazleton RA, Mc Druden AB, Sturrock RD, et al. Hormonal manipulation of the immune response in systemic lupus erythematosus: a drug trial of an anabolic steroid, 19-nortestosterone. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:155.
- Bizarro A, Rodríguez G, Di Martino G, et al. Influence of testosterone therapy on clinical and immunological features of autoimmune diseases associated with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:32.
- Lahita RG, Cheng C, Monder C, Bardin CW. Experience with 19-nortestosterone in the therapy of systemic lupus erythematosus: worsened disease after treatment with 19-nortestosterone in men and lack of improvement in women. *J Rheumatol.* 1992;19:547.
- Insera P, Zhang Z, Ardestani SK, Araghi-Niknam M, Liang B, et al. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;218:76-82.
- Chang DM, Chu SJ, Chen HC, Kuo SY, Lai JH. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with lupus erythematosus systemic. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1623-6.
- Lucas JA, Ahmed SA, Casey ML, MacDonald PC. Prevention of antibody formation and prolonged survival in NZB/NZW F1 mice fed dehydroisoandrosterone. *J Clin Invest.* 1985;75:2091.
- Van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL. An open study of dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1305.
- Van Vollenhoven R, Engleman E, McGuire J. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1826.
- Petri M, Lahita R, McGuire J, et al. Results of the GL701 (DHEA) multicenter steroid-sparing SLE study. *Arthritis Rheum.* 1997;40 Suppl:327.
- Van Vollenhoven RF, Park JL, Genovese MC, et al. A double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dehydroepiandrosterone in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:181.
- Van Vollenhoven RF, Morabito LM, Engleman EG, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus with dehydroepiandrosterone: 50 patients treated up to 12 months. *J Rheumatol.* 1998;25:285.
- Merryl JT. Dehydroepiandrosterone, a sex steroid metabolite in development for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Investigational Drugs.* 2003;12:1017-25.
- Petri MA, Mease PJ, Merryl JT, Lahita RG, Ianini MJ, Yocum DE, et al. Effects of prasterone disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2858-68.
- Derksen R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27:325.
- Van Vollenhoven R. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26.
- Madanes A, Farber M. Danazol. *Ann Intern Med.* 1982;96:625.
- Schreiber AD, Chien P, Tomaski A, Cines DB. Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1987;316:503.
- Mylvaganam R, Ahn YS, Harrington WJ, Kim CI. Immune modulation by danazol in autoimmune thrombocytopenia. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987;42:281.
- Mylvaganam R, Ahn YS, García RO, et al. Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator. *Am J Med Sci.* 1989;298:215.
- Connolly KM, Stecher VJ, Snyder BW, et al. The effect of danazol in the MRL/lpr mouse model of autoimmune disease. *Agents Actions.* 1988;25:164.
- Pariser K, Gell J, Gelfand J, et al. Pilot studies in the use of danazol in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1981;48 Suppl:483.
- Morley KD, Parke A, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus: two patients treated with danazol. *BMJ.* 1982;284:1431.
- Agnello V, Pariser K, Gell J, et al. Preliminary observations on danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. *J Rheumatol.* 1983;10:682.
- Marino C, Cook P. Danazol for lupus thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 1985;145:2251.
- West S, Johnson S. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1988;108:703.
- Ahn Y, Harrington W, Mylvaganam R, et al. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 1985;102:298.
- Wong KL. Danazol in treatment of lupus thrombocytopenia. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1991;9:125.
- Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for SLE with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22:1867.
- Blanco R, Martínez VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1095.
- Dougados M, Job-Deslandre C, Amor B, Menkes CJ. Danazol therapy in systemic lupus erythematosus. A one-year prospective controlled trial on 40 female patients. *Clin Trials J.* 1987;24:191.
- Torrello A, Espana A, Medina S, Ledo A. Danazol and discoid lupus erythematosus [carta]. *Dermatologica.* 1990;181:239.
- Insiripong S, Chanchairujira T, Bumpenboon T. Danazol for thrombocytopenia in pregnancy with underlying systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai.* 1996;79:330.
- Chan AY, Li EK, Tam L, Cheng G, Choi PC. Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with oral danazol and steroid. *Rheumatol Int.* 2005;25:388-90.
- Arnal C, Piette JC, Leone J, Taillan B, Hachula E, Roudot-Thoraval F, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol.* 2002;29:1-2.

45. Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodríguez G, Robledo I, Vela-Ojeda J, Vardillo-Buenfil M, Rosas-Cabral A, et al. Long term effectiveness of danazol corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12:52-7.
46. Jungers P, Kuttent F, Liote F, et al. Hormonal modulation in systemic lupus erythematosus. Preliminary clinical and hormonal results with cyproterone acetate. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1243-6.
47. Jungers P, Liote F, Pelissier C, et al. The hormonomodulation in systemic lupus erythematosus: preliminary results with anazol (D) and cyproterone-acetate (CA). *Ann Med Interne (Paris)*. 1986;137:313.
48. Mintz G, Gutiérrez G, Delezé M, Rodríguez E. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception*. 1984;30:29-31.
49. Vera O, Cruz P, Ariza R, et al. Ovarian function preservation with chlormadinone (CL) in lupus patients receiving cyclophosphamide (CY). A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:S166.
50. Blumenfeld Z, Shapiro D, Steinberg M, et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus*. 2000;9:401-5.
51. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus*. 2004;13:673-8.
52. Thi Huong L, Wechsler B, Vauthier-Brouzes, Duhap P, Costedoat N, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum*. 32:174-88.
53. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH. 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.
54. Wu WM, Lin BF, Su YC, et al. Tamoxifen decreases renal inflammation and alleviates disease severity in autoimmune NZB/W F1 mice. *Scand J Immunol*. 2000;52:393-400.
55. Stoecker ZM, Zinger H, Mozes E. Beneficial effects of the anti-estrogen tamoxifen on systemic lupus erythematosus of (NZBxNZW)F1 female mice are associated with specific reduction of IgG3 autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:341-6.
56. Sturgess AD, Evans DT, Mackay IR, et al. Effects of the oestrogen antagonist tamoxifen on disease indices in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol*. 1984;13:11-4.
57. Kamal MA, Jusko WJ. Interactions of prednisolone and other immunosuppressants used in dual treatment of systemic lupus erythematosus in lymphocyte proliferation assays. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:1034-45.
58. Parkes D. Bromocriptine. *N Engl J Med*. 1979;301:873.
59. McMurray RW. Bromocriptine in rheumatic and autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:21-32.
60. Petro DJ. Treatment of systemic lupus erythematosus with bromocriptine. *Lupus*. 2002;11:266-7.
61. Walker SE. Bromocriptine treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:762-8.
62. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human B-lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1993;93:200.
63. Morikawa K, Oseko F, Morikawa S. Immunosuppressive activity of bromocriptine on human T lymphocyte function in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1994;95:514.
64. McMurray R, Keisler D, Kanuckel K, et al. Prolactin influences autoimmune disease activity in the female B/W mouse. *J Immunol*. 1991;147:3780.
65. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995;22:114.
66. Peeva E, Venkatesh J, Michael D, Diamond B. Prolactin as a modulator of B cell function: implications for SLE. *Biomed Pharmacother*. 2004;58:310-9.
67. Álvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay, et al. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus*. 1998;7:414.
68. Walker SE, Reddy GH, Miller D, et al. Treatment of active lupus erythematosus with the prolactin lowering drug, bromocriptine: comparison with hydroxychloroquine in a randomized, blinded one year study. *Arthritis Rheum*. 1999;42 Suppl 9:282.
69. Walker SE, Smarr KL, Parker JC, et al. Moodstates and disease activity in patients lupus erythematosus treated with bromocriptine. *Lupus*. 2000;9:527-33.
70. Yang XY, Liang LQ, Xu HS, He M, Yao SZ, Zhan ZP, et al. Efficacy of oral bromocriptine in protecting the postpartum systemic lupus erythematosus patients from disease relapse. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2003;42:621-4.
71. Hrycek A, Cieslik P, Tustanowski J, Nowak S, Jedynak P. Selected serum cytokines in systemic lupus erythematosus treated with quinagolide. *Lupus*. 2001;10:424-30.
72. Singer DS, Kohn LD, Zinger H, et al. Methimazole prevents induction of experimental systemic lupus erythematosus in mice. *J Immunol*. 1994;153:873-80.
73. Mozes E, Lovchik J, Zinger H, Singer DS. MHC class I expression regulates susceptibility to spontaneous autoimmune disease in (NZBxNZW)F1 mice. *Lupus*. 2005;14:308-14.
74. Wang LC, Tsai WY, Yang YH, Chiang BL. Methimazole-induced lupus erythematosus: a case report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36:278-81.
75. Harle P, Pongratz G, Weidler C, Buttner R, Scholmerich J, Straub RH. Possible role of leptin in hypoandrogenicity in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:809-16.
76. Margolis HM, Caplas PS. The effect of some steroids (testosterone propionate, desoxycorticosterone acetate and ascorbic acid and 21-acetoxy (-5-pregnenolone, artisono acetate) in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1951;34:61.
77. Belch JFF, Madhok R, McArdle B, et al. Stanozolol as a treatment for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1985;24:102.
78. Bird HA, Burkinshaw L, Perason D, et al. A controlled trial of nandrolone decanoate in the treatment of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:237.
79. Cutolo M, Balleri E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1.
80. Booi A, Biewenga-Booi CM, Huber-Bruning O, et al. Androgens as adjuvant treatment in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:811.
81. Hall GM, Larbre JP, Spector TD, et al. A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:568.
82. Masi AT, Da Silva JA, Cutolo M. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and adrenal androgen (AA) functions in rheumatoid arthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol*. 1996;10:295-332.
83. Jawes WH. Further evidence that low androgen values are a cause of rheumatoid arthritis: the response of rheumatoid arthritis to seriously stressful life events. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:566.
84. Giltay EJ, Van der Borden NEEN, Gooren LJG, et al. Androgenizing effects of low-dose cyclosporin in male patients with early RA. *Br J Rheumatol*. 1998;37:470.
85. Cutolo M, Sulli A, Giusti M, et al. Increase in serum 5(-androstane-3, 17(-diol glucuronide (3(-diol G) as a possible marker of the androgen-mediated immunosuppressive activity exerted by cyclosporin A: preliminary results. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12:350.
86. Cutolo M, Giusti M, Villaggio B, et al. Testosterone metabolism and cyclosporin A treatment in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;4:433.
87. Cutolo M, Villaggio B, Candido F, et al. Antiproliferative and anti-inflammatory effects of methotrexate on differentiating myeloid monocytes and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1999;43 Suppl:76.
88. Weidler C, Struharova S, Schmidt M, Ugele B, Scholmerich J, Straub RH. Tumor necrosis factor inhibits conversion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to DHEA in rheumatoid arthritis synovial cells: a prerequisite for local androgen deficiency. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1721-9.
89. Straub RH, Pongratz G, Scholmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C, et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1504-12.
90. Masi AT, Bijlsma JWJ, Chikanza IC, Pitzalis C, Cutolo M. Neuroendocrine, immunologic and microvascular systems interactions in rheumatoid arthritis: physiopathogenetic and therapeutic perspectives. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:65.
91. Blais JA. The use of norethynodrel (Enovid) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1962;5:284.
92. Waime H, Frieden EH, Caplan HI, Cole T. Metabolic effects of Enovid in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1963;6:796.
93. Gilbert M, Rotstein J, Pincus G, et al. Norethynodrel with mestranol in treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA*. 1964;3:235.
94. Bijlsma JWJ, Huber-Bruner O, Thijssen JHH. Effect of oestrogen treatment on clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:777.
95. Hazes JMW, Dijkmans BAC, Van den Broucke JP, Cats A. Oral contraceptive treatment for rheumatoid arthritis: an open study in 10 female patients. *Br J Rheumatol*. 1989;28 Suppl 1:28.

96. Van den Brink HR, Van Everdingen AA, Van Wijk MJG, et al. Adjuvant oestrogen therapy does not improve disease activity in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:862.
97. Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, et al. A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal RA. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:112.
98. Ushiyama T, Mori K, Ionoue K, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphism with age at onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998;58:7.
99. Cutolo M, Wilder R. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:825.
100. Mitani M, Miura Y, Saura R, Kitagawa A, Fukuyama T, Hashiramoto A, et al. Estrogen specifically stimulates expression and production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2005;15:827-32.
101. Steffan RJ, Matelan E, Ashwell MA, Moore WJ, Solvibile WR, Trybulski E, et al. Synthesis and activity of substituted 4-(indazol-3-yl)phenols as pathway-selective estrogen receptor ligands useful in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Med Chem.* 2004;47:6435-8.
102. Salem ML. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004;3:97-104.
103. Weidler C, Harle P, Schedel J, Schmidt M, Scholmerich J, Straub RH. Patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have increased renal excretion of mitogenic estrogens in relation to endogenous antiestrogens. *J Rheumatol.* 2004;31:489-94.
104. Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid arthritis: a population based study. *J Rheumatol.* 2004;31:207-13.
105. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33:72-82.
106. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:1456-63.
107. D'Elia HF, Mattsson LA, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H. Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. *Arthritis Res Ther.* 2003;5:R202-R9.
108. Svantesson H. Treatment of growth failure with human growth hormone in patients with juvenile chronic arthritis. A pilot study. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9 Suppl 6:47-50.
109. Al-Mutair A, Bahabri S, Al-Mayouf S, et al. Efficacy of recombinant growth hormone in children with juvenile rheumatoid arthritis and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:899-905.
110. Rooney M, Davies UM, Revé J, Perece M, et al. Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:1073-81.
111. Saha MT, Haapasari J, Hannula S, Sarna S, Lenko HL. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Doble blind placebo-controlled followup study. *J Rheumatol.* 2004;31:1413-7.
112. Bechtold S, Ripperger P, Bonfig W, Schmidt H, Bitterling H, Hafner R, et al. Bone mass development and bone metabolism in juvenile idiopathic arthritis: treatment with growth hormone for 4 years. *J Rheumatol.* 2004;31:1407-12.
113. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy. *J Rheumatol.* 2003;30:2492-9.
114. Bechtold S, Ripperger P, Hafner R, Said E, Schwarz HP. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study. *J Pediatr.* 2003;143:512-9.
115. Gooren LJG, Giltay EJ, Van Schaardenburg D, et al. Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26:969-87.
116. Spector TD, Ollier W, Perry LA, et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol.* 1989;8:7-41.
117. Giltay EJ, Popp-Snijders C, Van Schaardenburg D, Dekker-Saeyns BJ, Gooren LJ, Dijkmans BA. Serum testosterone levels are not elevated in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1998;25:2389-94.
118. Tapia-Serrano R, Jiménez-Balderas FJ, Murrieta S, et al. Testicular function in active ankylosing spondylitis. Therapeutic response to human chorionic gonadotrophin. *J Rheumatol.* 1991;21:1292-7.
119. Jiménez-Balderas FJ, Tapia-Serrano R, Madero-Cervera I, et al. Ovarian function studies in active ankylosing spondylitis in women. Clinical response to estrogen treatment. *J Rheumatol.* 1990;17:497-9.
120. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31:2236-41.
121. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol.* 1999;163:374-9.
122. Jara LJ, Silveira LH, Cuéllar ML, et al. Hyperprolactinemia in Reiter's syndrome. *J Rheumatol.* 1994;21:1292-7.
123. Bravo G, Zazueta B, Lavalle C. An acute remission of Reiter's syndrome in male patients treated with bromocriptine. *J Rheumatol.* 1992;19:747-50.