



Revisión

Utilización de terapias hiperestrogénicas en el lupus eritematoso sistémico

Jaime Calvo-Alén*, Cristina Mata y Elena Aurrecochea

Sección de Reumatología, Hospital General Sierrallana, IFIMAV, Universidad de Cantabria, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2009

Aceptado el 11 de noviembre de 2009

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Estrógenos

Fertilización asistida

RESUMEN

La utilización de tratamientos que aumenten los niveles estrogénicos ha sido considerada clásicamente de riesgo en pacientes lúpicos. Estudios relativamente antiguos sobre la utilización de anticonceptivos orales y de tratamiento hormonal sustitutivo han proporcionado resultados contradictorios o inconsistentes. Más recientemente, estudios prospectivos sobre esta problemática sugieren que tanto los anticonceptivos como el tratamiento hormonal sustitutivo pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad estable sin riesgo de un aumento en la actividad clínica de esta. Tampoco se ha observado una asociación al desarrollo de complicaciones tromboembólicas arteriales y/o venosas. Aunque, a este respecto, determinaciones y limitaciones metodológicas imposibilitan el establecer valoraciones definitivas sobre esta problemática.

Con respecto a la utilización de técnicas de fertilización asistida en pacientes lúpicas, todos los datos de que se disponen son de tipo retrospectivo. Globalmente considerados, estos estudios indican que el riesgo real de reagudización de la enfermedad es relativamente bajo y que, en general, no son agudizaciones graves, siempre y cuando estas técnicas se realicen en pacientes con enfermedad estable.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Utilization of hyperestrogenic therapies in systemic lupus erythematosus

ABSTRACT

The use of treatments that increase the estrogenic levels has been usually deemed risky in lupus patients. Past studies about the utilization of oral contraceptive drugs and hormone replacement therapy (HRT) have shown contradictory results. More recently, prospective studies about this issue suggest that either oral contraceptive and HRT can be used in patients with stable disease without special risk for increments in clinical activity. Neither, it has been observed an association with the development of arterial or venous thrombosis. Although, to this regard, several methodological limitations preclude to establish definitive conclusions.

Regarding to the use of assisted reproduction techniques in lupus patients, only retrospective data are available. Overall they indicate that the real risk of disease worsening is quite low, being the flares mostly mild when these procedures are performed in patients with stable disease.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Estrogen

Assisted fertilization

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica potencialmente grave y, aunque menos frecuente que otras enfermedades inflamatorias (como la artritis reumatoide), tampoco se puede considerar como una enfermedad rara.

Su etiopatogenia permanece desconocida a pesar de los continuos avances realizados en este campo. No obstante, desde hace tiempo se ha visto de forma clara que los estrógenos deben tener algún tipo de papel promotor o facilitador en el desarrollo de la enfermedad. Diversos hechos han ayudado a cimentar esta

idea. En primer lugar, la enfermedad afecta mayoritariamente a mujeres en edad fértil y, por tanto, con niveles estrogénicos altos. Asimismo, estudios realizados en modelos murinos de lupus han mostrado cómo los estrógenos aceleran el desarrollo de la enfermedad, mientras que el tratamiento antiestrogénico lo retarda^{1,2}. Estudios epidemiológicos han mostrado que el riesgo de padecer LES aumentaba en aquellas personas que habían tomado tanto anticonceptivos orales como tratamiento hormonal sustitutivo (THS)^{3,4}, y está aceptado que el embarazo y el puerperio, momentos en los que los niveles estrogénicos ascienden, comportan un riesgo de reactivación del LES. Finalmente, un estudio clásico de Lahita et al demostró que los pacientes con LES tenían una alteración metabólica, cuyo resultado final era la producción de derivados estrogénicos de mayor potencia⁵.

Todos estos datos han hecho que se asumiera que si los estrógenos estaban implicados en la etiopatogenia de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcalvo@hsl.scsalud.es (J. Calvo-Alén).

enfermedad, el uso de terapias que aumentaran los niveles estrogénicos, bien por aporte exógeno o bien por inducción de la producción endógena, podría resultar peligroso en estos pacientes, siendo, por tanto, recomendable el evitar su utilización⁶. No obstante, en diversas circunstancias las pacientes lúpicas pueden requerir el uso de algunos de estos tratamientos, por lo que recientemente diversos trabajos han tratado de estudiar de forma reglada los riesgos reales que pueden presentarse en estos casos.

El presente trabajo busca revisar de forma concisa las evidencias científicas que existen sobre los riesgos de la utilización de diversas terapias en pacientes con LES que comportan un aporte exógeno de estrógenos o la inducción de un aumento de la producción endógena de esta hormona.

Anticoncepción oral

Como anteriormente se ha señalado, la gran mayoría de las pacientes lúpicas son mujeres jóvenes y, por tanto, en edad fértil. Sin embargo, en numerosas ocasiones es necesario asegurar que las pacientes no se queden embarazadas por la propia actividad y las manifestaciones clínicas de la enfermedad o por los tratamientos que se están utilizando para el control de esta.

Habitualmente se ha recomendado la utilización de métodos anticonceptivos de barrera para evitar los embarazos, ya que clásicamente se ha considerado que la utilización de anticonceptivos orales con estrógenos conjugados podría resultar peligrosa. Sin embargo, los métodos de barrera tienen un mayor porcentaje de fallos en comparación con la anticoncepción oral. Asimismo, otros métodos, como los dispositivos intrauterinos, también pueden conllevar riesgos en estas pacientes con una mayor susceptibilidad para las infecciones y que, además, en ocasiones también pueden estar tomando tratamientos que potencian esta susceptibilidad, como los corticoides y/o las medicaciones inmunosupresoras.

Por todo lo señalado, tiene especial interés el comprobar el riesgo real que el uso de anticonceptivos orales tiene en este grupo de pacientes. Hasta recientemente no se habían realizado estudios controlados sobre la utilización de estos compuestos en pacientes lúpicas por el temor a posibles efectos nocivos. Algunos reportes antiguos parecían ligar el uso de estos agentes con la reactivación o el desarrollo de la enfermedad⁷⁻¹¹. Sin embargo, estas publicaciones son casos clínicos aislados y que posiblemente hayan estado sujetos a un cierto sesgo de publicación al no reportarse los casos en que, en similares condiciones, la toma del anticonceptivo no producía ningún efecto nocivo. Además, en la actualidad, el contenido estrogénico de los anticonceptivos es sensiblemente inferior a los utilizados en estos casos. Más recientemente se han publicado tres estudios retrospectivos en los que se estudiaba el uso de estos agentes en pacientes lúpicas. En uno de ellos, Jungers et al comparaban en pacientes con LES con afectación renal el uso de anticonceptivos combinados (estrógenos y progestágenos) frente al uso de únicamente progestágenos, encontrando que los que tomaban los primeros presentaban un mayor número de reactivaciones¹². Por el contrario, Julkonen et al no observaron diferencias significativas cuando compararon ambos tipos de tratamiento en sus pacientes lúpicas¹³. En este estudio, dos pacientes desarrollaron trombosis venosa (ambos tenían anticuerpos antifosfolípidos) y el 78% de los pacientes asignados a tomar progestágenos abandonó el tratamiento por intolerancia. Finalmente, el tercer estudio consistió en una entrevista telefónica a 404 pacientes de cinco centros hospitalarios para estimar la frecuencia del uso de anticonceptivos y del THS en pacientes lúpicas. Entre las pacientes que habían tomado anticonceptivos, solo el 13% refería algún tipo de

reactivación clínica, generalmente de carácter leve, lo que parecía indicar que estos agentes eran bien tolerados. Estos trabajos, además de presentar resultados un tanto contradictorios, presentaban algunas limitaciones, como el hecho de ser retrospectivos, el estudiar en los dos primeros casos (el primero de ellos se limita únicamente a pacientes con nefritis lúpica) un número pequeño de pacientes o en el tercero el estar basado en entrevistas telefónicas que pueden tener un importante sesgo de recuerdo¹⁴.

Con el propósito de aportar una mejor evidencia científica sobre este tema, se desarrolló el ensayo clínico Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA). En este estudio participaron 16 centros de EE. UU. y se incluyó a pacientes con enfermedad estable, administrándose de forma randomizada anticonceptivos orales o placebo. Las pacientes con niveles altos o moderados de anticuerpos antifosfolípidos y/o historia de trombosis fueron excluidas, evaluándose el desarrollo de reagudizaciones de la enfermedad (clasificadas como leves, moderadas o severas). Tras un año de seguimiento no se observó ninguna diferencia significativa en el número de cualquier tipo de reactivaciones clínicas y tampoco se observaron en lo que respecta al desarrollo de complicaciones trombóticas (2 episodios en el grupo tratado con anticonceptivos y 3 en el de placebo)¹⁵.

Casi simultáneamente, el grupo del Dr. Sánchez-Guerrero publicó los resultados de su trabajo, en el que comparaban tres tipos de anticoncepción en pacientes lúpicas (oral con estrógenos conjugados, oral únicamente con progestágenos y la utilización de dispositivo intrauterino). Tras un año de seguimiento no se evidenciaron diferencias en cuanto a la actividad clínica medida mediante el índice SLEDAI o el número de reagudizaciones. Los autores reportan únicamente tres episodios trombóticos (todos en las pacientes con tratamientos hormonales) y dos infecciones locales en las que usaban el dispositivo intrauterino¹⁶.

Estos resultados sugieren en conjunto que el uso de anticonceptivos orales parece ser bastante seguro en pacientes lúpicas, al menos en pacientes con enfermedad estable. No obstante, no es posible dar una respuesta clara sobre los posibles riesgos trombóticos, dado que ninguno de los estudios fue diseñado específicamente para analizar este asunto; de hecho, en el estudio SELENA se excluyó a aquellos pacientes con mayor riesgo trombótico, y el número de casos que presentaron esta complicación en ambos estudios es insuficiente para establecer conclusiones definitivas.

Tratamiento hormonal sustitutivo

La gran preponderancia de las mujeres en esta enfermedad y su relación con los estrógenos hacen que la menopausia sea *a priori* un factor de importante consideración en el LES. De hecho, se ha especulado que el descenso de los niveles estrogénicos propios de esta fase de la vida podría producir una atenuación de la enfermedad entre aquellas mujeres en las que la enfermedad había comenzado previamente o producir cuadros clínicos menos severos en las pacientes con lupus de inicio posmenopáusico^{17,18}. Un estudio realizado con pacientes mexicanas mostró un moderado descenso de la actividad clínica cuando las pacientes llegaban a la menopausia¹⁹. Sin embargo, más recientemente se ha comprobado que este efecto se debe más a la propia historia natural de la enfermedad, en la que tiende a observarse un descenso progresivo de la actividad clínica, que a un efecto causado por el estado menopáusico²⁰. Así, cuando se han comparado de forma longitudinal pacientes con lupus de inicio pre y posmenopáusico, se ha observado que las diferencias en las manifestaciones clínicas (la nefritis lúpica era más frecuente en las de inicio premenopáusico, mientras que los eventos arteriales isquémicos lo eran entre las de inicio posmenopáusico) en la

actividad clínica o en el daño acumulado se asociaban a la edad de las pacientes más que al estado menopáusico *per se*²¹.

Independientemente de la posible influencia de la menopausia en el curso clínico del lupus, lo cierto es que dados los niveles de supervivencia alcanzados en esta enfermedad, cada vez va a ser mayor el número de pacientes lúpicas en edad menopáusica con diversos síntomas climatéricos y, por tanto, subsidiarias de THS. Además, este tratamiento podría tener efectos positivos sobre el metabolismo óseo en una población especialmente a riesgo de padecer osteoporosis debido a diversos factores, como la propia menopausia, el padecer una enfermedad inflamatoria crónica o la posibilidad de haber sido tratadas con corticoides. Frente a estos posibles efectos positivos estarían de nuevo el riesgo potencial de aportar estrógenos exógenos a estas pacientes así como los posibles efectos adversos cardiovasculares evidenciados en el Women's Health Initiative Study²², y que podrían ser aún más evidentes en estas pacientes por el propio riesgo que conlleva la enfermedad con respecto al desarrollo precoz de problemas cardiovasculares²³⁻²⁵. No obstante, estudios retrospectivos publicados hace varios años sugieren que el uso de THS no aumenta el riesgo de sufrir reagudizaciones de la enfermedad^{26,27}. Estos resultados se han confirmado más recientemente con estudios prospectivos realizados con un mayor número de pacientes. Así, el proyecto SELENA también realizó un ensayo clínico aleatorizado con el mismo diseño que el citado anteriormente, pero en esta ocasión comparando THS y placebo²⁸. De acuerdo con sus resultados, tras un año de seguimiento no se observó que el uso de THS se asociara a un aumento de reagudizaciones graves del LES, aunque sí hubo un moderado aumento de las reagudizaciones leves y moderadas. Igualmente, resultados procedentes de otro ensayo clínico (THS vs. placebo) realizado en México²⁹ o de la experiencia acumulada en la cohorte LUMINA (cohorte multiétnica con seguimiento prospectivo de más de 14 años)³⁰ han confirmado la ausencia de asociación entre el uso del THS y los cambios en el grado de actividad clínica (evaluada con diferentes índices estandarizados) o la frecuencia de reagudizaciones clínicas.

Por lo que respecta a los posibles riesgos de padecer complicaciones aterotrombóticas, al igual que ocurría con el uso de anticonceptivos, tanto el estudio SELENA como el del grupo del Dr. Sánchez-Guerrero no aportaban información concluyente. En la cohorte LUMINA se ha estudiado específicamente este asunto sin que se evidenciara que el THS se asociara ni a trombosis venosas ni a eventos arteriales isquémicos³¹. Sin embargo, en este estudio de nuevo se excluyó a aquellos pacientes con alto riesgo trombótico, por lo que el riesgo real en este grupo de pacientes está sin aclararse todavía.

Fertilización asistida

Los progresos observados en las últimas décadas en el manejo del LES en general y del embarazo en la paciente lúpica en particular han logrado que la supervivencia fetal haya mejorado en estas pacientes, siendo en la actualidad prácticamente similar a la de la población general cuando el embarazo se hace de una forma planificada. Este hecho, a su vez, ha propiciado un aumento en el número de pacientes con LES y problemas de infertilidad no derivados de esta patología que solicitan la posibilidad de someterse a técnicas de fertilización asistida.

Dentro de las técnicas de fertilización asistida se puede realizar únicamente estimulación ovárica de forma aislada. Para ello, mediante manipulación hormonal se busca una maduración folicular para inducir la ovulación con el fin de lograr aumentar las posibilidades de lograr la concepción, bien por métodos naturales o bien mediante inseminación artificial. En otros casos,

después de la estimulación ovárica se realiza una extracción de los óvulos y fertilización *in vitro* de estos y, finalmente, reimplantación uterina de los óvulos fecundados. Para la estimulación ovárica se pueden utilizar diversos tipos de protocolos. Una posibilidad es usar antiestrógenos (generalmente clomifeno), que actúan a nivel hipotalámico bloqueando la retroalimentación negativa que a este nivel producen las gonadotropinas, conduciendo a un pico de la producción de estas últimas. Se pueden administrar directamente gonadotropinas o también se pueden dar análogos de la hormona estimulante de la producción de gonadotropinas. Estos últimos agentes administrados de forma mantenida inducen inicialmente una estimulación transitoria seguida de una supresión de la producción estrogénica, lo que conduce a un estado menopáusico químicamente inducido que permite la inducción programada de una ovulación mediante la administración secuencial de gonadotropinas. El principal riesgo de la utilización de gonadotropinas y análogos de la hormona estimulante de la producción de gonadotropinas es el síndrome de hiperestimulación ovárica. Este cuadro es infrecuente pero potencialmente grave y produce poliserositis por aumento de la permeabilidad capilar, edema ovárico, alteraciones hidroelectrolíticas, hipotensión, hipercoagulabilidad y trombosis venosa³².

Independientemente de qué tipo de técnicas y protocolos se utilicen, el resultado final de estos procedimientos es el aumento transitorio de los niveles estrogénicos (aproximadamente 10 veces más que los niveles fisiológicos) con el riesgo potencial que esto puede conllevar en pacientes lúpicas. No obstante, también es interesante señalar que los niveles de estrógenos que se alcanzan durante los ciclos de estimulación ovárica son, a su vez, unas diez veces inferiores a los alcanzados al final del embarazo.

No existen estudios prospectivos sobre la utilización de estas técnicas en pacientes lúpicas que permitan establecer conclusiones y recomendaciones clínicas definitivas de cara a su uso. En algunas publicaciones de casos clínicos aislados se ha reportado el desarrollo de tres casos de LES tras la realización de estimulación ovárica³³, un caso fatal de reagudización lúpica tras la administración de gonadotropinas, presentando la paciente poliartritis y una mielitis transversa que se complicó con un tromboembolismo pulmonar que finalmente condujo al fallecimiento³⁴ o la aparición de una trombosis venosa tras el uso de clomifeno³⁵. La experiencia más amplia proviene de dos estudios retrospectivos sobre el uso de estas técnicas en pacientes con LES. En un estudio realizado en Francia se analizan datos de 21 pacientes³⁶ y el otro, que describe la experiencia de un centro de Nueva York, lo hace de 19³⁷. Sin embargo, en ambos casos se mezclan pacientes con LES con otros con síndrome antifosfolípido primario y con pacientes asintomáticos con algún tipo de serología positiva. En conjunto, se dan datos de 20 pacientes con LES (tres de ellos diagnosticados tras la realización de la estimulación ovárica) a los cuales se les administró un total de 78 ciclos de tratamiento, observándose 13 reactivaciones clínicas relacionables con el LES (el 17% de los ciclos), aunque solo una de ellas, consistente en el desarrollo de una nefritis lúpica, puede considerarse grave. Adicionalmente, tres pacientes presentaron un síndrome *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*, siendo cuestionable si estos casos fueron meramente complicaciones gravídicas fortuitas o tuvieron alguna relación con la enfermedad lúpica de base. Solo se describe un caso de trombosis venosa en uno de los 13 episodios de reactivación lúpica. No obstante, es preciso señalar, a este respecto, que la mayoría de los pacientes descritos en estos estudios tenían algún tipo de tratamiento profiláctico antitrombótico (ácido acetilsalicílico heparina o tratamiento combinado) puesto de forma empírica, por lo que este dato tiene poco valor a la hora de establecer el riesgo real de este tipo de complicaciones. Finalmente, señalar

que los datos del estudio francés sugieren que el uso de gonadotropinas (en comparación con la utilización de clomifeno) puede ser más efectivo, pero también parece conllevar un mayor riesgo de reagudizaciones y complicaciones trombóticas.

Conclusiones

A pesar de la implicación de los estrógenos en la patogénesis del LES, la evidencia científica de acuerdo con los estudios publicados sugiere que la utilización de diversos tratamientos que conllevan el aporte exógeno de estrógenos (anticonceptivos orales y THS) o bien de agentes inductores de la producción endógena de estrógenos (fertilización asistida) parece ser relativamente segura. No obstante, es importante señalar que la aplicación de estas terapias debe ser siempre individualizada balanceando los beneficios y los posibles riesgos. En todos los casos en que se planteen estos tratamientos la enfermedad debe estar inactiva y las pacientes deben ser seguidas con especial atención al desarrollo de cualquier problema. Finalmente, subrayar que no existe suficiente información sobre los riesgos trombóticos que pueden conllevar estas terapias, por lo que debe prestarse especial atención a esta problemática, especialmente en pacientes con alto riesgo para este tipo de complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carlsten H, Tarkowski A. Histocompatibility complex gene products and exposure to oestrogen: Two independent disease accelerating factors in murine lupus. *Scand J Immunol.* 1993;38:341-7.
- Roubinian JR, Talal N, Greenspan JS, Goodman JR, Siiteri PK. Effect of castration and sex hormone treatment on survival, anti-nucleic acid antibodies, and glomerulonephritis in NZB/NZW F1 mice. *J Exp Med.* 1978;147:1568-83.
- Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:804-8.
- Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1995;122:430-3.
- Lahita RG, Bradlow L, Fishman J, Kunkel HG. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: Patients and family members. *Arthritis Rheum.* 1982;25:843-6.
- Bruce IN, Laskin CA. Sex hormones in systemic lupus erythematosus: A controversy for modern times. *J Rheumatol.* 1997;24:1461-3.
- Pimstone B. Systemic lupus erythematosus exacerbate by oral contraceptives. *S Afr J Obstet Gynecol.* 1966;3:62-3.
- Chapel TA, Burns RE. Oral contraceptives and exacerbation of lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110:366-9.
- Travers RL, Hughes GR. Oral contraceptive therapy and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1978;5:448-51.
- Garovich M, Agudelo C, Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1396-8.
- Furukawa F, Tachibana T, Imamura S, Tamura T. Oral contraceptive-induced lupus erythematosus in a Japanese woman. *J Dermatol.* 1991;18:56-8.
- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre 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.
- Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol.* 1995;1:205-12.
- 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.
- 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.
- Mok CC, Lau CS, Ho CT, Wong RW. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand J Rheumatol.* 1999;28:357-62.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:426-35.
- Sánchez-Guerrero J, Villegas A, Mendoza-Fuentes A, Romero-Díaz J, Moreno-Coutino G, Cravioto MC. Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2001;111:464-8.
- Urowitz MB, Ibanez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33:2192-8.
- Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1655-64.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145:408-15.
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2407-15.
- Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:2399-406.
- Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus.* 1994;3:11-3.
- Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:2149-52.
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, 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.
- Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3070-9.
- Fernández M, McGwin Jr G, Bertoli AM, Calvo-Alén J, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINAXXXIX): Relationship between hormone replacement therapy and disease activity over time. *Lupus.* 2006;15:621-2.
- Fernández M, Calvo-Alén J, Bertoli AM, Bastian HM, Fessler BJ, McGwin Jr G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA II): Relationship between vascular events and the use of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:261-5.
- Beerendonk CC, Van Dop PA, Braat DD, Merkus JM. Ovarian hyperstimulation syndrome: Facts and fallacies. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53:439-49.
- Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E. Systemic lupus erythematosus induced by ovulation induction treatment. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1614-7.
- Casoli P, Tumiati B, La Sala G. Fatal exacerbation of systemic lupus erythematosus after induction of ovulation. *J Rheumatol.* 1997;24:1639-40.
- Benshushan A, Shushan A, Paltiel O, Mordel N, Laufer N. Ovulation induction with clomiphene citrate complicated by deep vein thrombosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;62:261-2.
- Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Duhaup P, Costedoat N, Lefebvre G, 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.* 2002;32:174-88.
- Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S, Buyon J, Lockshin MD. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:550-6.