

Menopausia

Artrosis, artritis y fibromialgia: utilidad de la terapia hormonal sustitutiva

Arthrosis, arthritis and fibromyargia: usefulness of hormone replacement therapy

Juliá MD*, Juliá C **, Romeu A*.

* Servicio de Ginecología-Reproducción Humana. Unidad de Menopausia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. ** Servicio de Rehabilitación. Hospital La Malvarrosa. Valencia

Resumen

La aparición de algias osteoarticulares coincidentes con la menopausia, expresión de procesos de las articulaciones como artrosis, artritis o musculares, como la fibromialgia, hace pensar en el papel de los cambios hormonales en estos procesos. Se realiza una exhaustiva revisión del papel de las hormonas en estos procesos tanto en el modelo animal como en humanos, así como el posible papel del tratamiento hormonal sustitutivo en la incidencia y evolución de la sintomatología, con los datos disponibles actualmente.

Palabras clave: Algias osteoarticulares. Artrosis. Artritis reumatoide. Fibromialgia. Tratamiento hormonal sustitutivo.

Summary

Bone and articular pain at the menopausal time can express some articular diseases as arthrosis, arthritis or muscular perturbations as fibromyalgias. Hormonal changes can play a role in these processes. This paper makes an exhaustive review about the role of the steroid hormones in these disorders in animals models and in humans. On the other hand the posible action of the hormonal replacement therapy on the incidence and evolution of the symptoms is discussed.

Key Words: Osteosrticular pain, arthrosis, arthritis, fibromyalgia, hormonal replacement therapy.

Correspondencia: Dra. M^a Dolores Juliá Mollá
Jefe de Sección de Ginecología y Reproducción
Unidad de Menopausia
Servicio de Ginecología-Reproducción Humana
Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21
46009. Valencia. España

INTRODUCCIÓN

La menopausia coincide con la aparición de diversas enfermedades o patología de carácter artrítico, incluyendo osteoartritis (OA), artritis reumatoide (AR), o muscular (fibromialgia) y disminuyendo la severidad de otras como el Lupus Eritematoso (LE). Todas ellas son limitantes, discapacitantes y afectan la calidad de vida (1,2). Los cambios hormonales que suceden en esta etapa, pueden tener relación con ellas. Con elevada frecuencia son un motivo de consulta médica por parte de la mujer climatórica, por lo que se convierte en un punto importante para intentar mejorar esta sintomatología, que afecta a gran número de mujeres en su calidad de vida (Figura 1).



Figura 1

Relación entre algias osteoarticulares y menopausia

Osteoartritis (OA) o Artrosis

La artrosis es la enfermedad reumática que es causa de mayor dolor, discapacidad o disconfort con limitación de la actividad física y social a largo plazo, así como de utilización de medicación. Su etiología no es del todo conocida.

La OA, también llamada osteoartrosis, artrosis, o enfermedad degenerativa articular, es la forma más frecuente de artropatía, quizá la enfermedad más frecuente del hombre, y puede afectar tanto a las articulaciones del esqueleto axial como a las de los miembros, con una prevalencia estimada del 10-15% de los adultos mayores de 30 años, que tendrán la enfermedad sintomática en una o más articulaciones. La artrosis se inicia en el condrocito conduciendo al deterioro del cartílago articular, aumento del tamaño del

hueso marginal, y cambios en la membrana sinovial. En su expresión intervienen las alteraciones producidas en la articulación por sobrecarga mecánica y/o factores genéticos, procesos inflamatorios o metabólicos (Figura 2). En su patogenia intervienen proteinasas como la metaloproteínasa de la matriz (MMP) y las proteinasas serínicas, y diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Se acompaña de dolor y rigidez y afecta principalmente a gente mayor. Con mayor frecuencia afecta a columna lumbar, caderas, manos, rodillas y pies (1).

La edad es el factor de riesgo de mayor peso, siendo su prevalencia similar en hombres y mujeres hasta la edad de 50 años, y a partir de entonces, prevalencia e incidencia aumentan en la mujer (2, 3). En ésta, con mayor frecuencia afecta a manos y rodillas. Los cambios radiológicos de la artrosis, junto a la clínica, son fundamentales para su diagnóstico; estos cambios radiográficos se asocian a una mayor densidad mineral ósea (4, 5). Por otra parte, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es utilizado ampliamente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica (6, 7). El riesgo de padecer una OA es mayor en las mujeres a las que se ha practicado una ooforectomía (8).

Observaciones clínicas han descrito una "osteoartritis menopáusica" que se caracteriza clínicamente como OA sintomática en las manos, que padecen algunas mujeres tras la menopausia. Kellgren y Moore (9) en 1952, describieron una forma de "osteoartritis menopáusica" en un grupo de mujeres con nódulos de Heberden caracterizado por un rápido inicio de sínto-

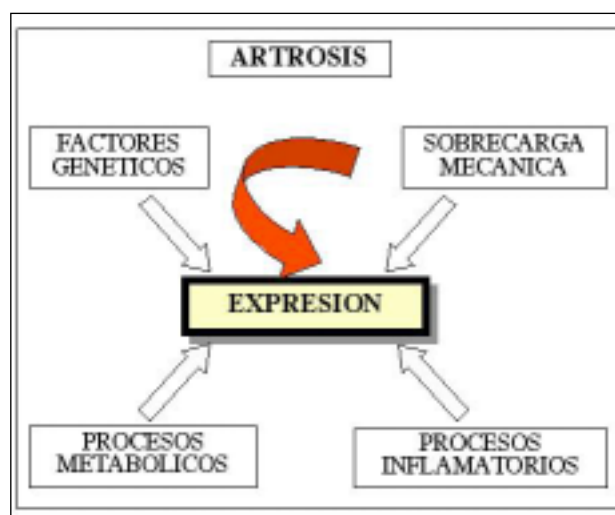


Figura 2

Factores determinantes para la expresión de la artrosis

mas y afectación de múltiples articulaciones (manos, columna y rodillas).

El detonante para la aparición de la OA en la mujer de edad madura se desconoce, pero se ha sugerido que puede estar relacionado con los cambios hormonales que acontecen en la menopausia. Todo ello, apunta hacia el posible papel del déficit de los estrógenos en el incremento del riesgo de OA.

Factores hormonales y modelo animal

Los resultados de los estudios en animales, son contradictorios. En algunos modelos animales de OA tratados con estrógenos, se muestra una reducción de los cambios de OA (10). En ovejas ooforectomizadas, se observó cambios en las propiedades mecánicas del cartílago de la rodilla (11). Estos cambios no se observaron en las ovejas no ooforectomizadas o tratadas con estrógenos tras la cirugía. La edad del animal y el estado del cartílago en el momento del THS o del déficit inducido, son factores importantes en la respuesta del cartílago a los estrógenos, sugiriendo un papel modulador en el desarrollo de la OA (12,13) sugiere que en animales ovariectomizados tratados con estrógenos aumenta la tasa de OA.

En otros modelos animales, la administración parenteral e intraarticular de estrógenos, a dosis suprafarmacológicas muestran un empeoramiento de la OA (14). Este efecto es contrarrestado con la administración de Tamoxifeno (15, 16).

Los estrógenos pueden afectar los tejidos directamente, por la existencia de receptores estrogénicos en los condrocitos del cartílago articular y afectar el nivel de citocinas tanto in vivo como in vitro. La producción de IL-6 por los condrocitos humanos se afecta por el estradiol, lo que sugiere un posible mecanismo donde se puede afectar el metabolismo del cartílago (17). Además, los estrógenos tienen efectos sobre otros factores de crecimiento y citocinas que pueden afectar a la degradación o mejoría del cartílago. El THS con estrógenos administrado a monjas ovariectomizadas aumentó el nivel sinovial de IGF-1, IGF-2 y de la Proteína transportadora IGF 1 y 3 (18). Este efecto se redujo con la asociación de gestágenos y no se observó en el grupo control. El THS con o sin gestágenos, a dosis farmacológicas parece afectar al sistema IGF intraarticularmente.

Estudios genéticos han demostrado la asociación del locus IGF-1 asociado a la presencia de OA radiográfica (19). Es posible que cambios en el nivel de estrógenos puedan desencadenar la OA a través de su efecto sobre IGF-1.

Nivel de esteroides endógenos y OA

Los estudios en humanos no muestran una clara relación entre el nivel de estrógenos endógenos con la prevalencia de la OA. Los estudios de caso-control no han encontrado relación entre la duración de la exposición a estrógenos endógenos, medida por la edad de la menarquia, edad de la menopausia y embarazos, con la aparición de OA (20, 21). Spector y Cauley (22, 23) tampoco encontraron relación, aunque se observó un bajo nivel de SHBG en la mujer de mediana edad con OA generalizada, implicando el alto nivel de hormonas sexuales libres circulantes (22), pero no se encontró asociación entre el nivel hormonal circulante y la gravedad de la OA medida por radiología (23). Otro estudio realizado en mujeres premenopáusicas, sugiere que el nivel hormonal debe ser mayor en mujeres con OA, aunque esto se observó en las que tenían OA en la mano, pero no en rodilla (24).

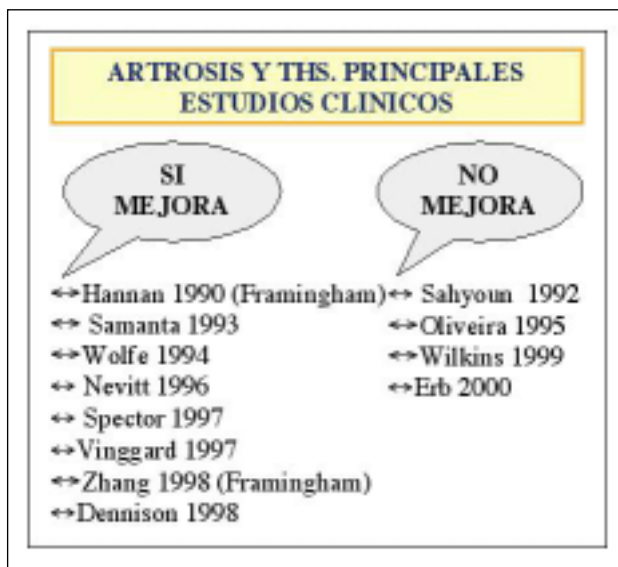
Papel del THS

El papel del THS en el inicio de la OA no está claro. Puede estar mediada por el cartílago, pero también por el hueso sobre el que se sabe que el estrógeno tiene un efecto importante. Se ha sugerido que el uso de THS en la postmenopausia, que retarda la pérdida de masa ósea, puede causar OA aumentando la rigidez ósea lo que aumenta el stress mecánico sobre el cartílago adyacente, conduciendo a su deterioro. Se cree que los huesos de menor densidad se deforman con mayor facilidad bajo sobrecarga, para absorber la energía mecánica antes de que se transfiera al cartílago articular (25). Una hipótesis contraria sugiere que los estrógenos protegen contra la OA reduciendo el turnover óseo (6) inhibiendo el crecimiento de osteofitos.

THS. Principales estudios clínicos

En los últimos años, han sido desarrollados una serie de estudios acerca del efecto del THS sobre la OA. (Tabla 1). Muchos de ellos avalan su papel protector. Nevitt (26) en un estudio que incluye 4.366 mujeres con radiografía de cadera, fueron interrogadas acerca de síntomas, encontrando una menor prevalencia, con significación estadística, entre las mujeres con THS (Odds ratio=0,7 95% IC 0,5-0,9), que entre las no usuarias; este efecto protector fue mayor entre las usuarias a largo plazo. El Estudio Framingham (27) demostró un efecto protector pero sin alcanzar significación estadística. Para las usuarias a largo plazo la OR fue del 0,7 (0,4-0,2). Otros estudios han mostrado un efecto protector (28, 29, 30,

Tabla 1
Principales estudios clínicos acerca del efecto del THS sobre la artrosis



31). Zhang (32), en el estudio Framingham con serie radiográfica mostró que las mujeres que llevaban THS al principio del estudio, presentaron menor tasa de incidencia de OA y de desarrollar una OA progresiva, que las mujeres que no lo llevaban.

Entre los estudios que aportan datos radiológicos de OA en rodilla, (32, 33, 34), dos son estudios de cohorte y sugieren el papel protector del THS sobre el riesgo de desarrollar OA de rodilla. Uno es retrospectivo de caso y control, y sugiere un aumento del riesgo de incidencia de OA sintomática en cualquier lugar. El estudio de Sowers (24), mostró una alta tasa de OA de rodilla entre las usuarias de THS, pero así mismo con menor tasa de OA de manos (odds ratio 0,54) respecto a las no usuarias, aunque analizó conjuntamente las premenopáusicas y las postmenopáusicas con THS. Oliveira (34) en un estudio de caso y control, mostró que el uso de THS entre mujeres que tuvieron un primer diagnóstico de OA, no se asoció al uso continuo de THS (actual y pasado) con una odds ratio de 1,4.

Sin embargo, otros estudios no encuentran este efecto protector. Sahyman (25) en un estudio longitudinal de 2.416 mujeres postmenopáusicas a las que se les interrogó sobre el uso de estrógenos y el diagnóstico médico de artrosis, periódicamente, observó que el uso de estrógenos se asoció a un mayor riesgo de incidencia de OA tras ajustar para los factores de confusión (RR: 1,61 IC 1,33-1,89). Respecto a la duración del uso de THS, encontró que su uso durante 1

año o más, aumentó el riesgo de forma significativa (RR 1,37 IC 1,07-1,74). Su utilización entre 1-4 años aumentó el riesgo al 30% y a 96% si se utilizó durante más de 4 años. Este estudio tiene algunas limitaciones, como el significado de “auto-aportada artritis”, entidad cuya interpretación y valor no están claros. Además no incluye síntomas clínicos ni datos radiológicos. Estos y otros aspectos han sido ampliamente revisados (35, 36).

En resumen, hay evidencia importante, con la mayoría de los estudios de cohorte documentados con datos radiológicos, de que las usuarias de estrógenos tienen menor tasa de OA que la esperada y que el THS reduce la progresión radiográfica de la enfermedad. Son necesarios ensayos clínicos, longitudinales bien diseñados, que aborden el efecto del THS sobre la OA.

Artritis reumatoide (AR)

Es una enfermedad sistémica, crónica e inflamatoria que puede afectar a todos los órganos: pulmón, corazón, riñón, sistema cardiovascular, hígado, sistema nervioso y principalmente a las articulaciones. Generalmente afecta a múltiples articulaciones de forma simétrica. Puede afectar a los tendones, ligamentos fascia, provocando destrucción ósea. A la larga produce deformidades. Se presenta tanto en niños como en adultos, es multifactorial y en su inicio intervienen factores genéticos y ambientales. Se ha sugerido el posible efecto de las fluctuaciones de las hormonas sexuales en su patogenia, dada la distribución por edad y sexo (1). En España, la prevalencia de AR en la población >20 años es de 0,5%. Es mayor en la mujer: 0,8% (IC 95%) que en el varón: 0,2% (IC 95%). La prevalencia aumenta con la edad, y es más frecuente entre la 4ª y la 6ª década de la vida (37). (Tabla 2).

Etiopatogenia

Su patogenia es compleja, existe una predisposición genética demostrada por la agregación familiar y su asociación al HLA-DR3 y DR4. Un antígeno desconocido (¿virus?), determina la activación de linfocitos B, que proliferan y se diferencian en células secretoras de anticuerpos, entre los que destaca el “Factor Reumatoide”. Este se une a la IgG formando un inmunocomplejo que activa el complemento y se fija intraarticularmente a la membrana sinovial. Se activan también los linfocitos T, que estimulan la producción de linfoquinas e influyen en los linfocitos B (a través de los linfocitos T-supresores). Los linfocitos

Tabla 2

Principales características de la Artritis Reumatoide

ARTRITIS REUMATOIDE

- * Enfermedad sistémica que puede afectar a todos los órganos
- * Enfermedad inflamatoria crónica articular
- * Afecta a múltiples articulaciones de forma simétrica
- * Se afectan también: tendones, ligamentos, fascias, músculo y hueso
- * Produce deformidades e incapacidad funcional
- * Se presenta en niños y adultos
- * Multifactorial: son necesarios factores iniciadores y predisposición genética (agregación familiar y asociación a HLA-DR3 y DR4) para su desarrollo y confirmación
- * Prevalencia: 1-2%. Aumenta con la edad, es máxima entre la 4ª y 6ª década
- * Sexo: mujer/varón 2-3/1. En España: mujer 0.8% y varón 0.2% (Estudio EPISER 2000)
- * Patogenia sumamente compleja:
 - o activación linfocitaria
 - o Activación macrófagos
 - o Mecanismos efectores: reclutamiento leucocitario, producción de proteasas y angiogénesis

tos B también influyen en los linfocitos T. Se produce también una activación de los macrófagos que reciben al antígeno y lo llevan a los linfocitos. El complemento activado y las linfoquinas hacen que se liberen factores quimiotácticos que atraen a los leucocitos polinucleares, que atraviesan el endotelio y pasan al líquido sinovial donde fagocitan los complejos inmunes y se autolisan, liberando enzimas lisosómicas que causan lesiones irreversibles sobre la membrana sinovial (1).

Anomalías de las hormonas sexuales en pacientes con AR

Diversos estudios han sido realizados para analizar la asociación entre la hormonas sexuales y la AR. Aunque se ha encontrado que el nivel de los andrógenos es menor en mujeres postmenopáusicas con AR comparadas con el control (38), esto puede ser debido a la edad. En mujeres premenopáusicas con AR se ha encontrado niveles bajos de DHEA (39). También se ha estudiado el nivel de testosterona, no encontrando diferencias entre las pacientes con AR no tratadas con corticoides comparadas con el control, aunque las tratadas tuvieron menor nivel de testosterona y de la proteína transportadora (40).

Papel de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en la AR

La dehidroepiandrosterona es la mayor fuente de andrógenos en la mujer y tiene propiedades inmunomoduladoras (41) y los cambios en su nivel plasmático pueden afectar la actividad de la AR. Su nivel plasmático es bajo tanto en hombres como en mujeres premenopáusicas con AR (42, 43) pero esto podría haberse producido antes del inicio de la enfermedad en mujeres premenopáusicas (44). Se desconoce si el bajo nivel de DHEA es primario o secundario, relacionado con la enfermedad crónica, o debido a una anomalía en la función adrenal de las pacientes con AR. En mujeres postmenopáusicas con AR se ha encontrado una correlación negativa entre el nivel de DHEA y la duración de la enfermedad (45).

Efectos de THS sobre la incidencia de AR

Los estudios iniciales (46) sugerían que el THS podría proteger del desarrollo de AR. Sin embargo, en estudios posteriores los resultados son otros. La mayoría de los estudios de caso y control no encuentran efecto del THS sobre el riesgo de desarrollar AR (47, 48, 49). Koepsell (48), en un estudio de población de caso y control, encontró, tras ajustar para la edad, un RR de 1,04 (0,70-1,55) entre las que siempre lo han utilizado y de 0,97 (0,62-1,53) entre las usuarias actuales. Spector (50) encontró un RR de desarrollar la AR entre las usuarias de THS de 1,62 (0,56-4,74) comparado con el grupo control, y tras ajustar para los factores de confusión se aproxima a la unidad. Un estudio de caso y control (51) objetivó una disminución de cuatro veces del riesgo de desarrollar AR (OR 0,22 CI 0,07-0,69) sin relación duración-respuesta. Los estudios de cohorte demuestran la no relación del THS con el riesgo de desarrollar AR (52).

Efecto del THS sobre los síntomas de la AR

Este aspecto ha sido estudiado por varios investigadores. Hall (53) en un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, controlado con placebo, estudió la acción del THS sobre la actividad de la AR en mujeres postmenopáusicas; 99 pacientes tratadas con estradiol transdérmico y 77 con placebo durante 6 meses. Globalmente, no hubo diferencias entre los dos grupos en la actividad de la enfermedad, pero cuando analizó las cumplidoras (mediante determinación de E2) encontró una mejoría significativa en el índice articular y puntuación del dolor comparadas con el

grupo placebo. Este estudio sugiere un efecto potencialmente beneficioso del buen cumplimiento a altas dosis de THS sobre la actividad de la AR. Otros autores han encontrado resultados similares o ningún o leve efecto del THS sobre la actividad de la AR (54, 55, 56). Van den Brink (54) en un estudio randomizado, doble ciego de 33 mujeres postmenopáusicas con AR, valoró el efecto de 2 mg de Valerianato de estradiol, o placebo. Tras 52 semanas, el índice articular, puntuación del dolor y VSG no difirieron entre ambos grupos. Capell (57), en un estudio controlado con placebo de 44 mujeres con AR, valoró mediante el índice articular de Ritchie el dolor y la rigidez así como la actividad de la enfermedad medida por reactantes de fase aguda, basal, a los 3, 6 y 12 meses, no encontrando diferencias significativas en los parámetros analíticos, pero sí en bienestar y en el índice articular, que fue mejor, con significación estadística en el grupo que llevaba estrógenos respecto al placebo.

Por otra parte, uno de los mayores problemas en estas pacientes es la osteoporosis. Se ha demostrado una disminución de la formación ósea debido a la actividad de la AR y aumento de la resorción ósea por la acción de los corticoides (58). La pérdida de masa ósea es más evidente en el esqueleto apendicular (59). El efecto del THS sobre la densidad mineral ósea en la AR ha sido comparada con suplemento de Ca (400 mg/día), durante 2 años (Tabla 3). En el grupo de THS se obtuvo un incremento de +2.2 % en columna lumbar y -0.4 en cuello de fémur, mientras que en el grupo de Ca se obtuvo -1.2 y -0.6% respectivamente. De las que llevaban THS, 21 tomaban a su vez corticosteroides y la densidad mineral aumentó en columna lumbar 3,8% y 1,6% en fémur (60). MacDonald (55) en un estudio controlado con placebo, doble ciego, acerca de la acción del THS sobre la masa ósea en pacientes postmenopáusicas con AR, obtuvo un incremento significativo de la densidad mineral ósea en columna lumbar (+0,94%) a las 48 semanas de tratamiento y no encontró cambio en el grupo placebo. No observó cambios en los otros puntos explorados. Estos aspectos han sido ampliamente revisados (35, 36, 61, 62).

En resumen, las evidencias disponibles sugieren que el THS en la postmenopausia no afecta el riesgo de desarrollar AR. No se han encontrado evidencias consistentes del efecto del THS sobre la actividad de la AR medida por parámetros clínicos o del laboratorio. Sin embargo, su uso en la prevención o tratamiento de la AR (63) está justificado por el efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea, y la mejoría del bienestar.

Tabla 3

Efecto del THS sobre la densidad mineral en la Artritis Reumatoide, comparada con suplemento de Calcio, durante 2 años

Localización	Tratamiento		
	THS	Ca	THS + corticoides (n=21)
Columna Lumbar	+2.2%	-1.2%	+3.8%
Cuello de Fémur	-0.4%	-0.6%	+1.6%

Fibromialgia

Definida en 1992 como un estado doloroso no articular que afecta predominantemente a los músculos; sus características principales son dolor generalizado y una exagerada sensibilidad en múltiples puntos predefinidos. Se asocia con fatiga persistente, sueño no reparador, rigidez generalizada y otros síntomas corporales (64). Se da con mayor frecuencia en mujeres de talla pequeña que en las de talla grande, lo que apoya la teoría de su relación con la GH.

En la población española, los resultados del estudio EPISER 2000 muestra que la prevalencia global de la fibromialgia en España (65), es del 2,37%, siendo por sexos, el 4,2% entre mujeres y entre varones el 0,2%. Presentando un pico de prevalencia entre los 40 y 49 años. El nivel de estudios fue significativamente menor en la población con fibromialgia y mostraron un grave deterioro de su calidad de vida medida por el cuestionario de salud SF-36.

Las características clínicas son: el dolor (100%), principal motivo de consulta, suele ser generalizado, en la columna vertebral y en los miembros, es más frecuente de tipo axial, variable en intensidad de un día a otro. Es difuso, lo sitúa en tejidos profundos, también lo acusa cuando le cogen del brazo o a la presión sobre las partes superficiales del cuerpo. Sensación de tumefacción en las extremidades no objetivables. Las cefaleas son habituales. La rigidez, suele ser mayor por la mañana, al despertar, aunque persiste todo el día. La fatiga es habitual, sin encontrar explicación coherente. Los trastornos del sueño adquieren cada vez mayor importancia. Es un sueño no reparador, con intensificación el dolor, rigidez y fatiga al despertar. Asocian trastornos psíquicos y de personalidad. Contrastando con esta amplia variedad de síntomas, la exploración clínica es normal. El signo más característico es la presencia de múltiples puntos de dolor con aumento de la sensibilidad a la palpación digital (1).

Algunos autores han encontrado una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (66) que puede tener un papel indirecto por su conexión con el eje de la hormona del crecimiento-somatomedina C (GH-IGF-1). Se ha demostrado un déficit de GH por la disminución de la secreción durante los estadios III y IV del sueño (67). Tras el tratamiento con GH los pacientes con fibromialgia han mejorado considerablemente (68).

Relación de los estrógenos con la fibromialgia

Neeck (69) postula que la hiperactividad de las neuronas CRH debida al estrés y al dolor crónico, causa alteración de diversos ejes hormonales, entre ellos, del eje gonadal pues la actividad elevada de estas neuronas CRH tiene la capacidad de inhibir la liberación de LH-RH hipotalámica y quizás una acción remota sobre el ovario inhibiendo la FSH que a su vez estimula la producción de estrógenos. La misma hipótesis es apoyada por Riedl (70). Mediante la administración de un cóctel de hormonas de liberación hipotalámica y estudiando el patrón de secreción hipofisaria y de las glándulas periféricas con el estímulo con LH-RH se observó una marcada respuesta de LH.

Korszuma (71), estudió las posibles anomalías del eje H-H-G en pacientes premenopáusicas con fibromialgia (FM) y con síndrome de fatiga crónica (SFC), comparadas con mujeres sanas, determinando niveles en fase folicular de FSH, LH, E2, Progesterona y la pulsatilidad de la LH. No encontró secreción anormal de gonadotropinas ni de esteroides ováricos en pacientes con FM ni SFC.

En una revisión de 100 pacientes con FM de todas las edades, la media de edad de diagnóstico de la FM fue de 46 años. En las 65 pacientes cuya menopausia sucedió antes del diagnóstico de FM, la edad media de menopausia fue de 42 años y la mayoría tenían menopausia quirúrgica y terapia hormonal insuficiente (72). Ello apoya la teoría de que el déficit de estrógenos es un factor promotor en la mayoría de pacientes con FM, con un efecto sobre el sueño, estado de ánimo y ansiedad. Por ello la terapia con estrógenos debe ser una medida terapéutica a tener en cuenta.

THS y Fibromialgia.

No existen trabajos publicados sobre THS en mujeres menopáusicas con esta patología.

En resumen, son necesarios ensayos clínicos longitudinales, bien diseñados para obtener información acerca del efecto del tratamiento hormonal sustitutivo

en pacientes con esta patología, debiendo mientras tanto, ser considerado como un instrumento terapéutico que puede ser eficaz, dentro de la valoración global de estas pacientes (Tabla 4).

Tabla 4

Resumen de las indicaciones del THS en diversas enfermedades reumáticas

Conclusiones

- Las mujeres con enfermedades reumáticas pueden ser beneficiarias del THS
- Valoración individual: sintomatología, factores de riesgo, otros tratamientos
- Se debe prestar especial atención a las que llevan tratamiento con corticoides
- El efecto beneficioso sobre la masa ósea, el bienestar, y la no progresión radiológica de la enfermedad, justifican su uso
- Siempre valoración de RIESGOS/BENEFICIOS
- No existen datos sobre la Fibromialgia y el THS

BIBLIOGRAFÍA

1. **Andreu Sánchez JI, Barceló García P, Figueroa Pedrosa M, Herrero-Beamunt Cuenca G, Martín Mola E, Olivé Marqués A, Tornero Molina J.:** Manual de Enfermedades Reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología; 1ª Edición; Madrid; Ed Grupo Prodesfarma; 1996.
2. **Kelsey JL, Hochberg MC.:** Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders. Annual Review of Public Health 1988; 9:379-401.
3. **Lawrence JS, Brenner JM, Bier F.:** Prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. Ann Rheum Dis 1966; 25:1-24.
4. **Nevit MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, Cummings SR.:** Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. Arthritis Rheum 1995; 38: 907-16.
5. **Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT.:** Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women: the Framingham Study. Arthritis Rheum 1993; 36: 1671-80.
6. **Lindsay R, Aitken JM, Andersen JB, Hart DM, MacDonald EB, Clark AC.:** Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. Lancet 1978; 1: 1038-41.

7. **Orwoll ES, Bauer DC, Vogt Tm, Fox KM.:** Axial bone mass in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group *Ann Intern Med* 1996; 124: 187-96.
8. **Dennison EM, Arden NK, Kellingray S et al.:** Hormone replacement therapy, other reproductive variables and symptomatic hip osteoarthritis in elderly white women: A case-control study. *B J of Rheumatology* 1998; 37 (11): 1198-1202.
9. **Kellgren J, Moore R.:** Generalised osteoarthritis and Heberdens nodes. *Br Med J* 1952; 1:181-7.
10. **Rosner JA, Goldberg VM, Getzy L, Moskowitz RW.:** Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22 (1):58.1
11. **Turner AS, Athanasiou KA, Zhu CF, Alvis MR, Bryant HU.:** Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep. *Osteoarthritis Cart* 1997; 5(1):63-9.
12. **Silberberg M, Silberberg R.:** Modifying action of estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages. *Endocrinology* 1963; 72:449-51.
13. **Rosner IA, Goldberg VM, Moskowitz RW.:** Estrogen and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; 213: 77-83.
14. **Channdere CL, Desa FM.:** The effects of estrogens on cartilage degradation using in vivo and in vitro models. *Agents actio* 144 (2): 499-505. *ns* 1991; 34 (2): 282-4.
15. **Rosner JA, Goldberg VM, Moskowitz RW.:** Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; (213): 77-83.
16. **Tsai CL, Liu TK.:** Inhibition of estradiol-induced early osteoarthritis changes by tamoxifen. *Life Sci* 1992; 50:1943-51.
17. **Guerne PA, Carson D, Lotz M.:** IL-6 production by human articular chondrocytes. Modulation of its synthesis by cytokines , growth factors, and hormones in vitro. *J Immunol* 1990; 144: 494-505.
18. **Fernihough JK, Richmond RS, Carlson CS, Cheeres T, Holly JMP, Loesewr RF.:** Estrogen replacement therapy modulation of the insulin-like growth factor system in monkey knee joints. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (10): 2103-11.
19. **Meulenbelt I, Bijkerk C, Miedema HS, et al.:** A genetic association study of the IGF-I gene and radiological osteoarthritis in a population-based cohort study (The Rotterdam study). *Ann Rheumatol* 1998; 37 (11): 198-202.
20. **Sammanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M.:** Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993; 32 (5): 366-70.
21. **Dennison EM, Arden NK, Kellingray S, Croft P, Coggon D, Cooper C.:** Hormone replacement therapy, other reproductive variables and symptomatic hip osteoarthritis in elderly white women: a case-control study. *Br J Rheumatol* 1993; 37 (11): 1198-202.
22. **Spector TD, Perry LA, Jubb RW.:** Endogenous sex steroid levels in women with generalized osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1991; 10: 316-9.
23. **Caulry J, Kwoh C, Egeland G, Nevitt MC, Cooperstein L, Robay J, Towers A, Gutai JP.:** Serum sex hormones and severity of osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 1993; 20: 1170-5.
24. **Sowers M, Hochberg M, Crabbe JP, Muhich A, Crutchfield M, Updike S.:** Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 28-47.
25. **Sayhoun NR, Brett KM, Hochberg MC, Pamuk ER.:** Estrogen replacement therapy and incidence of self-reported physician-diagnosed arthritis. *Prev Med* 1999; 28: 458-64.
26. **Nevitt M, Cummings S, Lane N, Hochzung MC, Scott JC, Pressman AR, Gerant H, Cauley JA.:** Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2073-80.
27. **Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB.:** Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study *Arthritis Rheum* 1990; 33: 525-32.
28. **Wolfe F, Altman R, Hochberg M, Lane M, Luggan M, Sharp J.:** Post menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in OA and RA. *Arthritis Rheum* 1994; 37: S321.
29. **Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E.:** Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:151-5.
30. **Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV.:** Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?. The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 432-4.
31. **Vingard E, Alfredsson L, Malchau H.:** Lifestyle factors and hip arthrosis. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 216-20
32. **Zhang Y, McAlindon T, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PWF, Felson DT.:** Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: The Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (10): 1867-73.
33. **Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.:** Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford study. *B Arthritis Rheum* 1999; 42 (1): 17-24.
34. **Oliveira SA, Felson DT, Klein RA, Raed JL,**

- Walker AM.:** Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis. *Epidemiology* 1999; 7 (4): 415-19.
35. **Editorial. Estrogen and Osteoarthritis:** How Do We Explain Conflicting Study Results? *Preventive Medicine* 1999; 28: 445-448.
36. **Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD.:** Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*, 2000; 35: 183-199.
37. **Villaverde V, Hernandez García C, Carmona L.:** Artritis reumatoide. Estudio EPISER 2000. Madrid 2001. Ed Sociedad Española de Reumatología y MSD, 53-60.
38. **Amalich F, Bebito-Urbina S, González Gancedo P, de Miquel E, Gijon Banos J.:** Increase in plasma androgens in menopausal women with rheumatoid polyarthritis. *Rev Rhum Mal Osteo-Articulaires* 1999; 57 (7-88): 509-12.
39. **Masi AT.:** Incidence of rheumatoid arthritis: do the observed age-sex interaction patterns support a role of androgen-anabolic steroid deficiency in its pathogenesis? *Br J Rheumatol* 1994; 33: 697-701.
40. **Navarro MA, Nolla JM, Machaca MI et al.:** Salivary testosterone in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (16): 1059-62
41. **Cutolo M, Foppiani L, Prete C. Et al.:** Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated with glucorticoids. *J Rheumatol* 1999; 26(2):573-7.
42. **Masi AT, Da Silva JA, Cutolo M.:** Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and adrenal androgen (AA) functions in rheumatoid arthritis. *Bailliers Clin Rheumatol* 1996; 10(2):295-352.
43. **Hall GM, Perry LA, Spector TD.:** Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum Dis* 1993; 52 (3):211-14.
44. **Masi AT, Chatterton RT, Comstock GW, Malamet RL.:** Decreased serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) levels before onset of FA in younger premenopausal women: a controlled prospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Suppl) S315.
45. **Deighton CM, Watson MJ, Walker DJ.:** Sex hormones in postmenopausal HLA-identical rheumatoid arthritis discordant sibling pairs. *J Rheumatol* 1992; 5219 (11): 1663-7
46. **Bird HA.:** The epidemiology of rheumatic diseases in relation to hormonal factors. In: JS Scott, HA Birds eds. *Pregnancy autoimmunity, and connective tissue diseases*. New York: Oxford University Press, 1990: 69: 821-22.
47. **Linus A, Worthington JE, O'Fallon WM, Kurland LT.:** Case control study of rheumatoid arthritis and prior use of oral contraceptives *Lancet* 1983; 1: 299-300.
48. **Catrette S, Marcoux S, Gingra S.:** Postmenopausal hormones and the incidence of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16 (7): 947-53.
49. **Koepsell TD, Dugowson CE, Nelson JL, Voight LF, Daling JR.:** Noncontraceptive hormones and the risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1248-55.
50. **Spector TD, Breman P, Harris P, Studd LW, Silma J.:** Does estrogen replacement therapy protect against rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1991; 18: 1473-6.
51. **Vandenbroucke JP, Witterman JCM, Valkenburg HA et al.:** Noncontraceptive hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *J An Med Assoc* 1986; 255 (10): 1299-303.
52. **Hernández-avila M, Liang MH, Willett WC et al.:** Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid* 1990; 33 (7): 947-53.
53. **Hall GM, Daniels M, Huskinson EC, Spector TD.:** A randomized controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 112-6.
54. **van den Brink HR, van Evendingen 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: 862-865.
55. **MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH.:** Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 54-7.
56. **Biljsma JW, Huber-Bruning O, Thijssen JHH.:** Effect of estrogen treatment on clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 777-9
57. **Capell HA, MacDonald AG, Murphy EA et al.:** Effects of hormone replacement therapy (HRT) in rheumatoid arthritis (RA): a placebo-controlled study. In 57 Annual Meeting Am Coll Rheumatology, San Antonio, USA, 1993, Abstract 228.
58. **Hall GM, Spector TD, Delmas PD.:** Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroid treatment and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 902-6.
59. **Hansen M, Floresce A, Stoltenberg M, Podenphant J, Pedersen-Zhinden B, Horslev-Pedersen K et al.:** Bone loss in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 367-76.
60. **Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD.:** Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without corticosteroid. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-505.

61. **Coope J.:** Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms *Maturitas* 1996; 23: 159-168.
62. **Julkunen H.:** Hormone replacement therapy in women with rheumatic disease. 2000, *Scand J Rheumatol*; 29: 146-53.
63. **Bijsma JW, van der Brink HP.:** Estrogen and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 231-4.
64. **Consensus Document on Fibromyalgia.:** The Copenhagen Declaration (1993). *Journal of Musculoskeletal Pain*. Vol I. Nueva York: The Haworth Press Inc., 1993.
65. **Valverde M, Juan A, Ribas B, Benito Urbina JC, Carmona I.:** Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER 2000. Madrid 2001; Ed Sociedad Española de Reumatología y MSD, p. 77-91.
66. **Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Micheoson D, Kiling MA et al.:** Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1583-92.
67. **Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, González M, Silva H, García-Pesquera F et al.:** The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-Insulin-like growth hormone I Axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 3378-81.
68. **Benner RM, Clark SR, Walczyk J.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 27-31.
69. **Neeck G, Crofford LJ.:** Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26 (4): 989-1002.
70. **Riedel W, Layka H, Neeck G.:** Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57: 81-87.
71. **Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA, Brown MB, Crofford LJ.:** Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000 Jun; 27 (6): 1526-1530.
72. **Waxman J, Zatzkis SM.:** Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med* 1986; 80 (4): 165-167.