

Menopausia

## **Papel del ginecólogo en la prevención y tratamiento de la artrosis**

### *The role of the gynecologist in the prevention and treatment of the arthrosis*

Juliá MD\*, Juliá C\*\*, Ortega L\*, González JL\*, Romeu A\*.

\* Servicio de Ginecología-Reproducción Humana. Unidad de menopausia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

\*\* Servicio de Rehabilitación. Hospital La Malvarrosa. Valencia. España

#### **Resumen**

*La aparición de la artrosis coincidente con la menopausia, junto a otros factores de riesgo, hacen pensar en el papel de los cambios hormonales como detonante de esta patología. El elevado número de consultas por artralgiás que recibe el ginecólogo, le sitúan en una posición única para la prevención y tratamiento de esta patología. Se realiza una profunda revisión del papel de las hormonas en modelo animal y en humanos, de los datos disponibles sobre el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre esta patología, y de cual es el papel del ginecólogo en la prevención y tratamiento de la artrosis, con la promoción de hábitos de vida saludable, corrección del sobrepeso, ejercicio, y otros factores de riesgo, así como de la posible indicación del tratamiento hormonal sustitutivo.*

**Palabras clave:** Artrosis. Osteoartritis. Prevención. Hábitos de vida saludable. Tratamiento hormonal sustitutivo

#### **Summary**

*The onset of arthrosis in addition to other risk factors at the time of menopause could suggest a relationship between hormonal changes and this disease. The high number of gynecological consults because of articular pain, offer to the gynecologist an important chance for its prevention and treatment. In this paper, the role of hormones in animal and human model, as well as available data about hormonal replacement treatment is exhaustively reviewed. This paper emphasizes the role of the gynecologist in the promotion of healthy life habits, and exercise, the importance of correcting overweight and other risk factors. The indication of hormonal replacement therapy is discussed*

**Key Words:** Arthrosis. Osteoarthritis. Prevention. Healthy life habits. Hormonal replacement therapy

---

**Correspondencia:** Dra. M<sup>a</sup> 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

Una serie de hechos avalan la implicación del ginecólogo en la patología osteoarticular de la mujer.

1. Un elevado número de mujeres en el periodo de climaterio-postmenopausia, consulta al ginecólogo por algias osteoarticulares.

2. Es un síntoma frecuente, oscilando su incidencia entre un 25% (1) y un 7,1% (2) en dependencia de la población estudiada, y es recogido sistemáticamente en los protocolos de atención al climaterio.

3. Su aparición coincide en el tiempo, con la menopausia y asociada además a otros factores.

4. La mujer consulta habitualmente al ginecólogo, quien le ha hecho un estrecho control y seguimiento desde el inicio y a lo largo de su vida reproductiva.

Todo ello justifica el papel del ginecólogo en la detección de la patología articular, así como en la instauración de medida preventivas y terapéuticas adecuadas (Tabla 1).

La artrosis es una de las patologías reumáticas más prevalentes y que producen mayores índices de discapacidad y afectación de la calidad de vida en todo el mundo (3, 4) (Figura 1). En España, el estudio EPISER 2000 (5), reveló unas cifras de prevalencia estimada de artrosis sintomática de rodillas en la población adulta de 10,2% (IC 95%: 8,5-11,9), siendo del 14% en mujeres, frente al 5,7% en varones. Junto al sexo femenino (3,4), los otros factores determinantes son la edad y la obesidad (3, 4), factores que se dan en las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas, objeto de nuestra atención. Respecto a la artrosis sintomática de manos, en este mismo estudio (5), se encontró una prevalencia del 6,2% (IC95%: 5,9-6,5), siendo del 9,5% en mujeres frente al 2,3% en varones.

Además del sexo femenino, la edad es otro factor de peso en el desarrollo de la artrosis sintomática de manos en España. La artrosis de cadera es también muy prevalente, siendo más frecuente en las mujeres (5,7% frente al 3,7% en los varones)

Entre los múltiples factores que pueden considerarse posibles causas de artrosis, interesa destacar algunos, como la agregación familiar, ya conocida desde los años 40 (6), demostrándose que hay un riesgo dos a tres veces superior de tener artrosis interfalángica entre las hermanas y madres de mujeres que tienen esa afección. En estudios recientes se ha comprobado la agregación familiar en la artrosis generalizada (7, 8). Igualmente la aparición alrededor de la menopausia y la asociación con la obesidad sugieren la influencia de alteraciones de las hormonas sexuales en el desarrollo de la poliartrosis nodal. Se ha asociado la

**Tabla 1**

*Implicación del ginecólogo en el manejo de la artrosis*

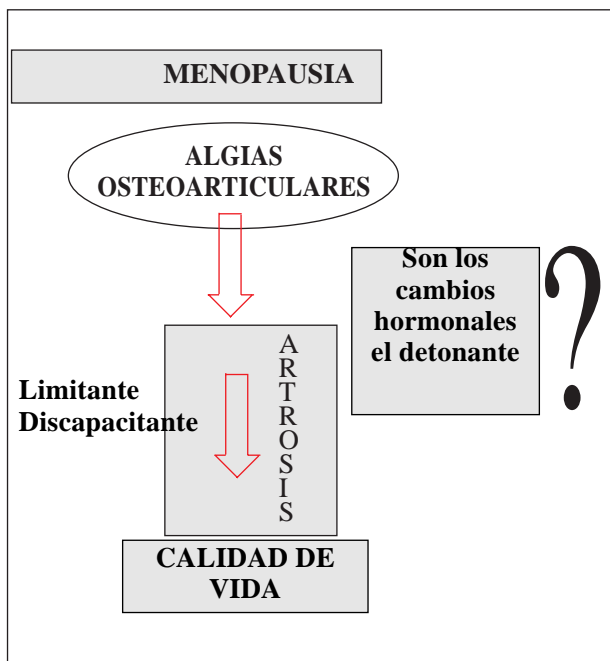
- ✓ Un elevado número de mujeres en el periodo climaterio-postmenopausia consulta al ginecólogo por algias osteoarticulares.
- ✓ Es un síntoma frecuente, que se recoge sistemáticamente en los protocolos de atención al climaterio.
- ✓ Su aparición coincide en el tiempo con la menopausia
- ✓ La mujer consulta a su ginecólogo, quien le ha hecho un seguimiento desde el inicio y a lo largo de su vida reproductiva.

artrosis con la hipertensión (9), la hiperuricemia (10) y la concentración de colesterol sérico en mujeres (11). Otros factores a tener en cuenta son el conocimiento de la existencia de receptores de estrógenos en el cartílago articular de animales (12) y en células sinoviales humanas (13), así como la certeza de que el estradiol inhibe la síntesis de proteoglicanos en el cartílago de ratones, experimentalmente (14).

### Artrosis

La artrosis, también llamada osteoartrosis, osteoartritis, 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. En su patogenia intervienen proteinasas como la metaloproteinasa de la matriz (MMP) y las proteinasas serínicas, y diversas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Con mayor frecuencia afecta a columna lumbar, caderas, manos, rodillas y pies (3). Clínicamente se manifiesta con dolor y rigidez y afecta principalmente a gente mayor.

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 (4,15). En ésta, con mayor frecuencia afecta a manos y rodillas. Los cambios radiológicos de la artrosis, junto a la clínica,



**Figura 1**

*Relación entre artrosis y menopausia*

son fundamentales para su diagnóstico; estos cambios radiográficos se asocian a una mayor densidad mineral ósea (16, 17). Por otra parte, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es utilizado ampliamente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica (18, 19). El riesgo de padecer una artrosis es mayor en las mujeres a las que se ha practicado una ooforectomía (20).

Cada vez cobra mayor importancia el factor genético. Observaciones clínicas han descrito una “osteoartritis menopáusica” que se caracteriza clínicamente como artrosis sintomática en las manos, que padecen algunas mujeres tras la menopausia. Kellgren y Moore (21) en 1952, describieron una forma de “osteoartritis menopáusica” en un grupo de mujeres con nódulos de Heberden caracterizado por un rápido inicio de síntomas y afectación de múltiples articulaciones (manos, columna, y rodillas). Otros estudios realizados en familias (4) así como en gemelos y del polimorfismo del gen del receptor estrogénico (22) aportan datos sobre la influencia del factor genético en la artrosis. Estos y otros aspectos han sido publicados recientemente (23).

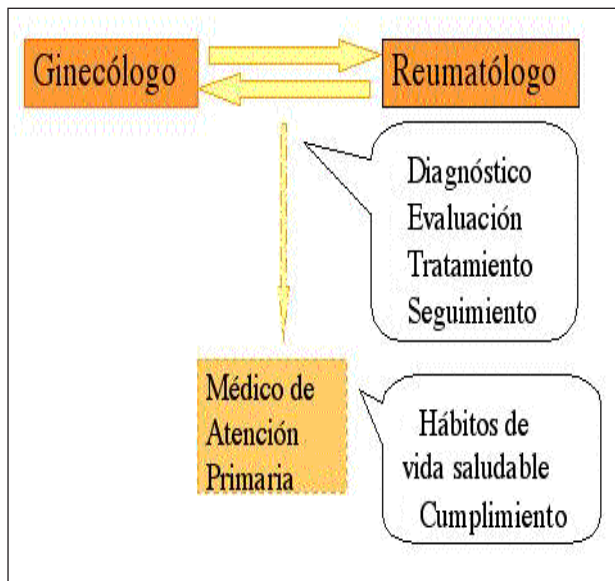
El detonante para la aparición de la artrosis en la mujer de edad madura se desconoce, pero se ha sugerido que puede estar relacionado con los cambios hormonales que acontecen en la menopausia. Todo ello,

apunta hacia el posible papel del déficit de los estrógenos en el incremento del riesgo de artrosis.

### Prevención de la artrosis

Dado el desarrollo que ha tenido lugar en España en los últimos años, de las Unidades de Menopausia, el ginecólogo está en situación de participar en la detección y la orientación en las medidas generales de la patología artrósica en la mujer, ya que es sabido que en la mujer menopáusica se presentan con gran frecuencia las artromialgias como síntoma del cambio hormonal. El objetivo de un programa de intervención en las mujeres de esta edad, deberá abarcar tanto la prevención de riesgos y problemas de salud específicos como la promoción de la salud y la mejora de la calidad de vida (24). Existen cuestionarios (25, 26) que ayudan a recoger la información necesaria. Estos programas, en nuestro país se han desarrollado en varias Comunidades. Así, en la Comunidad Valenciana coordinado por la Dirección General de Salud Pública (26, 27, 28). Y dentro de los programas de atención al climaterio, es de destacar la importancia que se da a la educación en los hábitos de vida saludable, la inclusión en programas de ejercicio controlado, el evitar el sobrepeso, los controles de los niveles séricos del colesterol, factores que tienen importancia en el desarrollo de la artrosis sintomática. Por tanto, del conocimiento por parte del ginecólogo de la artrosis, se deriva la importancia de su papel tanto en las medidas de prevención como de tratamiento de la artrosis en la mujer, si bien es necesaria la comunicación con el médico de Atención Primaria y con el Reumatólogo para que se establezca las consultas oportunas para la confirmación diagnóstica y el establecimiento de las líneas de tratamiento adecuado para cada paciente (Figura 2).

Entre las medidas de prevención, los cambios en el estilo de vida están ganando cada vez más reconocimiento y aceptación en el manejo de la artrosis. Hay evidencias que muestran el papel del ejercicio (mejorando la propiocepción) así como la importancia de la corrección del sobrepeso, pero no las hay sobre otros factores como los traumatismos, y lesiones (29). En cuanto al sobrepeso, se asume que en la artrosis de las extremidades inferiores, especialmente de la rodilla, la recomendación de perder peso en los obesos es básica. Así, Felson (30) en el estudio Framingham encontró que la reducción de peso en las personas sanas disminuye significativamente el riesgo de artrosis de rodilla. Así, una reducción de 2 puntos de Índice de Masa Corporal (BMI) durante los 10 años previos a la exploración o estudio, disminuyó el



**Figura 2**

*Interrelación en el manejo de la paciente con artrosis*

riesgo en un 50% (OR, 0.46; 95% IC, 0.24-0.86;  $p=0.02$ ) Esta disminución del riesgo también la observó entre las mujeres con riesgo elevado de artrosis (BMI basal >25) en las que una disminución de 2 unidades del BMI supuso una OR de 0.41;  $p=0.02$ . Sin embargo, La recomendación de que se reduzca la ingesta de calorías o de que se siga un régimen dietético determinado, pocas veces sirven para lograr una reducción de peso satisfactoria y duradera (31). Respecto al ejercicio, hay evidencias de que los programas de ejercicios físicos de baja intensidad mejoran la fuerza muscular, la capacidad funcional y el grado de actividad física, disminuyen el dolor, aumentan la distancia que se puede recorrer y la capacidad aeróbica y disminuyen significativamente la utilización de fármacos en la artrosis de rodilla y cadera. (32, 33, 34) Así, se ha demostrado que andar durante 30-90 minutos al día puede mejorar el estatus funcional y disminuir el dolor sin exacerbar los síntomas de la artrosis en pacientes con artrosis de rodilla (32) En muchas guidelines se da prioridad a ejercicio y a la pérdida de peso sobre el tratamiento farmacológico. Su efectividad es evidente, siendo necesaria la adherencia y mantenimiento de estos cambios en el estilo de vida (35).

### Tratamiento de la artrosis

El enfoque farmacológico va a depender de los datos existentes sobre el papel de los estrógenos en esta patología.

### Factores hormonales y modelo animal

Los resultados de los estudios en animales, son contradictorios. En algunos modelos animales de artrosis tratados con estrógenos, se muestra una reducción de los cambios artrósicos (36). En ovejas ooforectomizadas, se observó cambios en las propiedades mecánicas del cartílago de la rodilla (37). 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 artrosis (38, 39) sugiere que en animales ovariectomizados tratados con estrógenos aumenta la tasa de artrosis.

En otros modelos animales, la administración parenteral e intraarticular de estrógenos, a dosis suprafisiológicas muestran un empeoramiento de la artrosis (40). Este efecto es contrarrestado con la administración de Tamoxifeno (41, 42).

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 (43). 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 monas ovariectomizadas aumentó el nivel sinovial de IGF-1, IGF-2 y de la Proteína transportadora IGF 1 y 3 (44). 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.

Ham (45) estudia el efecto del tratamiento sustitutivo con estrógenos a largo plazo, sobre la severidad de la artrosis en monas cynomolgus con menopausia quirúrgica (ovariectomizadas). Tras practicarles la ovariectomía bilateral las randomizó entres grupos. Grupo 1, a las que administró THS (estrógenos conjugados equinos), grupo 2 a las que administró fitoestrógenos de soja y grupo 3 que fue el grupo control, durante tres años. Tras la necropsia se clasificaron las lesiones histológicas de la artrosis, y se midieron el área y grosor del cartílago y hueso subcondral. Sus resultados mostraron que las lesiones del cartílago de la artrosis fueron significativamente menores en el grupo que recibió THS que en el grupo control y este efecto se mantuvo tras ajustar para edad y peso. El

número de osteofitos fue significativamente menor en el grupo que recibió THS. Concluyen que el tratamiento sustitutivo con estrógenos a largo plazo, disminuye significativamente la severidad de la artrosis en esta especie animal.

Claassen (46) estudió el efecto de los estrógenos y de una dieta pobre en calcio sobre la matriz extracelular del cartílago en cerdos enanos. Bajo una situación de déficit de estrógenos, la matriz extracelular del cartílago articular desarrolla unos cambios semejantes a los observados en el envejecimiento fisiológico del cartílago donde el keratin-sulfato está aumentado.

Estudios genéticos han demostrado la asociación del locus IGF-1 asociado a la presencia de artrosis radiográfica (47). Es posible que cambios en el nivel de estrógenos puedan desencadenar la artrosis a través de su efecto sobre IGF-1.

### **Nivel de esteroides endógenos y artrosis.**

Los estudios en humanos no muestran una clara relación entre el nivel de estrógenos endógenos con la prevalencia de la artrosis. 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 artrosis (48, 49). Spector y Cauley (49, 50) tampoco encontraron relación, aunque se observó un bajo nivel de SHBG en la mujer de mediana edad con artrosis generalizada, implicando el alto nivel de hormonas sexuales libres circulantes (50), pero no se encontró asociación entre el nivel hormonal circulante y la gravedad de la artrosis medida por radiología (51). Otro estudio realizado en mujeres premenopáusicas, sugiere que el nivel hormonal debe ser mayor en mujeres con artrosis, aunque esto se observó en las que tenían artrosis en la mano, pero no en rodilla (52). El estudio de Stove (53) es un estudio transversal para determinar la asociación entre Histerectomía y patrones de artrosis. Incluye a 504 mujeres con artrosis (documentado radiológicamente). El 24,9% de ellas, tenían practicada histerectomía. La artrosis bilateral se demostró en el 86% y artrosis generalizada en el 33,3% de ellas. La Histerectomía no se asoció a artrosis bilateral, (OR ajustada:0,9; 95% CI: 0,5-1,8) pero sí a una baja prevalencia de artrosis generalizada (OR ajustada: 0,6; CI: 0,3-0,99), por lo que concluyen que sus resultados en contraposición con estudios previos, muestran que la histerectomía debe ser un marcador de reducción de riesgo de la artrosis generalizada.

A bilarteral (OR: 0.9 pero sí con una baja prevalen-

cia de OA generalizada (OR:0.6 es decir, la histerectomía es un marcador de disminución de riesgo de la OA

### **Papel del THS**

El papel del THS en el inicio de la artrosis 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 artrosis aumentando la rigidez ósea lo que aumenta el estrés 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 (54). Una hipótesis contraria sugiere que los estrógenos protegen contra la artrosis reduciendo el turnover óseo (18) 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 artrosis. Muchos de ellos avalan su papel protector. Nevitt (55) 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 (56) 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 (57-60). Zhang (61), en el estudio Framingham con serie radiográfica mostró que las mujeres que llevaban THS al principio del estudio, presentaron menor tasa de incidencia de artrosis y de desarrollar una artrosis progresiva, que las mujeres que no lo llevaban.

Entre los estudios que aportan datos radiológicos de artrosis en rodilla, (61-63), dos son estudios de cohorte y sugieren el papel protector del THS sobre el riesgo de desarrollar artrosis de rodilla. Uno es retrospectivo de caso y control, y sugiere un aumento del riesgo de incidencia de artrosis sintomática en cualquier lugar. El estudio de Sowers (52), mostró una alta tasa de artrosis de rodilla entre las usuarias de THS, pero así mismo con menor tasa de artrosis de manos (odds ratio 0,54) respecto a las no usuarias, aunque analizó conjuntamente las premenopáusicas y las posmenopáusicas con THS. Oliveira (63) en un

estudio de caso y control, mostró que el uso de THS entre mujeres que tuvieron un primer diagnóstico de artrosis, no se asoció al uso continuo de TES (actual y pasado) con una odds ratio de 1,4.

Sin embargo, otros estudios no encuentran este efecto protector. Sahyoun (54) en un estudio longitudinal de 2,416 mujeres posmenopáusicas 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 artrosis tras ajustar para los factores de confusión (RR: 1,61 IC 1,33-1,89). Respecto a la duración del uso de ERT, 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. Recientemente, VonMuhlen (64) estudia la prevalencia de artrosis y el uso de estrógenos en 1001 mujeres posmenopáusicas. La prevalencia fue de 34,5% entre las que utilizaron estrógenos frente al 30,9% entre las no usuarias. No hubo diferencias en la artrosis de rodilla, pero sí que la hubo con significación estadística en la artrosis de cadera y manos (4,1% entre las que utilizaron estrógenos versus 1,1% en las que nunca los utilizaron). Tras ajustar para IMC, edad, tabaco, ejercicio, y tipo de menopausia, las que utilizaron estrógenos fueron más propensas a tener artrosis de cadera (OR: 0,53 IC:1,70-14,84) y mano (OR: 1,57, IC: 1,05-2,33), concluyendo que el uso de estrógenos en la postmenopausia se asocia a mayor riesgo de padecer artrosis clínica. Estos aspectos han sido ampliamente revisados (65-67) y Reginster (68) recientemente posiciona el THS como tratamiento de primera línea contra la progresión de la artrosis, tras la publicación del estudio Women Health Initiative.

**En resumen**, el papel del ginecólogo es fundamental tanto en la prevención como en el tratamiento de la artrosis. Los programas de atención al climaterio, con los hábitos de vida saludables, haciendo hincapié en su mantenimiento, así como la valoración individual de la paciente, de su sintomatología y factores de riesgo, constituyen una plataforma sólida para las medidas de prevención y tratamiento de la artrosis (Tabla 2). Las mujeres afectas de artrosis pueden ser beneficiarias del THS. Actualmente, hay evidencias, con la mayoría de los estudios de cohorte documentados con datos radiológicos, de que las usuarias de estrógenos tienen menor tasa de artrosis

que la esperada y que el THS reduce la progresión radiográfica de la enfermedad.

Sería deseable realizar estudios que valoren el papel de los diversos factores tanto sistémicos como locales que contribuyen al desarrollo de la artrosis. Dado que algunos de estos factores son modificables, una vez conocido su papel, se puede aplicar en el desarrollo de programas y medidas preventivas sobre los tres puntos principales: la incidencia, la progresión de la enfermedad ya establecida y la discapacidad. Además, son necesarios datos de ensayos clínicos longitudinales, bien diseñados, aleatorizados y controlados, que aborden el efecto del THS sobre la incidencia y progresión de la artrosis, para poder hacer una recomendación respecto al empleo del tratamiento hormonal sustitutivo para la prevención y tratamiento de la artrosis.

Por otra parte, no hay que olvidar que quien debe realizar el diagnóstico cierto de artrosis es el reumatólogo, estableciendo la pauta terapéutica más adecuada a cada paciente, de forma individualizada, con el amplio abanico de medios del que dispone.

El ginecólogo debe participar en la detección, medidas de prevención y tratamiento de la artrosis, en tanto que, además del manejo del tratamiento hormonal, es quien tiene mayor contacto con la mujer y probablemente su capacidad de comunicación y de educación en hábitos de vida saludable, sea mayor que la de otros especialistas en este campo.

**Tabla 2**

*Papel del ginecólogo en la prevención y tratamiento de la artrosis.*

- ◆ Estrecho contacto y seguimiento por el ginecólogo
- ◆ Participar en programas de detección y prevención
- ◆ Hábitos de vida saludables
- ◆ Corrección de factores de riesgo
- ◆ Buena comunicación con Atención Primaria
- ◆ Establecer canales para la valoración por el Reumatólogo y establecimiento de las líneas de tratamiento
- ◆ Las mujeres con artrosis pueden ser beneficiarias del THS
- ◆ Valoración individual: sintomatología, factores de riesgo, otros tratamientos
- ◆ El efecto beneficioso sobre la masa ósea, el bienestar y la no progresión radiológica de la enfermedad, justifican su uso
- ◆ Siempre se debe realizar la valoración de RIESGOS/BENEFICIOS

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Holzer G.:** Insuficiencia de hormonas sexuales ováricas y alteraciones articulares. En: Pérez-López F, ed. *Climaterio y envejecimiento. Medicina basada en evidencia.* Zaragoza: SEISGE, 1999; p.225-236.
2. **Palacios S, Menéndez C, Cifuentes Y.:** La mujer española y la THS. Expectativas y cumplimiento. *Prog Obstet Gynecol* 1998; 41: 295-302.
3. **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.
4. **Kelsey JL, Hochberg MC.:** Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders. *Annual Review of Public Health* 1988; 9:379-401.
5. **Carmona L.:** "Artrosis" Estudio EPISER 2000. Madrid 2001. Ed Sociedad Española de Reumatología y MSD, p:61-75.
6. **Stecher RM.:** Heberden's nodes: heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci* 1841; 210:8091-809.
7. **Hirsch R, Lethbridge-Cejqu M, Hanson R, Scott WWjr, Reichle R, Plato CC et al.:** Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore longitudinal study on aging. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1227-1232.
8. **Bijkerk C, Houwing-Duistermaat JJ, Valkenburg HA, Meulenbelt I, Hofman A, Breedveld FC et al.:** Heritabilities of radiologic osteoarthritis in peripheral joints and of disc degeneration of the spine. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1729-35.
9. **Lawrence JS.:** Hypertension in relation to musculoskeletal disorders. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 451-456.
10. **Sun Y, Brenner H, Sanerland S, Günther KP, Puhl W, Stürmer T.:** Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis. The Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:380-386.
11. **Hart DJ, Doyle DV, Spector TD.:** Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women. The Chingford Study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1118-1123.
12. **Young PMC, Stack MT.:** Estrogen and glucocorticoid receptors in adult canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1982; 25:568-573.
13. **Cutolo M, Accardo S, Villagio B, Clerico P, Bagnasco M, Coviello DA et al.:** Presence of estrogen-binding sites on macrophage-like synoviocytes and CD8+, CD29+, CD45RO+, T lymphocytes in normal and rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1087-1097.
14. **Silberberg R, Hasler M.:** Stimulation of articular cartilage of young adult mice by hormones. *Pathol Microbiol (Basel)* 1971; 37:23-36.
15. **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.
16. **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.
17. **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.
18. **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.
19. **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.
20. **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.
21. **Kellgren J, Moore R.:** Generalised osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J* 1952; 1:181-7.
22. **Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Nishioka J, Ohkubo I, Hukuda S.:** Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 134-37.
23. **Roig Escofet D.:** Artrosis de las articulaciones periféricas. Madrid: Momento Médico Ibero Americana SL, 2002.
24. **WHO (1990):** "Health promotion. A resource book", Copenhagen, WHO-EURO.
25. **Sánchez-Cánovas J, Sánchez López MP.:** (1994). *Psicología diferencial, diversidad e individualidad humanas.* Madrid, Centro de Estudios Manuel Areces.
26. **Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat y Consum. Dirección General de Salud Pública (1992):** Programa de Atención Integral a la Mujer Climatérica. Valencia, Consellería de Sanidad y Consumo. (Monografías Sanitarias Serie E, num 8).
27. **Generalitat Valenciana. Consellería de Sanitat y Consum. Dirección General de Salud Pública (1993):** Guía del Programa de Atención Integral a la Mujer Climatérica, Valencia, Consellería de Sanitat y Consum.
28. **Marín Torres, R.:** Menopausia y Salud. Atención Integral a la mujer de mediana edad. En: Sánchez-

- Cánovas J, Romeu Sarrió A, Juliá Mollá M D, Marín Torres R M, Cano Sánchez A, eds. *Menopausia y salud*. Barcelona: Ariel SA, 1996; p. 85-128.
29. **Sharma L.:** Factors leading to OA in peri-and postmenopausal women and emerging prevention and therapeutic strategies (abstract). 13th annual meeting of the North American Menopause Society. Chicago, USA, 3-5 October 2002.
  30. **Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ.:** Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
  31. **Wooley SC, Garner DM.:** Dietary treatments for obesity are ineffective. *Br Med J* 1994; 309:655-666.
  32. **Kovar PA, Allegrante JP, MacKencie CR, Peterson MGE, Gutin B, Charson ME.:** Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;116:529-534.
  33. **Ettinger WH Jr, Burns R, McSier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T et al.:** A randomised trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis: The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST) *JAMA* 1997; 277:25-31.
  34. **Slemenda KD, Heilman DK, Mazuca S, Braunstein EM, Katz BP et al.:** Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Int Med* 1997;127:97-104.
  35. **O'Reilly S, Doherty M.:** Lifestyle changes in the management of osteoarthritis. 1: *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001 Oct;15(4):559-68.
  36. **Rosner JA, Goldberg VM, Getzy L, Moskowitz RW.:** Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22(1):58.1.
  37. **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.
  38. **Silberberg M, Silberberg R.:** Modifying action of estrogen on the evolution of osteoarthritis in mice of different ages. *Endocrinology* 1963; 72:449-51.
  39. **Rosner IA, Goldberg VM, Moskowitz RW.:** Strogen and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; 213: 77-83.
  40. **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.
  41. **Rosner JA, Goldberg VM, Moskowitz RW.:** Estrogens and osteoarthritis. *Clin Orthop* 1986; (213):77-83.
  42. **Tsai CL, Liu TK.:** Inhibition of estradiol-induced early osteoarthritis changes by tamoxifen. *Life Sci* 1992; 50:1943-51.
  43. **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.
  44. **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.
  45. **Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, Carlson CS.:** Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys. *Arthritis Rheum* 2002 Jul; 46(7):1956-64.
  46. **Claassen H, Hornberger F, Scholz-Ahrens K, Schunke M, Schrezenmeir J, Kurz B.:** The effect of estrogens and dietary calcium deficiency on the extracellular matrix of articular cartilage in Gottingen miniature pigs. *Ann Anat* 2002 Mar;184(2):141-8.
  47. **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.
  48. **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.
  49. **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.
  50. **Spector TD, Perry LA, Jubb RW.:** Endogenous sex steroid levels in women with generalized osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1991; 10:316-9.
  51. **Caulry J, Kwok 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.
  52. **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.
  53. **Stove J, Sturmer T, Kessler S, Brenner H, Puhl W, Gunther KP.:** Hysterectomy and patterns of osteoarthritis. The Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(6):340-5
  54. **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.
  55. **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.
56. **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; 525-32.
  57. **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.
  58. **Samanta A, Jones A, Rehan M, Wilson Doherty M.:** Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking?. *Br J Rheumatol* 1993; 68:366-70.
  59. **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.
  60. **Vinggard E, Alfredsson L, Malchau H.:** Lifestyle factors and hip arthrosis. *Acta Orthop Scand* 1997;68:216-20
  61. **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.
  62. **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.
  63. **Oliveira SA, Felson DT, Klein RA, Raed JL, Walker AM.:** Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis. *Epidemiology* 1999; 7(4):415-19.
  64. **Von Muhlen D, Morton D, Von Muhlen CA, Barrett-Connor E.:** Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women. *J Womens Health Gen Based Med* 2002 Jul-Aug; 11(6):511-8.
  65. **Editorial. Estrogen and Osteoarthritis:** How Do We Explain Conflicting Study Results? *Preventive Medicine* 1999; 28: 445-448.
  66. **Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD.:** Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*, 2000; 35: 183-199.
  67. **Juliá MD, Juliá C, Romeu A.:** Artrosis, artritis y fibromialgia: utilidad de la terapia hormonal sustitutiva. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002; 19(3): 207-216.
  68. **Reginster JY, Kvaszt A, Bruyere O, Henrotin Y.:** Is there any rationale for prescribing hormone replacement therapy (HRT) to prevent or to treat osteoarthritis? *Osteoarthritis cart*, 2003; 11:87-91.