

ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN EL CLIMATERIO

Dra. María Silvia Larroudé

ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN EL CLIMATERIO

- Las enfermedades autoinmunes son la tercera causa que afecta a la población luego del cáncer u enfermedades cardiovasculares en EEUU.
- Del 5 al 8% de la población tiene enfermedades autoinmunes
- El 78% son mujeres
- Las ♀ tienen más riesgo que los ♂ para desarrollar enfermedades autoinmunes.


ES LA AUTOINMUNIDAD UNA CUESTION DE SEXO?

Oestrogens in rheumatic diseases: friend or foe?

- M. Cutolo¹, S. Capellino² and R. H. Straub²
- Rheumatology 2008, 47.



ES LA AUTOINMUNIDAD UNA CUESTION DE SEXO?

- Existe una predisposición por el sexo femenino, pero la causa es desconocida y son pocas las hipótesis que han sido propuestas
 - Existe un background genético, factores ambientales, etc
- 

ES LA AUTOINMUNIDAD UNA CUESTION DE SEXO?

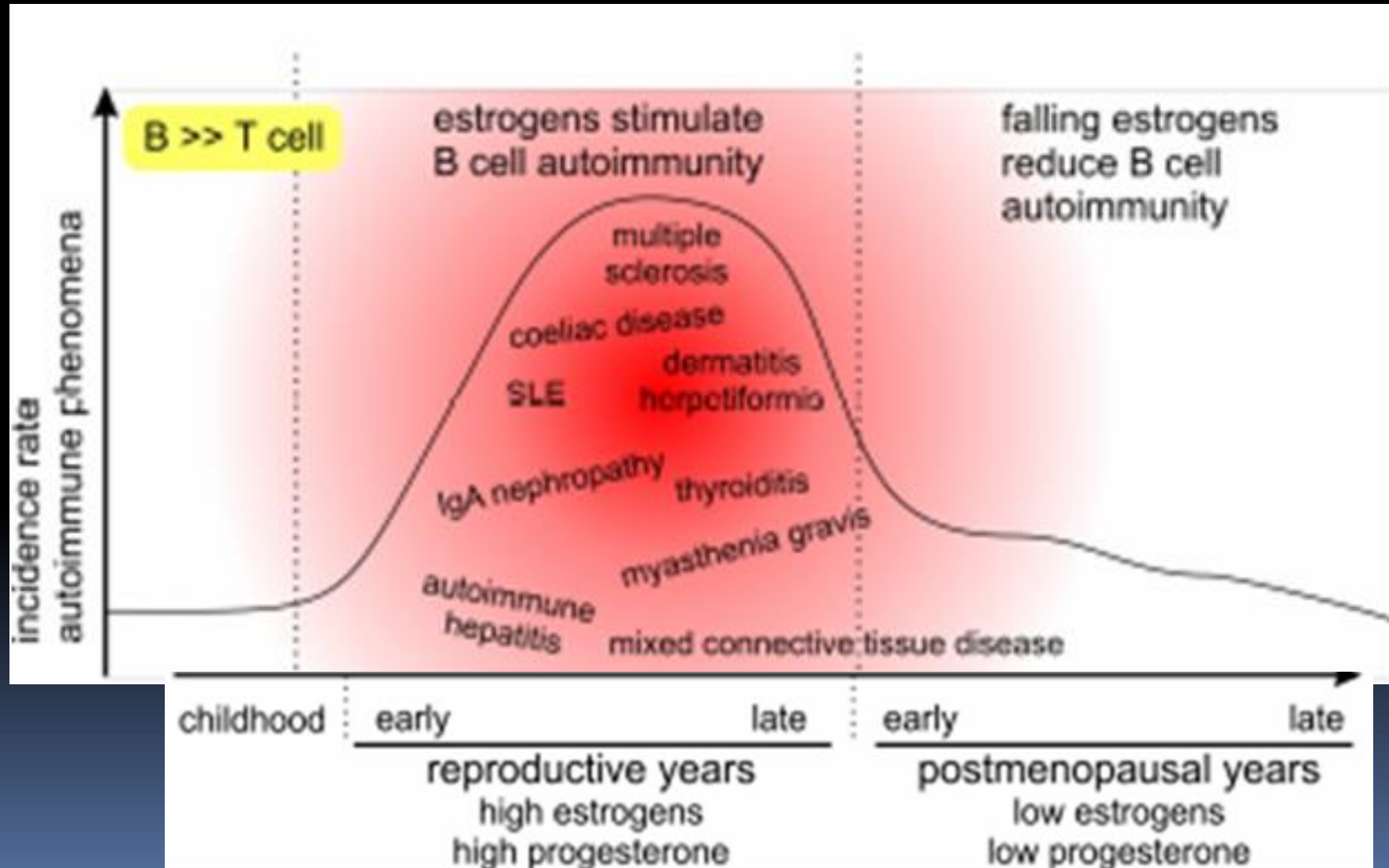
Factores relacionados al sexo propuestos:

- Hormonas e historia reproductiva
- Microquimerismo fetal
- Inactivación del cromosoma X
- Anormalidades cromosómicas

Pero ninguno ha tenido peso suficiente

Es conocido que los estrógenos influyen sobre la maduración de los linfocitos, activación y síntesis de anticuerpos y citoquinas

Relación entre nivel hormonal en mujeres e incidencia de enfermedades autoinmunes





OSCAR WILDE

ME PERSIGUE

Hijo del cirujano William Wills-Wilde y de la escritora Joana Elgee, Oscar Wilde tuvo una infancia tranquila y sin sobresaltos

CASO Nº 1:

- Mujer de 35 años, con diagnóstico de LES de 10 años de evolución.
- Comenzó su enfermedad con eritema malar, fotosensibilidad, dolor y edema articular y nefropatía lúpica
- Comienza tratamiento con prednisona en dosis elevadas y cloroquina, pulsos de ciclofosfamida.
- Como antecedentes de importancia menopausia precoz

Caso N°1:

- Rx tórax se detecta fractura vertebral D8 y D9.
- Se recibe laboratorio y presenta Hto 34%, resto laboratorio normal.
Cardiolipinas +
- Vitamina D 15 ng/ml
- Clearance creatinina 60 ml/min



Enfermedades reumáticas: LES

- Es una enfermedad multifactorial crónica autoinmune.
- Más prevalente en mujeres.
- Mayor incidencia en premenopausia, con un incremento de incidencia después de la pubertad.
- Existe evidencia que la actividad de la enfermedad es afectada por el status hormonal.
- Los síntomas pueden variar con el ciclo menstrual.
- Se han descrito un estadio hipoestrogénico y metabolismo estrogénico anormal.

LES: relación causal entre factores reproductivos y LES

- ♀ 9: ♂ 1 > pico de incidencia entre la menarca y la menopausia
- ♀ 4: ♂ 1 en pediatría
- ♀ 1: ♂ 1 en acceso temprano en chicos < de 10 años
- Las mujeres con 1er episodio de LES tienen valores bajos de progesterona y testosterona y estrógenos normales



LES: RIESGO DE ENFERMEDAD

En 2 estudios retrospectivos de uso de anticonceptivos el estrógeno se asoció dosis dependiente a incremento de riesgo de LES, pero poco se conoce sobre progesterona.

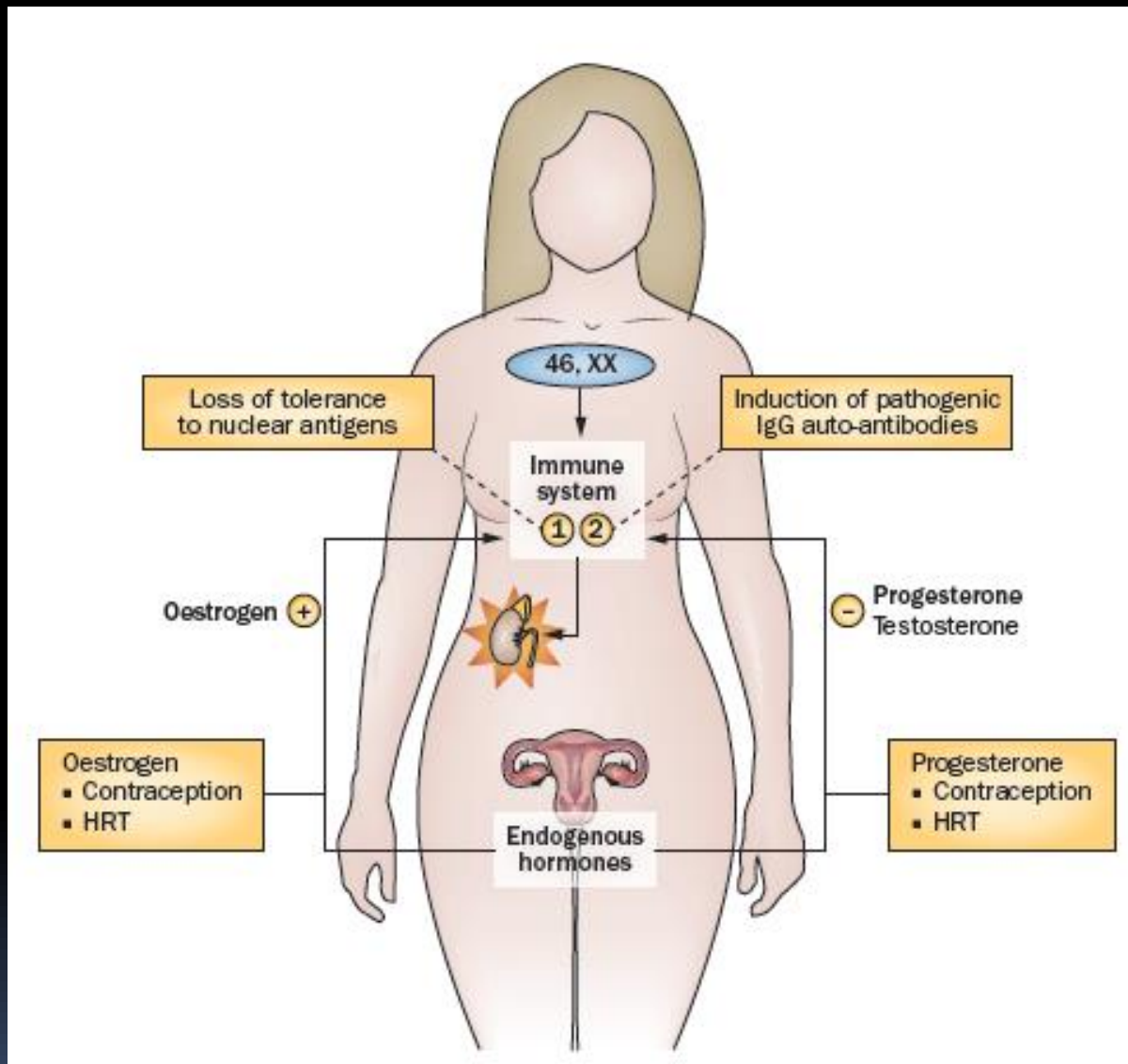
Los estrógenos crónicos incrementan el riesgo



Bernier colab Arth Rheum 2009
Petri y colab. Arth Rheum 2001

LES Y ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

- Anticonceptivos y TRH puede activar la enfermedad y dar flare
- 2 estudios muestran que los anticonceptivos con bajas dosis de estrógenos progesterona o ambos no incrementan el riesgo en pacientes con LES ESTABLE por un periodo de 12 meses
- En otro estudio la TRH en pacientes de > edad tuvieron un leve incremento de flare.



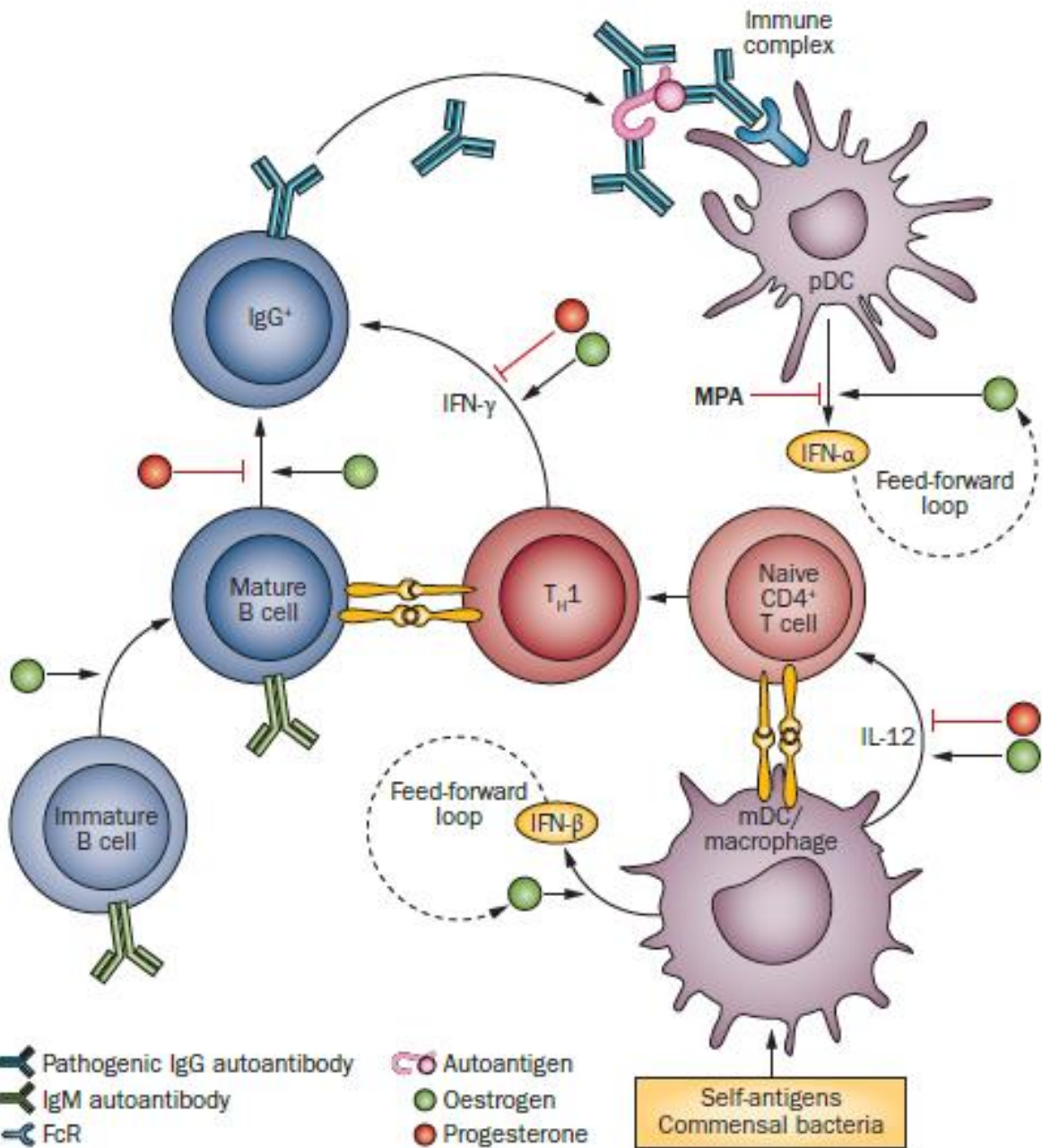



Figure 3 | Potential mechanisms through which oestrogen and progesterone might



RECOMENDACIONES

- La WHO realizó una guía sobre el uso de anticonceptivos donde especifica la contraindicación en pacientes con síndrome antifosfolipídico o anticuerpos positivos
 - Recordar los factores de riesgo cardiovascular que deben considerarse.
- 

RECOMENDACIONES: otra área controvertida

- 2 estudios han reportado incremento de actividad y riesgo de incremento con el tiempo de uso.
- La mejor evidencia es el estudio SELENA (Safety of estrogens in SLE)
- Se estudiaron 351 pacientes con enfermedad inactiva que recibieron TH ciclica o placebo.
- No tenían Ac antifosfolipido y no antecedentes de trombosis. No hubo diferencia en los 2 grupos

RECOMENDACIONES: otra área controvertida

- En un estudio de 30 pacientes con LES inactivo con tibolona no hubo activación de la enfermedad.
- 16 pacientes recibieron raloxifeno no hubo diferencia y no hubo trombosis.
- No hay datos con andrógenos , pero no estaría recomendado por la aromatización a estrógenos.

RECOMENDACIONES EN LES

La TH podría ser útil y segura en pacientes con LES **ESTABLE o INACTIVO**, con un estricto seguimiento, bajas dosis de estrógenos transdérmicos combinados con progesterona natural que es menos trombogénica. Se ha sugerido que la progesterona micronizada o los derivados de pregnano no incrementan el riesgo de tromboembolismo, mientras que los derivados no pregnano aumentan en 4 veces el riesgo

RECOMENDACIONES EN LES

- Los estrógenos están contraindicados en pacientes **con historia de tromboembolismo, positividad para anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y en presencia de severo compromiso orgánico como la enfermedad renal**

- Evitar el uso en pacientes con historia conocida de enfermedad coronaria o cerebrovascular, hipertensión no controlada, mujeres con síntomas focales neurológicos

RECORDATORIO:

- En las mujeres < de 30 años la incidencia de trombosis es del 0.05 por 1000 personas/año
- En la postmenopausia aumenta a 0.08-0.11 por 1000 personas año.
- En lupus la incidencia de trombosis aumenta a 10-20% siendo un valor de 5.1 por 1000 personas año
- Por lo tanto el riesgo absoluto en mujeres lúpicas usan TH es muy alto.
- El riesgo de trombosis se incrementa con la presencia de Ac antifosfolipidos, actividad lúpica y GC

CASO Nº 1:

Factores de riesgo que pueden incrementar el riesgo de fracturas en pacientes con OIC

- Bajo peso
- Historia parental de fractura de cadera
- Tabaquismo
- Alcoholismo (+ de 3 vasos por día)
- Altas dosis de GC
- Pulso de GC
- Dosis acumulativas elevadas de GC
- Disminución excesiva de la densidad mineral ósea

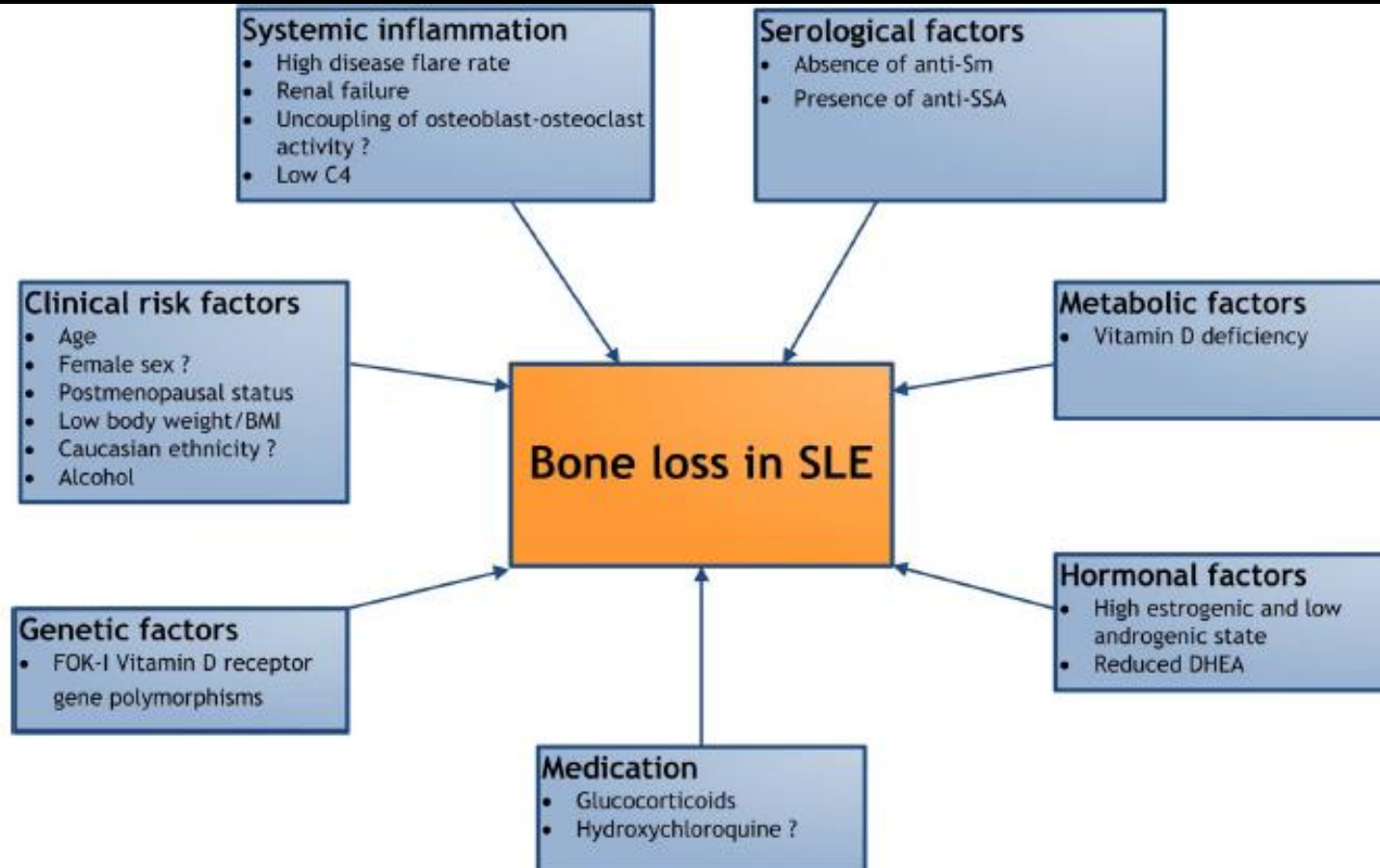


Figure 1 Factors contributing to bone loss in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). BMI, body mass index; DHEA, dehydroepiandrosterone.

Recomendaciones para mujeres u hombres mayores de 50 años

ACR

FACTORES DE RIESGO

Determinar la categoría de riesgo de FRAX

BAJO RIESGO:

> 3m

- GC < 7.5 mg/día:
no dar tratamiento farmacológico
- GC > 7.5 mg/día:
alendronato,
risedronato o
zoledronato

MEDIANO

RIESGO: > 3 m

- GC < 7.5 mg/día:
alendronato o
risedronato
- GC > 7.5 mg/día:
alendronato,
risedronato o
zoledronato

ALTO RIESGO:

- GC < 5 mg/día < a 1 mes:
alendronato, risedronato o
zoledronato
- GC > 5 mg/día por < de 1 mes
o alguna dosis de GC usada
por > de 1 mes: alendronato,
risedronato o zoledronato o
teriparatide

MONITOREAR A LOS PACIENTES CON TERAPIA GC

Mujeres u hombres mayores de 50 años: ASBMR: puntos a considerar

ACR indica protección cuando recibe GC por + de 3 meses o +

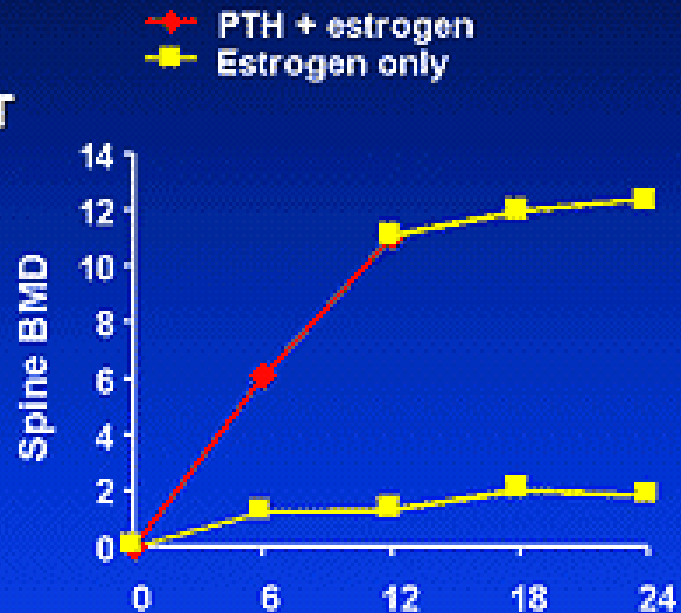
- La pérdida ósea por GC es rápida y se produce dentro de los PRIMEROS 6 meses a un año

**ASBMR: Se
podría
iniciar
tratamiento
al indicar los
GG**



PTH en OIC, incrementa la DMO en columna lumbar en mujeres postmenopausicas con THR

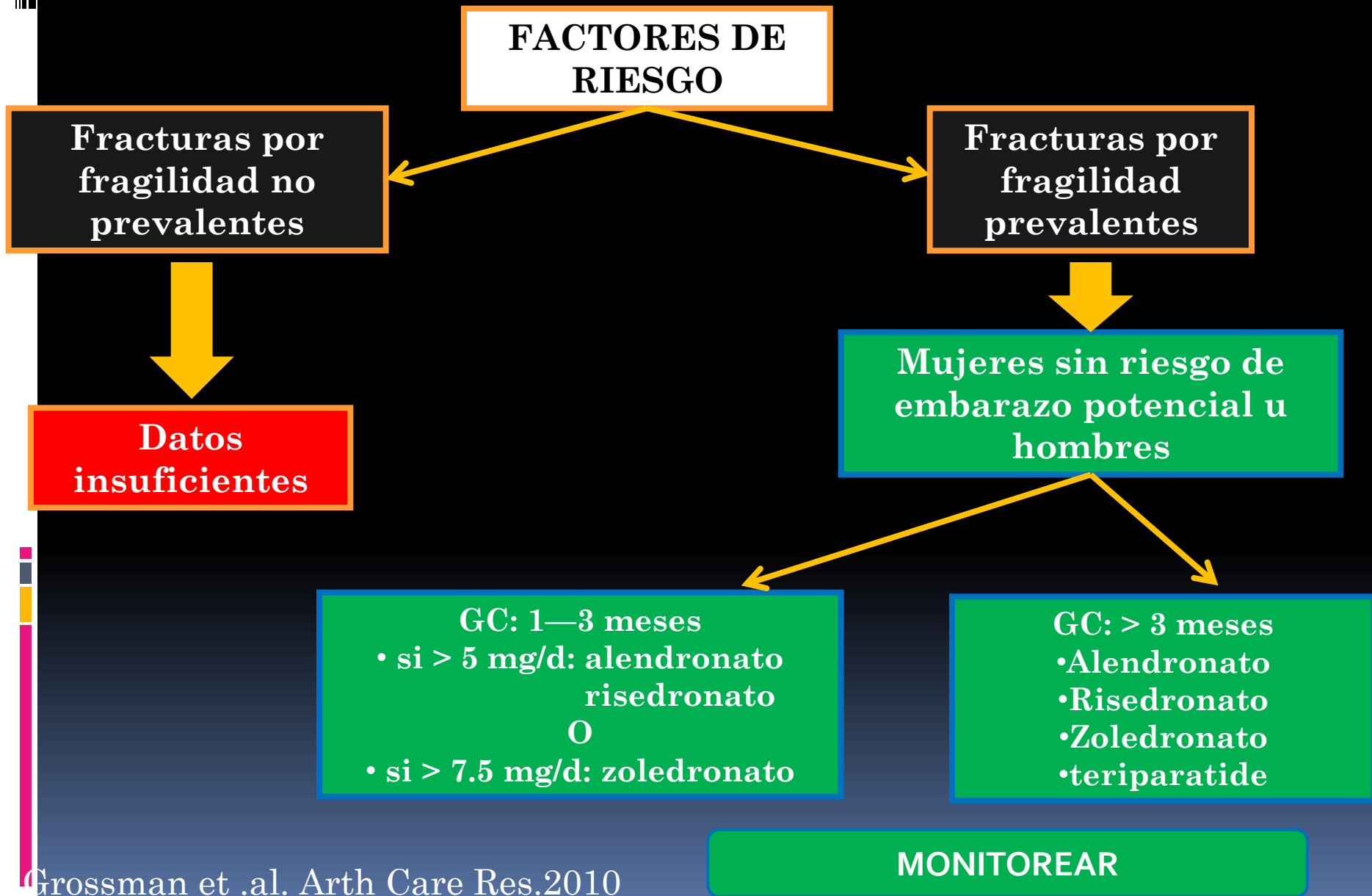
- 51 postmenopausal women on HRT
- Chronic prednisone 5–20 mg
- 12-month spine BMD:
 - QCT ↑ 35%
 - DXA ↑ 11%
- 24-month F/U, BMD maintained off PTH



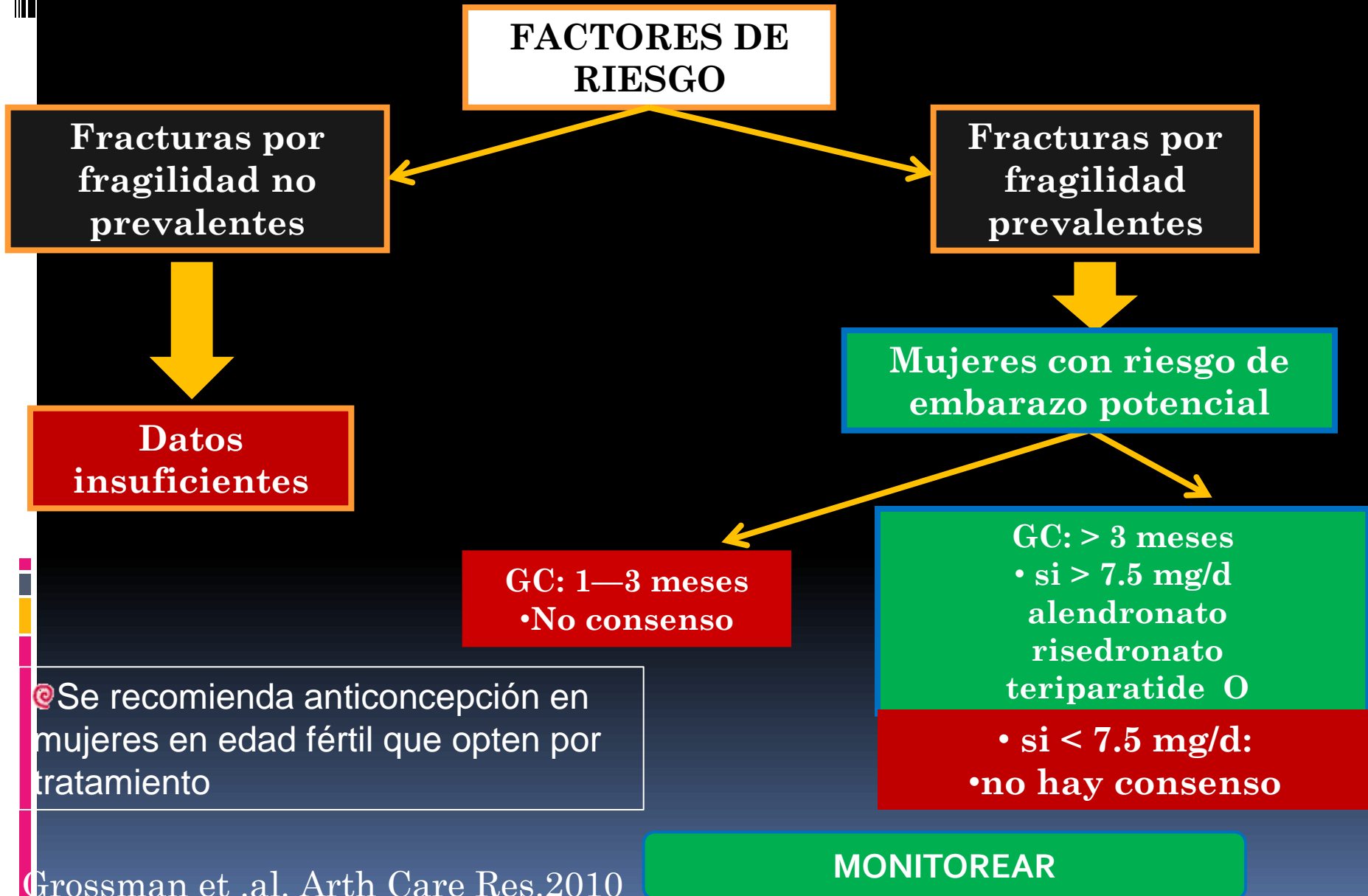
QCT=quantitative computed tomography
DXA=dual-energy x-ray absorption

Nancy Lane. *J Clin Invest.* 1998;102:1627.
Nancy Lane. *J Bone Miner Res.* 2000;15:944.

Recomendaciones ACR: mujeres premenopaúsicas y hombres < de 50 años



Recomendaciones ACR: mujeres premenopaúsicas y hombres < de 50 años





CASO Nº 1

- La paciente tiene síndrome antifosfolipídico y recibe anticoagulación
- 

ANTICOAGULANTES

- Los anticoagulantes orales tales como warfarina o acenocumarol inhibirían la carboxilación de glutamato y su transformación en ácido carboxiglutámico produciendo osteocalcina no carboxilada que no podría incorporarse a la matriz ósea.
- La vitamina K es un factor esencial para la síntesis de cuatro proteínas de la coagulación del plasma incluyendo factor II (protrombina) y factor VII, IX, y X como así también para los sitios específicos de carboxilación de osteocalcina y otras proteínas de la matriz.
- Marcadores bioquímicos de reducción de vitamina K han sido asociadas con disminución de densidad mineral ósea en cadera e incremento de fractura.

ANTICOAGULANTES Y HUESO

- La heparina incrementa la permeabilidad de la pared de los vasos.
- Inhibe la proliferación de las células del músculo liso.
- Suprime la proliferación osteoblástica.
- Activa los osteoclastos promoviendo la pérdida ósea.
- Inhibe la actividad de la alfa 1 hidroxilasa renal, y secundariamente genera aumento de PTH.
- Cada uno de estos efectos es independiente de su actividad anticoagulante.
- La administración prolongada de heparina por más de tres meses genera un 2-3% de fracturas óseas.
- Una tercera parte tendrán reducción asintomática de la densidad ósea determinada por DXA.

OIC EN LA MUJER JOVEN: TRATAMIENTO, consideraciones

Autoimmunity Reviews 9 (2010) 547–552



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev



Review

Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases:
Can they be used in women of childbearing age?

Inès Losada ^a, Leonardo Sartori ^b, Elena Di Gianantonio ^c, Margherita Zen ^d,

- Los BP son tóxicos para en embrión en animales
- En 58 mujeres tratadas con BP antes o durante el embarazo no se observaron malformaciones congénitas
- En 10 casos de embarazo se detectaron 20% de malformaciones congénitas

OIC EN LA MUJER JOVEN: TRATAMIENTO

Osteoporos Int (2009) 20:2095–2104
DOI 10.1007/s00198-009-0917-y

ORIGINAL ARTICLE

Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status

B. L. Langdahl • F. Marin • E. Shane • H. Dobnig •
J. R. Zanchetta • M. Maricic • K. Krohn • K. See •
M. R. Warner

- Evaluaron teriparatide versus alendronato en OIC durante 18 meses en 427 pacientes de los cuales 67 eran premenopáusicas
- La DMO en columna lumbar aumento 7% versus 0.7% respectivamente
- Los BP reducen el remodelado óseo, el cual es > en post menopausia, mientras que teriparatide estimula la formación ósea y este efecto es independiente de la edad, status menopáusico, recambio óseo

OIC EN LA MUJER JOVEN: TRATAMIENTO

PERSPECTIVE

JBMR

Uncertainties in the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

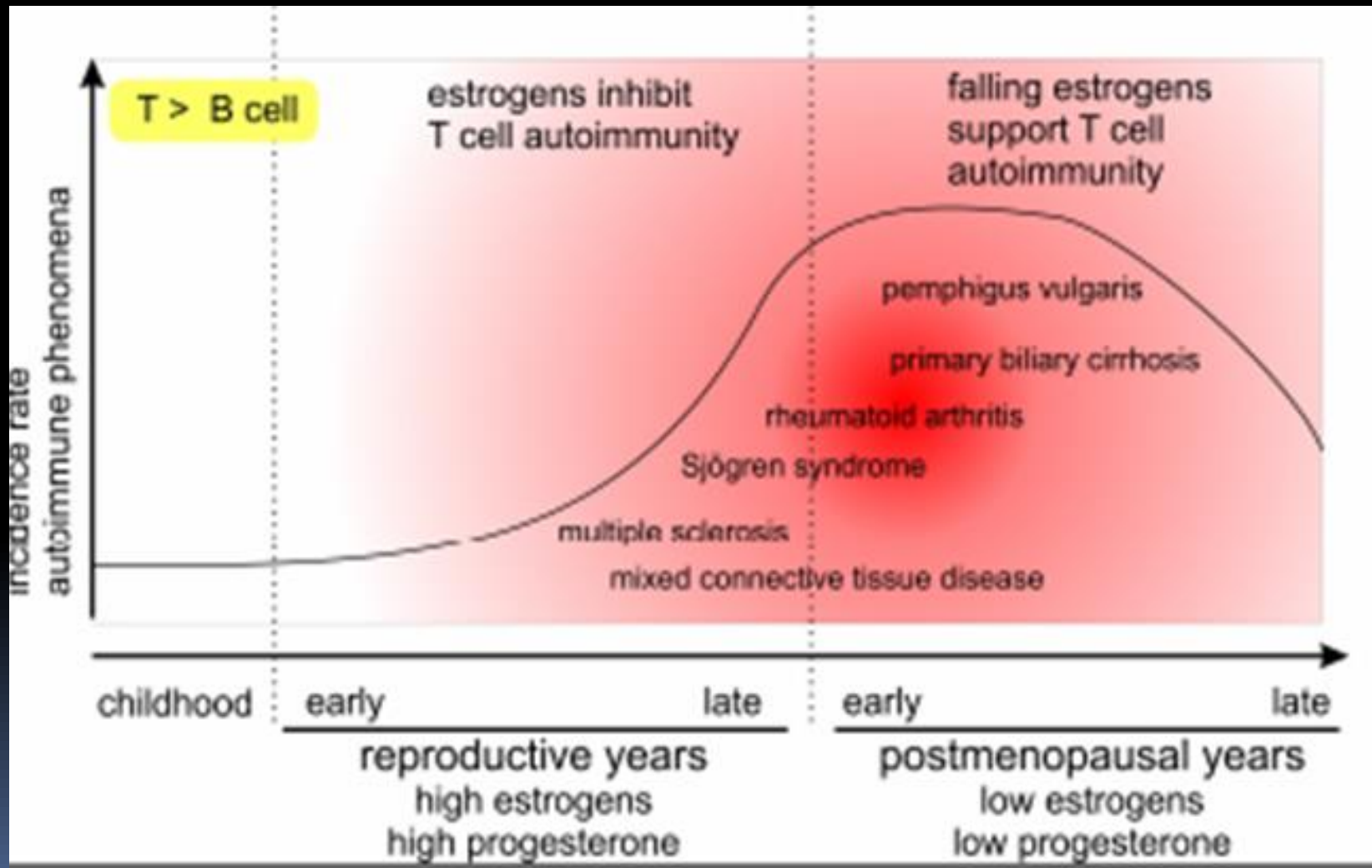
Karen E Hansen,¹ H Alexander Wilson,² Carol Zapalowski,³ Howard A Fink,⁴ Salvatore Minisola,⁵ and Robert A Adler^{6,7}

- ASBMR considera usar teriparatide en mujeres fértiles con epífisis cerradas como alternativa al BP, ya que no queda en el esqueleto y no afecta el crecimiento de hueso fetal

- El teriparatide no ha demostrado reducir fracturas en mujeres premenopáusicas, también faltan datos sobre reducción de fracturas con BP

- Aunque no está aprobado por la FDA el denosumab incrementa la DMO en columna lumbar y cadera en pacientes con AR y GC, tiene corta vida media y puede ser una opción en mujeres en edad fértil.

Relación entre nivel hormonal en mujeres e incidencia de enfermedades autoinmunes



ARTRITIS REUMATOIDEA

- Es una enfermedad multifactorial, crónica e inflamatoria sistémica de etiología desconocida donde factores ambientales y genéticos juegan un rol en la iniciación en la enfermedad.
- 2 a 4 veces más frecuente en la mujer
- Edad de comienzo entre 31 a 35 años y después de los 46 años a los 75 años
- HLA DR₄ y HLA DR₁₀ se asocia con la mujer
- HLA DR₁ se asocia con el hombre
- ♀ 3: ♂ 1

AR Y FLUCTUACIONES HORMONALES



- 75% de mujeres experimentan remisión durante el embarazo
- 80% experimentan activación durante el postparto
- Los estudios caso-control sobre anticonceptivos orales y terapia estrogénica son conflictivos.

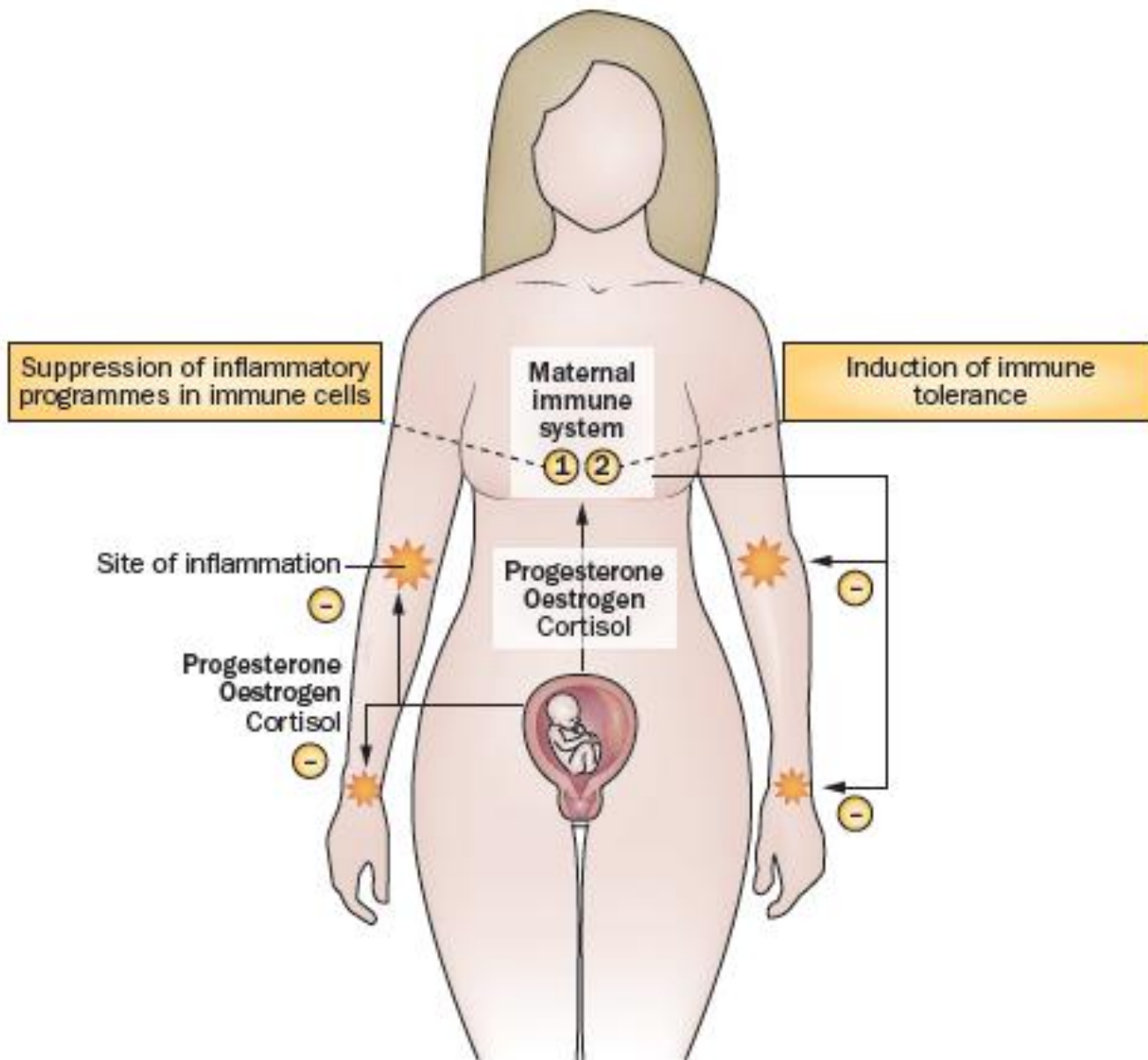
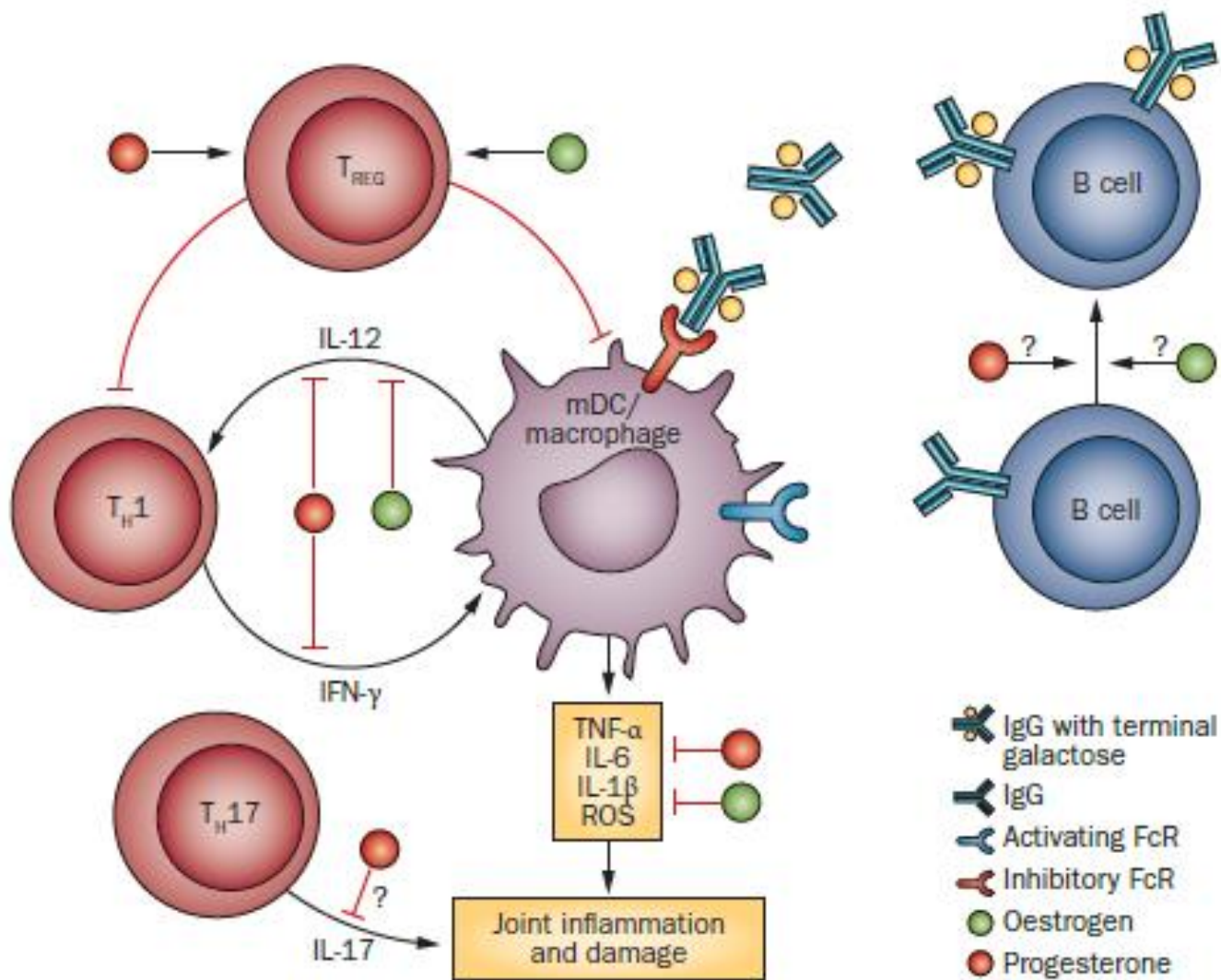


Figure 9.1 Potential contributions of foetal sex and progesterone to resolution of

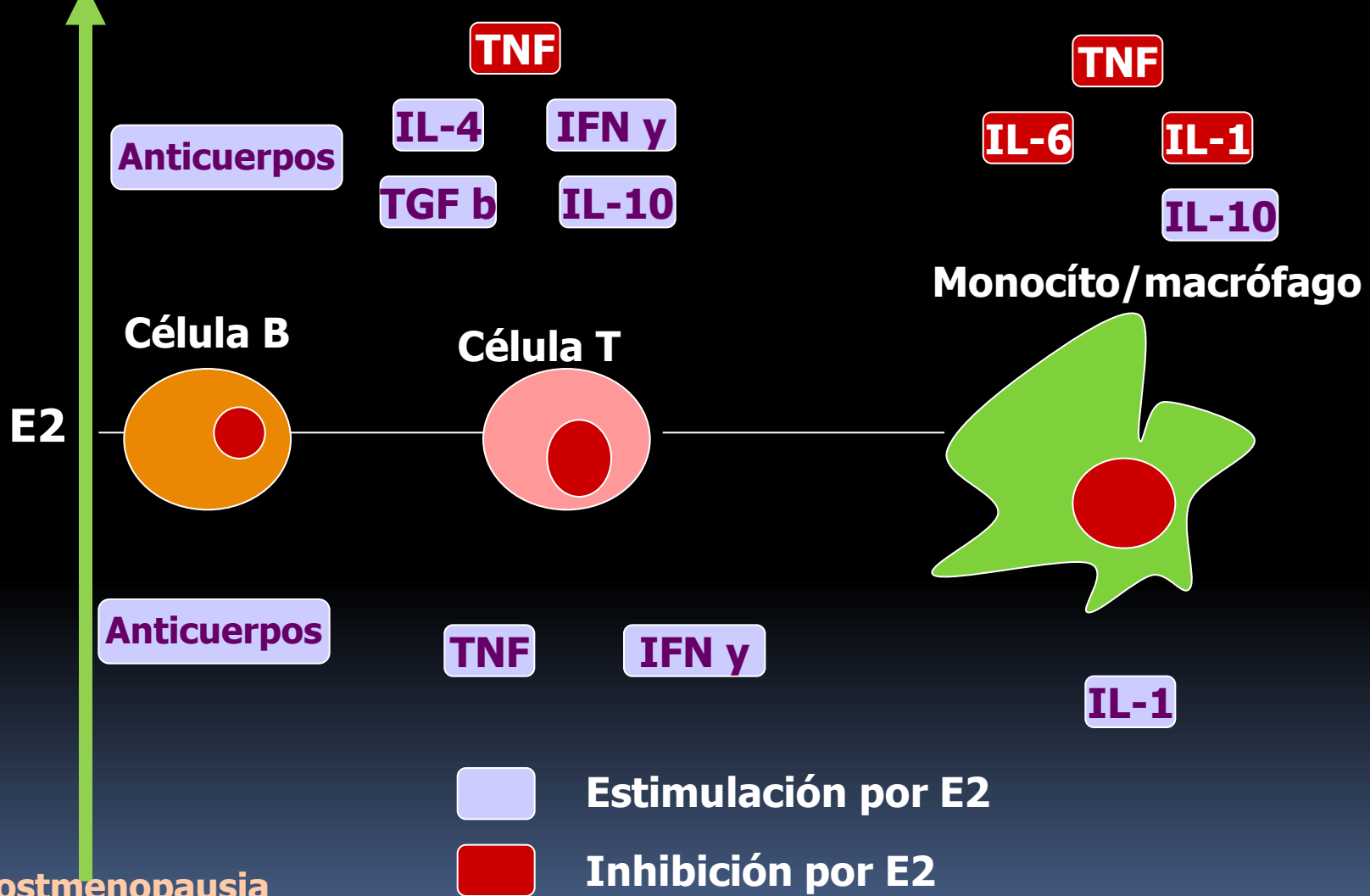


AR

- Los anticonceptivos fueron evaluados en un estudio NOAR registro de AR temprana y se asocio con un efecto benéfico.
- Algunos han reportado reducción del riesgo de AR pero otros estudios no lo confirman
- TH no ha mostrado efectos deletéreos, pero la AR tiene un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares , y los datos con TH son limitados.
- No se recomienda el uso TH para tratar la OP
- La única indicación sería para síntomas menopausicos en los síntomas menopáusicos

Influencia de los estrógenos en el camino de las citoquinas

Embarazo



Mujeres premenopaúsicas

- Los criterios de la OMS no se aplican a mujeres premenopaúsicas
- Puede utilizarse el Z-score
- Buscar causas secundarias
- El diagnóstico de osteoporosis en mujeres premenopaúsicas no pueden hacerse sobre la base densitométrica.
- Se necesita llegar a un diagnóstico correcto para evitar tratamientos innecesarios.

MUJERES PREMENOPAUSICAS + FRACTURAS

- Recordar :
- Que son mujeres con estrógenos
- Tienen masa muscular
- Tienen buen hueso cortical y conectividad trabecualr
- Tienen menor recambio óseo
- Y menos caídas que las mujeres postmenopáusicas.

OSTEOARTROSIS

- Es una enfermedad articular de evolución lenta mono o poliarticular, es la consulta más frecuente en reumatología, caracterizada por el desarrollo gradual de dolor, rigidez y limitación articular. Denominada osteoartritis, osteoartrosis u enfermedad degenerativa articular

OSTEOARTROSIS



Kellgren y Moore en 1952 describen una forma de “artritis menopáusica” en un grupo de mujeres con nódulos de Heberden, Se sugiere que puede existir una relación entre el acceso de los síntomas poliarticulares y la menopausia

OSTEOARTROSIS

- Las mujeres que tienen anexo-histerectomía previa tienen porcentaje más alto de signos clínicos de artrosis de rodilla y trapecio metacarpiana que los controles sin histerectomía.

Spector y colab 1991, Samanta y colab 1993

OSTEOARTROSIS

- Existiría una posible asociación entre estrógenos y artrosis.
- Los estrógenos pueden afectar el tejido directamente ya que se han encontrado receptores estrogénicos en condrocitos articulares que afectan los niveles de citoquinas pudiendo afectar el metabolismo del cartílago.
- Los estrógenos muestran un efecto condroprotector sobre el cartílago, los fragmentos del colágeno tipo II son marcadores de degeneración del cartílago.
- Los estrógenos y los SERM tienen un efecto favorable sobre el cartílago articular. Climacteric 2007.

OSTEOARTROSIS

- Estrógenos son activos en el cartílago y la sinovial, ya que aumentan la producción de IL-6, la cual aumenta la inflamación y degeneración .
- Los estrógenos protegen la degeneración del cartílago inhibiendo las metaloproteinasas
- Estrógenos y progesterona alteran la función de los sinoviocitos like fibroblastos, antagonizando los efectos sobre las MMP
- Tienen efectos anabólicos sobre el cartílago a través del factor de crecimiento insulino like.

TH y prevalencia e incidencia de artrosis

- La TH tiene un efecto protector sobre la prevalencia de OA de cadera y rodilla y reducen su severidad. (Dennison y colab, 1998, Nevitt y colab, 1996, etc)

CONTROVERSIA

- Efecto deletéreo de la TH sobre OA de rodilla. (Sandmark y colab, 1999)
- Debemos considerar que los estudios tienen limitaciones ya que las mujeres no tienen las mismas características para poder sacar conclusiones.

RECOMENDACIONES EN ARTROSIS

- Los estrógenos pueden tener un rol en desencadenar los cambios iniciales en los proteoglicanos del cartílago directa o indirectamente por el aumento de citoquinas. También dependerá de la genética individual.
- La respuesta a la TH es paradójica, no es comprendido todavía cual es el mecanismo.
- En la mujer postmenopáusica la TH reduce la progresión de la enfermedad
- Se necesitan pruebas controladas randomizadas para poder establecer conclusiones

ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN EL CLIMATERIO

- Los cambios hormonales generan un motivo de consulta por parte de la mujer climática.
- Los síntomas articulares se presentan en el 50% de las mujeres con síntomas menopáusicos, no específicos tales como dolor lumbar, dolor musculoesquelético, fibromialgia asociado a depresión

FIBROMIALGIA

- ❁ Macfarlane y colab. Rheumatology 2002. Observan el porcentaje de dolor crónico generalizado en mujeres pre y perimenopáusicas, no encontrando relación entre factores hormonales y dolor.
- ❁ Johns y colab. Pain 2000. Los autores encuentran una variación en el dolor en las mujeres FM, por lo cual no hay dudas que las hormonas sexuales influyen en el dolor y otros síntomas en mujeres FM.

FIBROMIALGIA

- Kahn. Joint Bone Spine 2006. Los estrógenos pueden influenciar en la producción de citoquinas y producción de óxido nítrico por las células endoteliales.
- La influencia sobre el dolor puede deberse a un efecto central de los estrógenos sobre receptores por mensajeros RNA a través de encefalinas inhibiendo las neuronas comprometidas en la nocicepción.

CONCLUSIONES

- El uso de TH es controvertida en LES
- En AR no incrementa el riesgo de activación de la enfermedad
- En ambos incrementa la densidad mineral ósea.
- El riesgo de trombosis está incrementado y puede ser una importante contraindicación en condiciones inflamatorias especialmente en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos
- Tener en cuenta el riesgo cardiovascular

“ No se ama a alguien por su apariencia, su ropa o su carro elegante, sino porque canta una canción que solamente tú puedes escuchar.

Oscar Wilde
@nochedeletras

Escribo el retrato de Dorian Grey.
La importancia de llamarse Ernesto
Tuvo una vida tormentosa



CASO CLINICO

- Mujer de 43 años concurre por un trastorno psiquiátrico
- A los 23 años fue operada- transsexual- y comenzón con estrógenos conjugados 0.625, 3 veces por día (Premarin)
- 6 meses antes tuvo un TVP, en tratamiento con warfarinaço tiene otros síntomas.
- Se descartan patologías y se detecta FAN 1/2560 homogéneo anti DNA 217
- RNP +, SM +
- Diagnóstico lupus neuropsiquiátrico

QUE HACEMOS?

- Paciente de 45 años con LES 5 años de evolución
- Tuvo anemia, plaquetopenia, rash malar, artralgias artritis.
- Actualmente SLEDAI negativo, recibe MTX e hidroxicloquina
- Tiene síntomas climatéricos:
- LE DARIA TERAPIA HORMONAL: SI O NO

MISMA PACIENTE

- Tiene trombocitopenia
- Ac anticardiolipina positivos
- Tuvo TVP
- Recibe belimumab + MTX
- LE DARIA TERAPIA HORMONAL?

Caso clínico

- Paciente con AR 50 años con síntomas climatéricos
- Recibe anti TNF α
- Tiene HTA, síndrome vascular periférico
- LE DOY TERAPIA HORMONAL?



Caso clínico:

- También es mandatorio pedir anticuerpos antifosfolipidos
- 

MUCHAS GRACIAS

La consistencia es el último
refugio de la imaginación.

OSCAR WILDE