

S.P. González
J.L. Lanchares

Terapia hormonal sustitutiva en pacientes con patología asociada

455

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca. España.

Hormone replacement therapy in patients with associated morbid processes

Correspondencia:

Dra. S.P. González.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Clínico Universitario.
P.º de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca. España.
Correo electrónico: silviapgonzalez@yahoo.es

Fecha de recepción: 31/1/03
Aceptado para su publicación: 10/2/03

S.P. González, J.L. Lanchares. *Terapia hormonal sustitutiva en pacientes con patología asociada.*

RESUMEN

Durante las últimas décadas, las tasas de uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) se han incrementado de forma considerable. Ello implica que en la actualidad reciben este tipo de tratamiento pacientes que no son tan estrictamente seleccionados como en los inicios de estas terapias. De esta forma, mujeres con enfermedades médicoquirúrgicas son candidatas a la aplicación de THS, por lo que es necesario que el especialista conozca la repercusión negativa o positiva que los estroprogestágenos pueden tener sobre el proceso morboso concreto de cada mujer climatérica. En la presente revisión se pretende hacer un repaso de lo publicado respecto a la THS aplicada a pacientes con enfermedades de alta frecuencia en la población menopáusica así como en otras de una prevalencia menor, pero que es necesario recoger por la tradicionalmente atribuida influencia hormonal sobre éstas, fundamentada o no. Se han

excluido las enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular y las afecciones tumorales que, por sus particularidades, han sido objeto frecuente de revisiones con anterioridad.

PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva. Patología del sistema nervioso central. Patología tiroidea. Patología osteoarticular. Patología hepatobiliar. Patología autoinmune.

SUMMARY

The use of hormone replacement therapy (HRT) has increased considerably over the last few decades. This implies that patients who currently receive this kind of treatment are not selected as

456 strictly as they were when this therapy first began to be used. Consequently, women with medical-surgical entities are candidates for the application of HRT, and specialists should be aware of the positive or negative effects of estroprogestogens on the specific morbid process of each menopausal woman. In this review we discuss the literature to date on the use of HRT in morbid processes frequently found in menopausal women, as well as in other processes with a lower prevalence but which cannot be overlooked because of the hormonal influence traditionally attributed to them, whether founded or not. Factors that increase cardiovascular risk and tumoral disease are not discussed because, due to their special characteristics, they have been widely discussed in previous reviews.

KEY WORDS

Hormone replacement therapy. Central nervous system disorders. Thyroid abnormalities. Osteoarticular disorders. Hepatobiliary disease. Autoimmune disorders.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas las tasas de uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) se han incrementado de forma considerable, lo que implica que actualmente reciben este tipo de tratamiento pacientes que no han sido seleccionadas tan estrictamente como en los inicios de estas terapias. Entre estas pacientes, los tratamientos de reemplazo no gozan de la aceptación que presentan en la población general, y se encuentran con frecuencia reticencias al uso de los estroprogestágenos. Así, en las pacientes con enfermedades medicoquirúrgicas que son candidatas a la aplicación de THS, el especialista ha de conocer la repercusión negativa o positiva que los estroprogestágenos pueden tener sobre el proceso morboso concreto de cada mujer climatérica, así como las interacciones farmacológicas que se pueden producir. Aunque son necesarios más estudios sobre los efectos clínicos, farmacológicos y biológicos de los diferentes preparados empleados como THS, así co-

mo de las diferentes vías de administración, se recoge a continuación la evidencia publicada sobre patologías médicas frecuentes en la población y otras de menor incidencia, pero vinculadas tradicionalmente a las variaciones hormonales.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Enfermedad de Alzheimer

Numerosos estudios observacionales parecen indicar que los estrógenos podrían ejercer un papel neuroprotector en el cerebro humano, afirmación que se basa en datos del tipo de que la enfermedad de Alzheimer (EA) presenta una progresión más lenta en mujeres que reciben THS y que la enfermedad de Parkinson (EP) afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres¹. Sin embargo, en el estudio de casos y controles de Seshadri et al², un 25% de las nuevas pacientes diagnosticadas eran usuarias de THS, mientras que entre los controles lo eran un 24%, sin encontrarse asociación, por tanto, entre el uso de THS y la reducción del riesgo de desarrollo de EA, ni siquiera para las terapias a largo plazo (5 años más), y con *odds ratio* (OR) similares en las pautas sólo estrogénicas y en las combinadas.

Kuchel et al³ subrayaron que, de modo similar a lo que ocurre en otros sistemas endocrinos, la deficiencia estrogénica y la necesidad de su restitución serían probablemente más importantes en términos relativos que absolutos, de modo que las mujeres menos capaces de compensar la disminución de la producción de 17 β -estradiol ovárico mediante la síntesis de estrona presentarían un mayor riesgo de desarrollar ciertas enfermedades crónicas asociadas al déficit de estrógenos.

El estudio de Savaskan et al⁴ encontró una inmunorreactividad del receptor estrogénico tipo β claramente incrementada respecto a los controles, tanto intracelular como extracelularmente en todos los casos de EA estudiados; no obstante, Behl⁵ propugna un segundo mecanismo de actuación independiente del receptor, y no sólo dependiente del receptor, en la mejora de las funciones cognitivas, de aprendizaje y de la memoria que los estrógenos promueven en el cerebro humano.

La neuroprotección mediada por estrógenos se ha descrito en múltiples modelos de cultivo neuronal, concluyéndose que los efectos de los mismos incluyen activación del receptor nuclear para estrógenos; alteración de la expresión de bcl-2 y proteínas relacionadas; activación de las vías de la cinasa activada y de las vías de transducción de la señal mediadas por adenosin monofosfato cíclico (AMPc); modulación de la homeostasis intracelular del calcio, y actividad antioxidante directa⁶.

Los estrógenos han mostrado aumentar el flujo sanguíneo cerebral, actuar como agente antiinflamatorio, incrementar la actividad de las sinapsis neuronales y ejercer un efecto directo neurotrófico y neuroprotector en el tejido cerebral. A través de estos variados mecanismos los estrógenos influirían acusadamente en el estado de ánimo y la cognición, y el descenso de esta hormona en la menopausia podría producir problemas significativos de índole cognitiva y emocional en la mujer⁷.

Recientes estudios *in vitro* indican que estrógenos tales como 17 β -estradiol podrían disminuir la producción de β -amiloide 1-42, un péptido fundamental para la formación de placas seniles en la EA⁸.

Pero, además, los estrógenos son un factor potente que no sólo previene la enfermedad vascular, sino que también mejora el flujo en los vasos dañados, incluyendo aquellas regiones del cerebro afectadas por EA. El efecto directo de los estrógenos sobre la función neuronal podría desempeñar un papel importante no sólo en la preservación neuronal, sino también en la reparación de neuronas dañadas por la enfermedad⁹, de modo que la hormona resultaría efectiva no sólo en la prevención de la demencia (en mujeres sanas posmenopáusicas podría reducir el riesgo de desarrollar EA y preservar ciertos aspectos de la función cognitiva¹⁰), sino también en su tratamiento, aunque, según Behl⁵ y según los conocimientos actuales, los estrógenos no serían fármacos adecuados para el tratamiento de la EA en curso y, según Asthana et al¹¹, son necesarios estudios que evalúen el efecto de la administración de estradiol, empleando muestras mayores y durante períodos más largos. Para Van Amelsvoort¹⁰ la evidencia de que este tratamiento resulte efectivo para la EA establecida es aún muy pequeña.

Pueden observarse efectos significativos del tratamiento estrogénico en la atención, y la memoria verbal y visual en las mujeres menopáusicas con EA¹¹.

Enfermedad de Parkinson

En cuanto a la EP, estudios en ratas ovariectomizadas parecen indicar que el tratamiento estrogénico crónico revierte la actividad locomotora espontánea y actúa sobre la liberación de dopamina (DA) por el estriado, lo que sugiere que la administración crónica de estrógenos podría ser beneficiosa en el tratamiento de la mujer menopáusica con EP¹².

En otro estudio, también sobre roedores, Miller et al¹³ encontraron que la terapia estrogénica reducía la depleción de dopamina y de los ácidos dihidroxifenilacético y homovanílico, así como la elevación de la proteína ávida fibrilar glial inducida por neurotóxicos del tipo del MPTP, lo que indicaría que los estrógenos presentarían propiedades neuroprotectoras en este modelo de neurotoxicidad en el estriado dopaminérgico.

Asimismo, los estudios de Leranth et al¹⁴ en primates reflejan el papel esencial de los estrógenos en el mantenimiento de la integridad del sistema nigroestriatal dopaminérgico, lo que sugiere una nueva estrategia terapéutica en los pacientes con EP y con ciertas formas de deterioro de la memoria.

Estos y otros estudios preclínicos sobre los efectos neuroprotectores y sintomáticos de los estrógenos en el mesoestriado constituyen la base para estudios de la influencia de los estrógenos en la prevalencia, la progresión, los signos clínicos y los efectos de la medicación en trastornos del movimiento, incluyendo EP, corea, distonía, tics y mioclonos¹⁵.

Así, Blanchet et al¹⁶, en un estudio doble ciego cruzado sobre 8 mujeres con EP, encontró que el 17 β -estradiol ejercía un ligero efecto prodopaminérgico sin alterar de forma consistente las discinesias de las pacientes.

Epilepsia

Peebles et al¹⁷ presentaron un caso de una paciente epiléptica posmenopáusica de 51 años, sugiriendo que la THS puede iniciarse en ciertas mujeres para lograr beneficios terapéuticos en la sintomatología climatérica sin efectos adversos sobre la incidencia de ataques epilépticos.

Sin embargo, el estudio piloto de Harden et al¹⁸ sobre mujeres peri y posmenopáusicas, recopilando información mediante cuestionario respecto al curso

458 de su enfermedad y los tratamientos recibidos reflejó una asociación entre el THS y el incremento de los ataques en la perimenopausia ($p = 0,001$). El patrón de ataques catamenial podría estar asociado con una disminución de los ataques en la menopausia, pero con un incremento durante la perimenopausia. Para Crawford et al¹⁹ el 29% de las mujeres que habían empleado THS en el pasado refirieron un incremento en la frecuencia de ataques, comparado con un 18% de las que lo recibían en ese momento.

Los hallazgos en el estudio de Abbasi et al²⁰ fueron los siguientes: a) la menopausia podría ser un factor antes desconocido para el desarrollo de nuevos ataques epilépticos en algunas mujeres, pero en conjunto la gravedad y la frecuencia de los ataques en menopáusicas es similar al resto de las mujeres; b) la relación entre menopausia y epilepsia ha de investigarse en mayor profundidad, y c) de las 15 mujeres menopáusicas que recibían THS, las seis que empleaban progesterona refirieron un empeoramiento significativamente menor de los ataques. No es de extrañar esta última conclusión si se tiene en cuenta que ciertos metabolitos de la progesterona son anestésicos y poseen actividad antiepiléptica y ansiolítica, mediadas por la vía del receptor GABA-A. Los estrógenos, sin embargo, se encontrarían en relación con un aumento de la percepción sensorial, la actividad locomotora y la coordinación de los miembros, debidos a un efecto de amplificación en los aminoácidos excitadores del sistema nervioso central. De este modo, los estrógenos aumentarían la actividad en pacientes con epilepsia parcial²¹.

Depresión

Una revisión de la bibliografía médica permite concluir que existe un incremento de la sintomatología depresiva en mujeres menopáusicas, incremento que puede relacionarse con los valores fluctuantes de estrógenos. En este sentido, Archer²² desarrolló un estudio para evaluar la posible influencia de los estrógenos en la liberación de los neurotransmisores, hallando evidencias de que los estrógenos se podrían relacionar con cambios en la actividad serotoninérgica, por lo que esta terapia sirve para el tratamiento de la depresión leve a moderada en mujeres peri y posmenopáusicas.

En el estudio de Soares et al²³, sobre mujeres perimenopáusicas que reunían criterios DSM IV (sistema de clasificación de las enfermedades mentales) de depresión mayor, depresión menor o distimia, se observó una remisión de los síntomas depresivos en un 68% de las pacientes tratadas con 17 β -estradiol comparado con un 20% en el grupo con placebo, concluyendo que la aplicación transdérmica de la hormona es un tratamiento efectivo en estas mujeres.

La base bioquímica de este hallazgo empírico se encontró en un estudio aleatorizado prospectivo de Bukulmez et al²⁴, donde se concluyó que el tratamiento continuo con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona y tibolona incrementa la unión de imipramina tritiada en plaquetas y mejora el humor. La mejoría en el estado de ánimo ocasionada por la tibolona podría ocurrir a través del sistema serotoninérgico, como en el caso de los estrógenos.

Sin embargo, las conclusiones derivadas del estudio de Binder et al²⁵, aunque limitadas por el escaso tamaño de la muestra (52) y por la relativa corta duración del tratamiento, sugieren que 9 meses de sustitución estrogénica en combinación con progestágenos no mejoran las funciones cognitivas en mujeres mayores de 75 años sin depresión o demencia. En consonancia con los datos anteriores, Girdler et al²⁶ tampoco encontraron variaciones clínicamente significativas en el estado de ánimo de la mayoría de las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos o estrógenos más progestágenos. Tampoco el estudio doble ciego sobre 69 mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de depresión mayor de Saletu et al²⁷ encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con 17 β -estradiol transdérmico y el grupo placebo, y encontró en ambos grupos una mejoría significativa tanto en el índice de Kupperman como en la *Hamilton Depression Rating Scale*. Según otros autores, como De Leo et al²⁸, la asociación de la THS con extracto de Kava-Kava podría representar una excelente arma terapéutica en las mujeres con menopausia establecida, en especial en aquellas que sufren depresión o ansiedad.

El estudio londinense de Khastgir et al²⁹ emplea la pauta de estrógenos más testosterona tras histerectomía con o sin doble anexectomía, que ha demostrado reducir la incidencia de estatus depresivo

y, por ello, estos autores propugnan la realización de monitorizaciones endocrinológicas periódicas para determinar la necesidad de estrógenos y el empleo sistemático de la citada terapia para disminuir la incidencia de la depresión posthisterectomía.

El estudio sobre una muestra aleatorizada de la población de la ciudad sueca de Goteborg³⁰ revela que, si bien la mayoría de las mujeres post y perimenopáusicas referían sufrir síntomas climatéricos (el 57% en el caso de depresión/irritabilidad), sólo el 21% recibía estrógenos, y que dicha sintomatología mejoraba en más del 90% de las pacientes tras la administración de THS.

Análisis de tratamientos hormonales específicos realizados por Zweifel et al³¹ sugieren que los estrógenos reducen de forma significativa el humor depresivo, que la progesterona aislada o en combinación con estrógenos se relaciona con una menor reducción de esta sintomatología y que los andrógenos solos o en combinación producen la mayor mejoría en el estado de ánimo deprimido. Se necesitarán más estudios con tamaños muestrales adecuados, asignación aleatoria, manipulaciones de los tratamientos doble ciego, y con medidas válidas y fidedignas de la intensidad de la depresión para consolidar estos resultados.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y PATOLOGÍA DEL SISTEMA HEPATOBILIAR

Hepatopatías

En el estudio de Simon³² sobre la seguridad de los regímenes estrógeno-androgénicos, se señala que bajas dosis de metiltestosterona, como las usadas en las mujeres (2,5 mg) más 1,25 mg de estrógenos esterificados producen infrecuentemente disfunción hepática. El uso de un régimen no oral de THS se ha propugnado para minimizar el efecto de los esteroides sobre el hígado, mientras que el patrón sérico de lípidos y lipoproteínas no difiere de forma significativa del régimen de tratamiento oral³³. Sin embargo, en un estudio a largo plazo (< 6 meses), Haines et al³⁴ encontraron que precisamente por evitar el efecto del primer paso hepático, la liberación percutánea no parece tener los cambios sostenidos en las lipoproteínas que se ven con el tratamiento oral.

Dado que la administración no oral de THS evita el efecto del primer paso de los esteroides en el hí-

gado, se hace necesario determinar si ello acarrea repercusiones sobre la concentración sérica de globulina transportadora de esteroides (SHBG) y el índice de testosterona libre. A este respecto, el estudio de Raudaskoski³⁵ determinó que las terapias continuas no orales no conducían a un exceso androgénico sustancial en mujeres posmenopáusicas. La administración intrauterina de levonorgestrel (LNG) parece presentar algún efecto hepático.

Los nuevos fármacos denominados *SERM* mimetizan los efectos de los estrógenos sobre el corazón, los huesos y el hígado³⁶, y la tibolona³⁷, un esteroide sintético diseñado para combinar los efectos favorables de los estrógenos, los progestágenos y los andrógenos en una sola sustancia para su uso como THS, ha ocasionado mejoría en las pruebas de función hepática en algunas pacientes.

Sin embargo, algunos estudios³⁸ señalan que los estrógenos actúan en el hígado mejorando y manteniendo los perfiles lipídicos, como se ha señalado anteriormente.

En el estudio de Bolaji et al³⁹, las pautas orales de THS combinada no ocasionaron cambios significativos en la glucosa sanguínea o en las enzimas hepáticas. Esta influencia mínima sobre las enzimas y la función hepática queda ilustrada por un caso recogido por Gdansky et al⁴⁰, donde se observa una regresión de tumores hepáticos múltiples ocasionados por anticoncepción hormonal oral (ACH), a pesar del empleo de THS transdérmica.

Fort et al⁴¹ realizaron un estudio en 128 mujeres posmenopáusicas durante 12 meses con diferentes pautas de THS, sin encontrar efectos negativos sobre las enzimas hepáticas (aspartatoaminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT], gammaglutamiltranspeptidasa [GGT], fosfatasa alcalina [FA]), que disminuyeron durante el tratamiento. La THS transdérmica no indujo un aumento en el valor de SHBG.

Ho et al⁴² investigaron la influencia de la THS sobre el eje somatotrópico, dado que el hígado es la mayor fuente de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) circulante, encontrándose que dicha producción se veía afectada significativamente en la pauta oral.

En los ocho ensayos clínicos controlados sobre los que Gitlin et al⁴³ llevaron a cabo un metaanálisis no se encontraron hepatotoxicidad, elevación clínicamente significativa de los valores bioquímicos hepá-

460 ticos o diferencias entre la pauta estrogénica aislada y la combinada si se aplicaban por períodos superiores a 24 meses, y se constituían así los estrógenos esterificados más metiltestosterona como una terapia segura en lo referente a la función hepática.

Gelfand et al⁴⁴ intentaron delimitar la seguridad de la pauta de estrógenos más andrógenos en la THS, realizando una revisión de la bibliografía publicada al respecto. Al parecer, en relación con la toxicidad hepática, son extremadamente raros la ictericia, la peliosis hepática o el carcinoma hepatocelular, si bien la sensibilidad individual al potencial hepatotóxico de los andrógenos orales alquilados y no alquilados varía considerablemente.

La Vecchia et al⁴⁵ determinaron que no existía asociación consistente entre THS y los cánceres de ovario, hígado, digestivos o de pulmón. Chida et al⁴⁶, por su parte, presentaron un caso en el que la THS mejoró la función hepática en una mujer menopáusica con sarcoidosis, lo que sugiere que la THS podría ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad en las pacientes posmenopáusicas.

En relación con el trasplante hepático, los profesionales de Detroit⁴⁷ apuntan la posibilidad del empleo de la THS como tratamiento de la osteoporosis presente en estas pacientes, y cuya etiología permanece en parte no aclarada. Reconocen, no obstante, la necesidad de valorar riesgos y beneficios de forma individual.

El estudio abierto prospectivo de Appelberg⁴⁸ para determinar la seguridad y la eficacia de la THS transdérmica en mujeres sometidas a trasplante hepático reveló que la función hepática y el balance hemostático no se vieron afectados por esta terapia y que los fármacos inmunosupresores y los estrógenos transdérmicos podían combinarse perfectamente.

Colelitiasis

El empleo de la THS transdérmica resulta especialmente importante para algunos tipos concretos de pacientes, entre las que se hallan aquellas que presentan un incremento del riesgo de padecer patología biliar y hepática⁴⁹. En la revisión de siete estudios observacionales, dos ensayos clínicos, dos series de casos, un estudio no aleatorizado y tres aleatorizados efectuada por Uhler et al⁵⁰, se conclu-

yó que la THS incrementa la probabilidad de desarrollar litiasis biliar.

Carcinomas del tracto biliar

Tavani et al⁵¹ encontraron relación entre los factores hormonales y reproductivos y los cánceres del tracto biliar, de modo que la menopausia se relacionaría con una disminución del riesgo de desarrollar los mismos, mientras que una menopausia tardía o el empleo de THS tenderían a incrementarlo (OR, 1,8 y 2,2, respectivamente), mientras que, por el contrario, Persson et al⁵² publicaron que el riesgo estimado de cánceres hepáticos y del tracto biliar se reduciría en aproximadamente un 40% con la pauta de estradiol y progestágeno.

Cirrosis biliar primaria

Con respecto al empleo de THS en la cirrosis biliar primaria, la THS se ha demostrado segura y efectiva para el tratamiento de la osteoporosis de estas pacientes, ya que ésta es del tipo de aumento de la velocidad de remodelación, sin suponer cambios estadísticamente significativos en los tests de función hepática⁵³.

Hay que tener en cuenta que la osteoporosis es una complicación de todas las enfermedades colestásicas y que, si bien no hay una terapia preventiva satisfactoria, los estrógenos podrían ser una buena opción en estas pacientes, aunque el trasplante hepático es la mejor opción para las que presentan fracturas⁵⁴.

Porfiria

Si bien la THS es un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de porfiria cutánea tarda (PCT), y la recomendación clínica es no emplearla en estas pacientes, Bulaj et al⁵⁵ compararon los valores de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), E₂, función hepática, depósitos férricos, excreción de porfirinas en orina y actividad de citocromo P450 1 A 2 entre un grupo de mujeres afectadas de PCT y un grupo control, sin encontrar diferencias significativas entre ambos, y considerando por tanto la administración transdérmica de estrógenos como segura.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y PATOLOGÍA DEL SISTEMA OSTEOARTICULAR

Artrosis

En el estudio PEPI⁵⁶ se encontró que en el grupo de mujeres posmenopáusicas de mayor edad y con cardiopatía coronaria no había efectos significativos con 4 años de tratamiento con estrógenos-progestágenos comparado con placebo en el dolor de rodilla y enfermedades relacionadas. Estos hallazgos no pudieron ser aplicados, sin embargo, a otros grupos de mujeres o al efecto de la THS en los cambios estructurales en la artrosis de rodilla.

En la revisión de Felson⁵⁷ se expone que los estudios epidemiológicos de mujeres que emplean THS apoyan de forma consistente que esas mujeres presentan una menor prevalencia de osteoartritis que las mujeres que no son tratadas, lo que sugiere un posible papel terapéutico para los estrógenos en la osteoartritis. En el mismo sentido, cabe citar el estudio de Spector et al⁵⁸, en que se encontró una asociación inversa entre el uso de THS y la artrosis radiográfica de rodilla, lo que indica un efecto protector, efecto que resultaría menos intenso en las articulaciones de la mano; por otro lado, en el estudio de Sandmark⁵⁹ se encontró un incremento del riesgo relativo para la afección de artrosis de rodilla de 1,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,6) en las mujeres mayores de 50 años sometidas a terapia estrogénica.

En el caso de la artrosis de cadera, Dennison⁶⁰ descubrió un efecto protector de la THS a largo plazo, mientras que se demostró un aumento del riesgo de la misma en las usuarias a corto plazo. Los resultados también sugieren que el riesgo es más elevado entre las mujeres que han sufrido ooforectomía uni o bilateral.

En relación con la patología de la articulación temporomandibular, tradicionalmente relacionada con el uso de estrógenos exógenos, los hallazgos de Hatch et al⁶¹ sobre 174 mujeres sometidas a estudio determinaron que la THS no pone a la mujer en una situación de mayor riesgo de desarrollar esta afección; por el contrario, el estudio de LeResche⁶² sí que sugiere que las hormonas reproductivas femeninas desempeñan un papel importante en la etiología del dolor orofacial, de modo que se observó aproximadamente un 30% más de casos en las mujeres receptoras de estrógenos que en las no expuestas, y se evidenció una clara relación dosis-respuesta.

Otosclerosis

Dado el conocido papel que ejercen los estrógenos en el desarrollo de la otosclerosis, la administración de THS se evitó mucho tiempo en mujeres que presentaban esta enfermedad. El uso de la ipriflavona, un isoflavonoide sintético que actúan como potenciador del efecto estrogénico, pero que carece de actividad estrogénica intrínseca, se propuso como prometedor para el tratamiento de determinadas enfermedades metabólicas que afectan al hueso, entre las que se cuenta la otosclerosis⁶³.

La revisión sistemática ejercida por Hartmann y Huber⁶⁴ para evaluar la bibliografía farmacéutica con relación a las contraindicaciones de la THS permitió a dichos autores concluir que las contraindicaciones para los cinco preparados de THS estudiados habían sido tomadas sin crítica previa de las de los anticonceptivos orales, pero en algunas de estas patologías, la THS no está realmente contraindicada, y éste es el caso de la otosclerosis.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y PATOLOGÍA TIROIDEA

Hipertiroidismo

Presentando un caso de una mujer posmenopáusica que durante el tratamiento estrógeno-progestagénico desarrolló signos y síntomas de orbitopatía, Ogard et al⁶⁵ sugirieron la importancia patogénica de los estrógenos y/o la progesterona en la inducción de orbitopatía. Para tratar de esclarecer dicho papel, se estudió a 45 familias en las que, al menos, dos miembros padecían una enfermedad autoinmune tiroidea⁶⁶. Se llegó a la conclusión de que el receptor estrogénico α y los genes de la aromatasa desempeñaban un importante papel en el desarrollo de estas afecciones. Sin embargo, en los 257 casos de microcarcinoma papilar de tiroides estudiados por Hori et al⁶⁷ ninguno de ellos fue positivo para receptores estrogénicos o de progesterona.

Los hallazgos de Foldes et al⁶⁸ indican que las mujeres con un nódulo tiroideo autónomo tienen reducción de la densidad de masa ósea sólo en el caso de que sean posmenopáusicas. Este efecto probablemente sería debido al incremento en la producción de hormonas tiroideas unida a la dismi-

462 nución de la protección estrogénica del esqueleto en la menopausia.

Lagndahl et al⁶⁹ afirmaron según sus observaciones que la osteoporosis y la sustitución estrogénica no están caracterizadas por concentraciones alteradas de hormonas tiroideas o una menor respuesta a ellas en la célula ósea. Sin embargo, se encontraron respuestas alteradas a la hormona paratiroidea (PTH) y el calcio.

Hipotiroidismo

El estudio de Arafah⁷⁰ partió de la base del incremento de las necesidades hormonales en mujeres hipotiroideas durante el embarazo, este fenómeno podía atribuirse exclusivamente al incremento de la TBG inducido por estrógenos, o algunos otros factores no bien conocidos. Con el fin de esclarecer la influencia de las hormonas sexuales femeninas en esta patología, se tomaron 11 mujeres posmenopáusicas con función tiroidea normal y 25 hipotiroideas en tratamiento con tiroxina, y se encontró que la terapia estrogénica incrementaba la necesidad de tiroxina en el segundo grupo.

Como aseveró Carling⁷¹, el polimorfismo genético en los receptores estrogénicos presumiblemente no esté directamente implicado en la tumorigénesis paratiroidea. Sin embargo, parece interactuar aumentando los trastornos bioquímicos del hipertiroidismo primario mediante posibles influencias en la acción periférica de la PTH y la regulación cálcica de su secreción.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA Y PATOLOGÍA AUTOINMUNE

Artritis reumatoide

Las hormonas sexuales pueden ejercer sus efectos inmunomoduladores en la sinovitis de la artritis reumatoide (AR), ya que los monocitos, linfocitos y macrófagos sinoviales poseen receptores funcionales para estrógenos y andrógenos y pueden metabolizar las hormonas gonadales⁷². Sin embargo, la ausencia de alteraciones en los valores séricos de las pacientes con AR y las demostradas propiedades inmunestimulantes de los estrógenos han representado un pobre estímulo para probar la terapia estrogénica en

la AR, si bien tanto la THS como los bisfosfonatos están indicados en el tratamiento de la osteoporosis de las pacientes con AR, especialmente las posmenopáusicas⁷³ dado que, como afirma Hall⁷⁴, el metabolismo óseo está desacoplado en la AR crónica. La formación ósea parece estar reducida, en parte reflejando la actividad de la enfermedad, mientras que la resorción está incrementada solamente en los usuarios de corticoides. La THS reduce la resorción ósea independientemente del uso de esteroides, enfatizando su valor en el tratamiento de la mujer posmenopáusica con AR. La THS demostró igualmente mejorar la sensación subjetiva de bienestar en las pacientes con AR, en el estudio de Mayeux y Johnson⁷⁵.

En el estudio retrospectivo sobre 434 mujeres afectadas de AR realizado por Siegmeth⁷⁶, se aprecia que la progresión de la enfermedad no está muy influida por la situación hormonal o el tratamiento sustitutivo. Los autores afirman que los efectos positivos o negativos dependerían considerablemente de las condiciones individuales del estudio.

Lupus eritematoso sistémico

En el año 2001 fue publicado un estudio en el que Mok et al⁷⁷ mantenían que no existen datos prospectivos que muestren un efecto deletéreo de los estrógenos exógenos en la actividad del lupus eritematoso sistémico (LES) en humanos. Se subrayó, asimismo, que el discreto aumento en el riesgo de tromboembolia venosa que supone la THS no debería ser el mayor impedimento para usar THS en menopáusicas, considerando sus varios efectos saludables. También de ese año, cabe citar el estudio de Petri⁷⁸ en el que se asevera que, si bien los estudios de cohortes sugieren un incremento en la incidencia de LES tanto con ACHO como con THS, estudios retrospectivos recientes sugieren que el riesgo de brotes de la enfermedad no se incrementa con la THS.

Según la experiencia de Kreidstein⁷⁹ sobre 16 pacientes posmenopáusicas con LES que habían sido usuarias de THS durante al menos 12 meses en comparación con otras personas sanas de control, el uso de THS en las mujeres con LES no parecía incrementar la ratio de brotes sobre un año de seguimiento.

Sin embargo, en el estudio de Sánchez-Guerrero et al⁸⁰ se concluyó que la THS estaba asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar LES, y que

dicho incremento era proporcional al tiempo de duración de la terapia hormonal y era máximo para las usuarias en el momento del estudio (riesgo relativo [RR] = 2,5; IC del 95%, 1,2-5,0). Aunque en ese mismo año Boumpas et al⁸¹ afirmaron que la THS no parecía causar deterioro clínico en pacientes con LES, según los artículos en lengua inglesa publicados durante los 5 años precedentes que fueron revisados para el estudio.

En un estudio del departamento de reumatología de Hong-Kong⁸² para determinar el efecto de la THS en el número e intensidad de brotes en una cohorte de 34 pacientes afectadas de LES que se siguieron prospectivamente, la terapia estrogénica apareció como bien tolerada y segura. Su potencial efecto beneficioso podría tener más peso que sus efectos deletéreos sobre la actividad de la enfermedad. Sin embargo, Buyon⁸³ afirma que los estudios recientes que sugieren que la THS sería bien tolerada en las pacientes posmenopáusicas (a pesar de ser retrospectivos y carecer del uso de medidas validadas de la actividad de la enfermedad), pero esto sería exclusivamente válido en las pacientes con enfermedad inactiva o estable moderada y con bajo riesgo de trombosis, que podrían beneficiarse sin cambios en la actividad de la enfermedad. Ante esta miscelánea de resultados, podemos afirmar, como Le Thi Tough en 2000⁸⁴, que la influencia de la menopausia y la THS en la enfermedad lúpica aún no ha sido totalmente esclarecida.

Mientras se desarrollan estudios más amplios al respecto, tiene cierto interés citar las aseveraciones de Lakshminarayanan⁸⁵ sobre los factores de riesgo para la disminución de la densidad de masa ósea en pacientes con LES, donde queda recogido que la hidroxiclороquina parece proteger contra esta pérdida

de densidad en las pacientes lúpicas tratadas con corticoides, lo que podría tenerse en cuenta en las pacientes en las que desee evitarse el uso de THS.

Síndrome de Sjögren

Los estrógenos podrían desempeñar un papel en la patogenia del síndrome de Sjögren (SS) en algunas pacientes, según Nagler y Pollack⁸⁶, que publicaron los casos de 2 pacientes tratadas con estrógenos que desarrollaron sendos SS, más grave el de la paciente a la que se administró mayor dosis.

CONCLUSIONES

Si bien en algunos casos el efecto deletéreo o positivo de la THS sobre determinadas patologías está bien documentado, para la mayoría de ellas son necesarios estudios ulteriores de diseño adecuado que arrojen conclusiones de buen grado de evidencia y condicionen la conducta terapéutica de los profesionales de la ginecología en lo que a este campo se refiere. Cabe, no obstante, resaltar dos aspectos: el primero, que es importante no extrapolar conclusiones derivadas de estudios que emplean determinadas dosis y principios activos para otros diferentes (de la misma forma que no es posible equiparar los efectos de los anticonceptivos hormonales orales a los de la THS en estas situaciones patológicas), y el segundo, que con independencia de lo publicado hasta el momento al respecto, la máxima de individualizar la terapia en cada caso ha de regir también la prescripción de THS en mujeres con patología asociada.

BIBLIOGRAFÍA

Alzheimer y Parkinson

1. Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1998;844:153-65.
2. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:435-40.
3. Kuchel GA, Tannenbaum C, Greenspan SL, Resnick NM. Can variability in the hormonal status of elderly women assist in the decision to administer estrogens? *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:109-16.
4. Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Ravid R, Muller-Spahn F. Hippocampal estrogen beta-receptor immunoreactivity is increased in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001;908:113-9.

5. Behl C. Estrogens against Alzheimer disease? The female sexual hormone as a protective neurohormone. *MMW Fortschr Med* 2001;143(Suppl 2):33-5.
6. Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18:347-58.
7. Shepherd JE. Effects of estrogen on cognition mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41:221-8.
8. Schonknecht P, Pantel J, Klinga K, Jensen M, Hartmann T, Salbach B, et al. Reduced cerebrospinal fluid estradiol levels are associated with increased beta-amyloid levels in female patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;307:122-4.
9. Panidis DK, Matalliotakis IM, Rouso DH, Kourtis AI, Koumantakis EE. The role of estrogen replacement therapy in Alzheimer's disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:86-91.
10. Van Amelsvoort T, Compton J. Murphy in vivo assessment of the effects of estrogen on human brain. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:273-6.
11. Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001; 57:605-12.

Parkinson

12. Ohtani H, Nomoto M, Douchi T. Chronic estrogen treatment replaces striatal dopaminergic function in ovariectomized rats. *Brain Res* 2001;900:163-8.
13. Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1998;844:153-65.
14. Leranth C, Roth RH, Elsworth JD, Naftolin F, Horvath TL, Redmond DE Jr. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory. *J Neurosci* 2000;20:8604-9.
15. Kompoliti K. Estrogen and movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:318-26.
16. Blanchet PJ, Fang J, Hyland K, Arnold LA, Mouradian MM, Chase TN. Short-term effects of high-dose 17beta-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology* 1999;53:91-5.

Epilepsia

17. Peebles CT, McAuley JW, Moore JL, Malone HJ, Reeves AL. Hormone replacement therapy in a postmenopausal woman with epilepsy. *Ann Pharmacother* 2000;34:1028-31.
18. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1402-7.
19. Crawford P, Lee P. Gender difference in management of epilepsy-what women are hearing. *Seizure* 1999;8:135-9.

20. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40:205-10.
21. Backstrom T. Symptoms related to the menopause and sex steroid treatments. *Ciba Found Symp* 1995;191:171-80; discussion 180-6.

Depresión

22. Archer JS. NAMS/Solvay Resident Essay Award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause* 1999;6:71-8.
23. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
24. Bukulmez O, Al A, Gurdal H, Yarali H, Ulug B, Gurgan T. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2001;75:737-43.
25. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137-46.
26. Girdler SS, O'Brian C, Steege J, Grewen K, Light KC. A comparison of the effect of estrogen with or without progesterone on mood and physical symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:637-46.
27. Saletu B, Brandstatter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;122:321-9.
28. Rudolph I, Zimmermann T, Kaminski K, Jandova K, Borovsky B, Ahrendt HJ, et al. Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri- and postmenopausal women after the use of a hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22:51-6.
29. Khastgir G, Studd J. Hysterectomy, ovarian failure, and depression. *Menopause* 1998;5:113-22.
30. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:442-8.
31. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:189-212.

Hepatopatías

32. Simon JA. Safety of estrogen/androgen regimens. *J Reprod Med* 2001;46(3 Suppl):281-90.

33. Raudaskoski TH, Tomas EI, Paakkari IA, Kauppila AJ, Laatikainen TJ. Serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women receiving transdermal oestrogen in combination with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Maturitas* 1995;22:47-53.
 34. Haines CJ, Chung TK, Masarei JR, Tomlinson B, Lau JT. The effect of percutaneous oestrogen replacement therapy on Lp(a) and other lipoproteins. *Maturitas* 1995;22:219-25.
 35. Raudaskoski T, Laatikainen T, Kauppila A. Sex-hormone binding globulin as an indicator of the hepatic impacts of continuous combined hormone replacement regimens. *Maturitas* 1998;29:87-92.
 36. Dardes RC, Jordan VC. Novel agents to modulate oestrogen action. *Br Med Bull* 2000;56:773-86.
 37. O'Brien M, Montes A, Powles TJ. Hormone replacement therapy as treatment of breast cancer - A phase II study of Org OD 14 (tibilone). *Br J Cancer* 1996;73:1086-8.
 38. Sarrel PM. Cardiovascular disease in women: implications of hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996;41:90-3.
 39. Bolaji II, Mortimer G, Grimes H, Tallon DE, O'Dwyer E, Fottrell PF. Clinical evaluation of near-continuous oral micronized progesterone therapy in estrogenized postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:41-7.
 40. Gdanský E, Beller U, Neuman M, Halevy J, Lebensart PD. Regression of hepatic tumors during transdermal estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:75-8.
 41. Foth D, Romer T, Panzig E. Hepatic changes in different hormone replacement therapies in climacteric]. *Zentralbl Gynakol* 1995;117:349-52.
 42. Ho KK, O'Sullivan AJ, Weissberger AJ, Kelly JJ. Sex steroid regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res* 1996;45:67-73.
 43. Gitlin N, Korner P, Yang HM. Liver function in postmenopausal women on estrogen-androgen hormone replacement therapy: a meta-analysis of eight clinical trials. *Menopause* 1999;6:216-24.
 44. Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen-androgen hormone replacement therapy: a review of the safety literature, 1941 to 1996. *Clin Ther* 1997;19:383-404; discussion 367-8.
 45. La Vecchia C, Brinton LA, McTieman A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001;39:97-115.
 46. Chida K, Shirai M, Sato M, Sato J, Nakamura H. Successful treatment of hepatic sarcoidosis with hormone replacement in a postmenopausal woman. *Respirology* 1999;4:259-61.
 47. Ng TM, Bajjoka IE. Treatment options for osteoporosis in chronic liver disease patients requiring liver transplantation. *Ann Pharmacother* 1999;33:233-5.
 48. Appelberg J, Isoniemi H, Nilsson CG, Hockerstedt K, Ylostalo P. Safety and efficacy of transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal liver transplanted women. A preliminary report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:660-4.
- Patología biliar**
49. Foidart JM, Desreux J, Pintiaux A, Moreau L. Transdermal replacement hormone therapy: a trend or an advantage? *Rev Med Liege* 1998;53:208-11.
 50. Uhler ML, Marks JW, Judd HL. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:162-7.
 51. Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Menstrual and reproductive factors and biliary tract cancers. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:241-7.
 52. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy - Long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer* 1996;67:327-32.
 53. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999;19:188-92.
 54. Heathcote J. Treatment of primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:605-9.
- Porfiria**
55. Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, Miller KL, Bergonia HA, Ajioka RS, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med* 2000;136:482-8.
- Artrosis**
56. Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:811-8.
 57. Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:269-72.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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* 1998;37:1198-202.
 61. Hatch JP, Rugh JD, Sakai S, Saunders MJ. Is use of exogenous estrogen associated with temporomandibular signs and symptoms? *J Am Dent Assoc* 2001;132:319-26.
 62. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 1997;69:153-60.

466 Otosclerosis

63. Head KA. Ipriflavone: an important bone-building isoflavone. *Altern Med Rev* 1999;4:10-22.
64. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:163-8.

Hipertiroidismo

65. Ogard CG, Ogard C, Almdal TP. Thyroid-associated orbitopathy developed during hormone replacement therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:426-7.
66. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion ES, Davies TF, Greenberg DA. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease. II. Selected gender-related genes and the X-chromosome. International Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3290-5.
67. Hori Y, Kashima K, Daa T, Yokoyama S, Nakayama I, Noguchi S. Relationship between cell proliferation activity and morphological characteristics of papillary microcarcinoma in the thyroid of Graves' disease. *Pathol Int* 1995;45:846-53.
68. Foldes J, Lakatos P, Zsadyani J, Horvath C. Decreased serum IGF-I and dehydroepiandrosterone sulphate may be risk factors for the development of reduced bone mass in postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 1997;136:277-81.
69. Langdahl BL, Loft AG, Møller N, Weeke J, Eriksen EF, Mosekilde L, et al. Is skeletal responsiveness to thyroid hormone altered in primary osteoporosis or following estrogen replacement therapy? *J Bone Miner Res* 1997;12:78-88.

Hipotiroidismo

70. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9.
71. Carling T, Rastad J, Kindmark A, Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G. Estrogen receptor gene polymorphism in postmenopausal primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997;122:1101-5; discussion 1106.

Artritis reumatoide

72. Cutolo M. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:881-95.
73. Suzuki Y, Uehara R, Ide M, Ichikawa Y. Osteoporosis in rheumatoid arthritis]. *Nippon Rinsho* 1998;56:1598-603.
74. Liang MH, Karlson EW. Female hormone therapy and the risk of developing or exacerbating systemic lupus erythematosus

or rheumatoid arthritis. *Proc Assoc Am Physicians* 1996;108:25-8.

75. Mayeaux EJ Jr, Johnson C. Current concepts in postmenopausal hormone replacement therapy. *J Fam Pract* 1996;43:69-75.
76. Siegmeth W, Fellmann-Bauer A, Nahler G. Hormonal status of the woman and its effect on symptoms and progression of chronic polyarthritis]. *Acta Med Austriaca* 1996;23:124-8.

LES

77. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:426-35.
78. Petri M. Exogenous estrogen in systemic lupus erythematosus: oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Lupus* 2001;10:222-6.
79. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:2149-52.
80. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Col-ditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-3.
81. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2. Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995;123:42-53.
82. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:342-6.
83. Buyon JP. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Am Med Womens Assoc* 1998;53:13-7.
84. Le Thi Huong D, Wechsler B, Piette JC. Effect of pregnancy, menopause and hormone substitution therapy on disseminated systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2000;29:55-60.
85. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102-8.

Síndrome de Sjögren

86. Nagler RM, Pollack S. Sjogren's syndrome induced by estrogen therapy. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:209-14.