

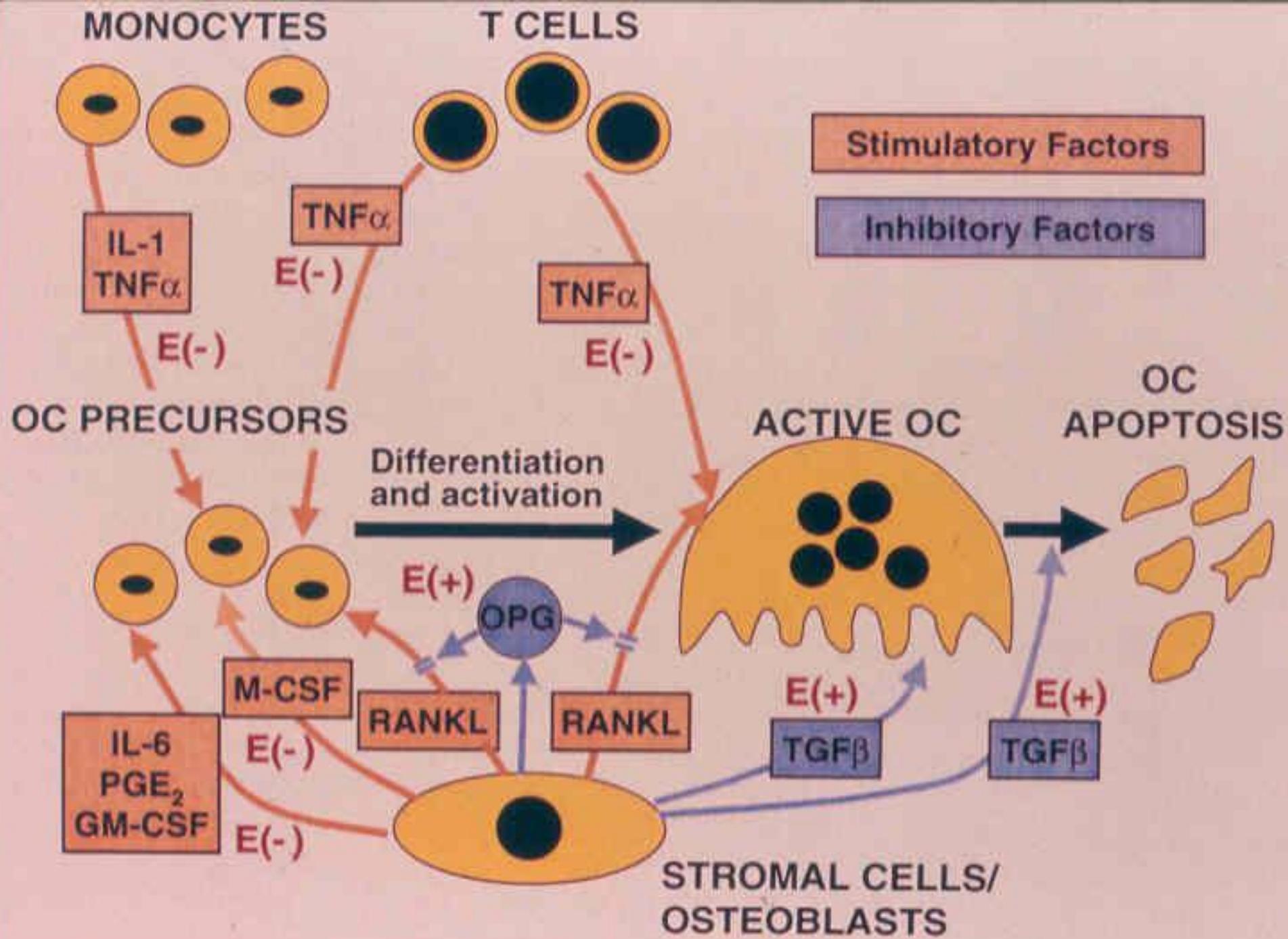
Enfermedades reumatologicas

Su relacion con climaterio

Oswaldo Daniel Messina
Medico Reumatologo

Conceptos generales

- Las enfermedades reumatológicas tiene una distribución por sexo heterogénea
- LES fem / masc 9/1
- AR fem / masc 3/1
- EA masc / fem 5/ 1



Conceptos generales

- Estrógenos administrados como contraceptivos o como terapia hormonal de reemplazo en pacientes con lupus sistémico exacerban la enfermedad y pueden aumentar el número de brotes de LES
- Antiestrógenos y andrógenos tienen el efecto opuesto en pacientes con LES
- Pacientes con LES tienen niveles más elevados de estrógenos y menores de DHEAS .
- LES rebrota con menor frecuencia luego de la menopausia

DHEAS y Lupus sistémico

- Distribucion por sexo 90% F : 10% M
- Bajos niveles de DHEAS y otros androgenos en mujeres con LES (*Lahita et al, Verthelyi et al*).
- DHEAS y testosterona son suprimidos por GC (*Hedman et al*).
- IL 2 disminuida en LES. In vitro DHEAS aumenta los niveles de IL 2
- DHEAS inhibe IL 6 (celulas mononucleares) (*Alcocer Varela , Alarcon Segovia*)

Mortalidad en LES

- Se analizo retrospectivamente 168 mujeres con LES según el momento del diagnostico (antes o luego de la menopausia) vs controles.
- Mujeres premenopausicas con LES tuvieron una mortalidad 4 veces mayor que controles sanas vs LES postmenopausicas y controles sanas postmenopausicas.

Conceptos generales

- El lupus eritematoso sistémico tiende a rebrotar en periodo premenstrual ,durante el embarazo (57% de las embarazadas con LES) y ocasionalmente en el puerperio .
- Lactancia fue asociada a riesgo disminuido de brotes
- La administracion de prednisona no previene los brotes.

Accion de las hormonas sobre la inmunidad

- Estradiol aumenta la produccion de autoanticuerpos.
- La poblacion de linfocitos T es deprimida por estradiol y la de linfocitos B , estimulada.
- La respuesta humoral es estimulada por estradiol.
- Estradiol tambien disminuye la actividad de linfocitos T supresores.La actividad citotoxica de natural killer se reduce en forma dosis dependiente.

Accion de las hormonas sobre la inmunidad 2

- Estrógenos estimulan la producción de inmunoglobulinas y de anticuerpos anti – DNA y la actividad de linfocitos B.
- Testosterona no afecta la actividad de linfocitos B CD5, aumenta la actividad de linfocitos T supresores y suprimen la respuesta de IgG e IgM a antígenos y a lipopolisacáridos TNP .

Accion de las hormonas sobre la inmunidad 3

- Prolactina estimula la respuesta inmune mediada por anticuerpos, accion que se neutraliza por bromocriptina .Este efecto tambien puede estar mediado por IL-2 y IFN gamma .Prolactina esta elevada en algunos pacientes con lupus sistematico.
- Androgenos ,DHEA, antiestrogenos (danazol) y bromocriptina han sido propuestos para el *tratamiento* de pacientes con lupus sistematico.

Influencia hormonal en la patogénesis de las enfermedades reumatológicas. Las evidencias

- Las enfermedades reumatológicas tienen una frecuencia variable según el sexo.
- Enfermedades del tejido conectivo (modelo Lupus sistémico) y las poliartritis crónicas predominan en la mujer , las EASN (espondiloartropatías seronegativas) son más frecuentes en el varón .

Las evidencias 2

- El desarrollo y la actividad clínica de la artritis reumatoidea tienden a *mejorar* por la terapia estrogénica y el embarazo y a rebrotar dentro de los 6 meses post parto mientras que el lupus sistémico tiende a presentar rebrotes y a *empeorar* durante el embarazo

Las evidencias ... 3

- El 75% de las pacientes con Artritis reumatoidea mejoran su estado clinico mientras que el 50 % de las pacientes con lupus sistematico empeoran durante el embarazo . Nefritis lupica,anticuerpos antifosfolipidicos e historia previa de perdida fetal aumentan el riesgo de complicaciones durante la gestacion en LES.
- AR tiende a rebrotar en el post parto en el 90% de los casos

Las evidencias 4

Bases biológicas ... 1

- AR se considera una enfermedad con predominancia de respuesta inmune Th1 (predominancia de *respuesta mediada por células*) mientras que LES exhibe predominancia de respuesta Th2 (mediada por anticuerpos e *inmunidad humoral*)

Bases biológicas ...2

- El embarazo “ *desvía* “ la respuesta inmune de Th1 a Th2 aumentando los niveles de citoquinas anti inflamatorias como IL-4 , IL-10 que pueden contribuir a la mejoría clínica en pacientes con artritis reumatoidea (AR)

Bases biológicas ...3

- El aumento de niveles de estrógeno y progesterona durante el embarazo “desvian” la respuesta inmune de Th1 a >Th2 (que es la predominante en LES) y contribuyen a desencadenar brotes en pacientes con LES en particular nefritis lúpica.
- Otro factor negativo es el aumento de prolactina que se halla elevada en pacientes con LES en ambos sexos y que estimula la respuesta autoinmune.

Gender and risk of autoimmune diseases: possible role of estrogenic compounds*

- *Ahmed Sa et al. Environ Health Perspect. 1999.
- *Estrogenos* ... Disminuyen el numero de linfocitos T tanto en organos linfoides en desarrollo como maduros.
- Inducen hipoactividad de celulas T e hiperactividad de celulas B , promueven la produccion de autoanticuerpos dirigidos hacia DNA nativo, fosfolipidos , aumentan el numero de plasmocitos y el numero de autoanticuerpos .

Estrogen enhancement of anti
double stranded DNA antibody
and immunoglobulin G
production in peripheral blood
mononuclear cells from patients
with SLE

Kanda et al Arthritis and Rheum , 1999

Estrogen enhancement of

- Estrogenos aumentan en forma policlonal la produccion de Ig G incluyendo IgG anti DNAds (nativo) en pacientes con LES en monocitos de sangre periferica aumentando la actividad de celulas B_y promoviendo la produccion de IL 10 monocitaria.
- Estos hallazgos sustentan en parte la accion de estrogenos en la patogenesis de LES.

Efecto del embarazo en LES

- Existe una tendencia a favor de una mayor frecuencia de brotes de LES durante el embarazo, generalmente asociados a signo sintomatología musculoesquelética, cutánea y síntomas constitucionales (Petri M et al)

ESTROGENOS

- Incrementan en forma policlonal la producción de IgG incluyendo IgG con actividad anti DNA nativo (ds) en pacientes con LES aumentando la actividad de células B y promoviendo la producción de IL-10 por los monocitos. Estos hallazgos fundamentan el papel de estrógenos en la patogénesis de LES

ESTROGENOS Y ARTRITIS REUMATOIDEA.....

- Recomendados para tratar OP en AR
- Mujeres jóvenes con AR pueden embarazarse y utilizar contraceptivos.
- El uso de hormonas en LES no esta aconsejado en forma general aunque algunos autores (M Urowitz) no hallaron mayor frecuencia de brotes en pacientes con LES y THR .

Hormonas y artritis reumatoidea...

- Macrófagos monocitos y linfocitos sinoviales tienen receptores para andrógenos y estrógenos.
- Andrógenos tienen actividad inmunosupresora.
- Una relación andrógenos/estrógenos disminuida se halla en fluidos como sangre, líquido sinovial, y saliva) de pacientes con artritis reumatoidea
- DHT, DHEAS y testosterona o antiestrógenos han sido postulados como terapia adyuvante en AR al menos en varones.

Oral contraceptives and RA results from a care-based incident case- control study

- La contracepcion tiene un efecto protector en el inicio o empeoramiento de poliartritis en artritis reumatoidea (solo “current users” y no en “ ever users “).

Brennan P et al , 1997.

LES , embarazo y resultados..

- Pacientes que se embarazan durante un periodo de remision de la enfermedad lupica, tienen mejor evolucion y menos complicaciones fetales del recién nacido

.....

Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus *

- Se examino la relacion entre el uso en el pasado de contraceptivos orales y el desarrollo de LES.
- Cohorte prospectiva de 121 645 mujeres controladas cada 24 meses entre 1976 y 1990.
- RR past users vs ever users : 1.4
- RR past users vs never users : 1.9

* Sanchez –Guerrero J et al *Arthritis and Rheum* 1997, May 40(5)
804-8

Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus*

- Examinaron la relacion entre uso de hormonas en la postmenopausia y el desarrollo de LES
- 69345 enfermeras edad entre 30 y 55 a en 1976 clasificadas como utilizadoras de estrogenos (never or ever, past or current)
- RR never vs current users : 2.1
- RR never vs ever users : 1.8

* Sanchez –Guerrero et al . *Ann Int Med* 1995 Mar 15 :122(6)430-3

Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome : what advice should we be giving ?

- 86 mujeres con LES y/o SAF.
- Una de 19 (5%) (combined oral contraceptive pill) presento un brote de LES.

Siete de 32 (22%) con SAF usando COCP presento un episodio de trombosis. 39 (45%) no recibieron informacion sobre contracepcion y a 37 (46%) se les aconsejo que la eviten.

Los contraceptivos no aumentaron la posibilidad de brote lupico .La contracepcion con gestagenos de segunda o tercera generacion estan *contraindicados* en mujeres con SAF .

Lakasing L , Khamashta M , 2001.

Contraception in women suffering from SLE

- Las preparaciones conteniendo estrógenos no son aconsejables por la posibilidad de brotes lúpicos.

Gestágenos derivados de 19 noresteroides no son aconsejables.(por su efecto vascular).

Baja dosis de progestágenos derivados de 17 OH progesterona parecen ser de elección.

Musson P, Serfaty D , Puissant A , 1985.

Safety of estrogen in lupus erythematosus National assessment (SELENA)

- 183 mujeres premenopausicas con LES
- AC oral vs placebo
- AC oral etinilestradiol 35 mcg + noretindrona 0.5 -1 mg por 12 –28 dias ciclo
- Brotes de LES 7/91 (7.7%) AC oral
7/92 (7.6%) en grupo placebo.

Pacientes con SAF no fueron incluidas .

*Petri M et al ACR meeting San Antonio Tx USA
October 18th , 2004*

Safety of use and effect on disease activity of three contraceptive methods in women with SLE . A one year follow up clinical trial .

- 162 mujeres mejicanas con LES
- AC orales combinados (etinilestradiol 30 mcg/dia + levonorgestrel 150 mg/dia), gestagenos solamente (levonorgestrel 0.3 mg/dia) o DIU.
- Numero de brotes 36, 37 y 37 durante 505,441 y 540 pacientes / meses de seguimiento.
- *Sanchez-Guerrero J et al ACR meeting San Antonio Tx , October 18th , 2004*

Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages

Cutolo et al J Clin Endocrinol Metab 1996

- *Demostraron la presencia de receptores para androgenos y estrogenos en cultivo de macrofagos obtenidos de sinovial de pacientes con artritis reumatoidea Vs controles sanos*
- *En pac con AR se hallaron receptores solubles y nuclear tipo I (alta afinidad y baja capacidad) y tipo II (baja afinidad y alta capacidad) tanto para estrogenos como para androgenos*

Menopause in patients with autoimmune diseases.

- Falla ovarica prematura se relaciona con trastornos autoinmunes . LES en la post menopausia la actividad de la enfermedad es menor , el daño acumulado de organos es mayor pero relacionado a los años de enfermedad .La menopausia temprana es un factor de riesgo independiente para AR y el status post menopausico esta asociado a mayor daño articular y discapacidad .

Sammaritano L . Autoimmun Rev 2012 ,May

Early menopause is an independent predictor of RA

- 30447 (18326 mujeres) relevamiento en la comunidad .Menopausia temprana (antes de los 45 años) se asocio como factor de riesgo independiente con el diagnostico de AR (OR 2.42 95% IC , 1.32 a 4.45) y permanecio como factor de riesgo luego de ajustar para habito de fumar, nivel de educacion y tiempo de lactancia (OR 1.92, 95% IC , 1.02 a 3.64) .

Terapia hormonal de reemplazo

Vision del reumatologo

- Util para la prevencion de la osteoporosis asociada a AR sin mayores riesgos de inducir brotes de la enfermedad reumatoidea.
- NO aprobada por FDA o EMEA para el tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides.
- Indicacion debatida y NO recomendada en pacientes con LES (induccion de brotes de la enfermedad ?).**Contraindicada en ptes con SAF.**

Enfermedades reumatológicas y embarazo

Oswaldo Daniel Messina

Embarazo y su relacion con..

- Lupus sistematico
- Artritis reumatoidea
- Esclerosis sistematica
- Accion de los farmacos que se utilizan en Reumatologia .
- Manejo de las pacientes embarazadas con patologia reumatologica

Conceptos clinicos generales..

- Las pacientes con patologia reumatologica deben ser correctamente informadas de los riesgo de un embarazo
- El embarazo debe planearse en un periodo en que la enfermedad reumatologica este en remision clinica .
- Las pacientes deben ser monitoreadas regularmente durante la gestacion y postparto por un equipo integrado por obstetra, reumatologo y neonatologo.
- En caso de recaida clinica durante el embarazo un tratamiento agresivo debe ser instituido porque la enfermedad activa es mas deleterea para el feto que los farmacos.

Conceptos clinicos generales II

- En comienzo de una enfermedad durante el embarazo tienen un pronostico particularmente severo ..(EMTC, vasculitis miositis)..

Conceptos generales III

- Androgenos tienden a disminuir la respuesta autoinmune (EA , varones)
- Estrogenos y prolactica tienden a aumentar la respuesta autoinmune.(LES).

Efecto del embarazo en LES

- Existe una tendencia a favor de una mayor frecuencia de brotes de LES durante el embarazo, generalmente asociados a signo sintomatología musculoesquelética, cutánea y síntomas constitucionales (Petri M et al)

ESTROGENOS

- Incrementan en forma policlonal la producción de IgG incluyendo IgG con actividad anti DNA nativo (ds) en pacientes con LES aumentando la actividad de células B y promoviendo la producción de IL-10 por los monocitos. Estos hallazgos fundamentan el papel de estrógenos en la patogénesis de LES

ESTROGENOS Y ARTRITIS REUMATOIDEA.....

- Recomendados para tratar OP en AR
- Mujeres jóvenes con AR pueden embarazarse y utilizar contraceptivos.
- El uso de hormonas en LES no esta aconsejado en forma general aunque algunos autores (M Urowitz) no hallaron mayor frecuencia de brotes en pacientes con LES y THR .

Hormonas y artritis reumatoidea...

- Macrófagos monocitos y linfocitos sinoviales tienen receptores para andrógenos y estrógenos.
- Andrógenos tienen actividad inmunosupresora.
- Una relación andrógenos/estrógenos disminuida se halla en fluidos como sangre, líquido sinovial, y saliva) de pacientes con artritis reumatoidea
- DHT, DHEAS y testosterona o antiestrógenos han sido postulados como terapia adyuvante en AR al menos en varones.

LES , embarazo y resultados..

- Pacientes que se embarazan durante un periodo de remision de la enfermedad lupica, tienen mejor evolucion y menos complicaciones fetales del recién nacido

.....

Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus *

- Se examino la relacion entre el uso en el pasado de contraceptivos orales y el desarrollo de LES.
- Cohorte prospectiva de 121 645 mujeres controladas cada 24 meses entre 1976 y 1990.
- RR past users vs ever users : 1.4
- RR past users vs never users : 1.9

* Sanchez –Guerrero J et al *Arthritis and Rheum* 1997, May 40(5)
804-8

Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus*

- Examinaron la relacion entre uso de hormonas en la postmenopausia y el desarrollo de LES
- 69345 enfermeras edad entre 30 y 55 a en 1976 clasificadas como utilizadas de estrogenos (never or ever, past or current)
- RR never vs current users : 2.1
- RR never vs ever users : 1.8

* *Sanchez –Guerrero et al . Ann Int Med 1995 Mar 15 :122(6)430-3*

Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome : what advice should we be giving ?

- 86 mujeres con LES y/o SAF.
- Una de 19 (5%) (combined oral contraceptive pill) presento un brote de LES.

Siete de 32 (22%) con SAF usando COCP presento un episodio de trombosis. 39 (45%) no recibieron informacion sobre contracepcion y a 37 (46%) se les aconsejo que la eviten.

Los contraceptivos no aumentaron la posibilidad de brote lupico .La contracepcion con gestagenos de segunda o tercera generacion estan *contraindicados* en mujeres con SAF .

Lakasing L , Khamashta M , 2001.

Contraception in women suffering from SLE

- Las preparaciones conteniendo estrógenos no son aconsejables por la posibilidad de brotes lúpicos.

Gestágenos derivados de 19 noresteroides no son aconsejables.(por su efecto vascular).

Baja dosis de progestágenos derivados de 17 OH progesterona parecen ser de elección.

Musson P, Serfaty D , Puissant A , 1985.

Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages

Cutolo et al J Clin Endocrinol Metab 1996

- *Demostraron la presencia de receptores para androgenos y estrogenos en cultivo de macrofagos obtenidos de sinovial de pacientes con artritis reumatoidea Vs controles sanos*
- *En pac con AR se hallaron receptores solubles y nuclear tipo I (alta afinidad y baja capacidad) y tipo II (baja afinidad y alta capacidad) tanto para estrogenos como para androgenos*

LES y embarazo

- La fertilidad en mujeres con LES es normal
- La pérdida fetal es significativamente más frecuente.
- Aborto espontáneo, feto nacido muerto, y muerte perinatal son causa del 40% de pérdida fetal (población general 10%).
- Madres lupicas con anticuerpos anti Ro/Ssa positivos tienen mayor incidencia de nacidos con bloqueo cardíaco congénito (BCC).
- Embarazo en mujeres lupicas es siempre una gesta de alto riesgo.

Factores asociados a perdida fetal en mujeres con LES

- Actividad del LES
- Nefritis lupica activa
- Presencia de anticuerpos antifosfolipidicos
ATC anti cardiolipinas tambien se asociaron
con parto pretermino,daño en el crecimiento
fetal y pre eclampsia .
- Hipertension arterial
- Historia de perdidas fetales previas

Follow up of infants exposed to hidroxichloroquine given mothers during pregnancy and lactation

Motta M, et al Brescia Italy

J Perinatol 2005, Feb. 25 : 86-9

- Estudiaron 40 niños nacidos de madres lupicas que habian recibido HCQ durante el embarazo.
- Incidencia de prematurez, malformaciones congenitas e infecciones.
- Solo se hallo mayor frecuencia de parto pretermino relacionado a actividad de la enfermedad lupica y no a la administracion de HQC , la cual parece tener un perfial adecuado de seguridad .
- Es mas riesgoso el brote de LES que la administracion de HCQ.

Artritis reumatoidea y embarazo

- AR tiende a remitir durante el embarazo y rebrotar en el post parto.
- Glucocorticoides y antimalaricos pueden ser administrados con relativa seguridad.
- Contraindicados citostaticos , anti inflamatorios , inmunosupresores y methotrexate en especial en los dos primeros trimestres.
- Los recién nacidos de madres con AR activa tienen menor peso al nacer , cuando se compararon con AR inactivas o mujeres si AR
- 4% pre eclampsia,y 23 % cesareas

Bowden et al , J Rheumatol 2001, Feb 28 : 355-9

Breast feeding and post partum relapse in women with RA and inflammatory arthritis

- Estudiaron la actividad inflamatoria en 49 mujeres que no amamantaron , 38 que lo hacia por primera vez y en 50 que ya habian amamantado.
- Las mujeres con AR que amamantaron por primera vez tuviern mayores posibilidades de brotes de AR que los otros dos grupos.

BarrettJH et al , Arthritis and Rheum 2000 May,43 (5) : 1010-5

Does RA remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in UK performed prospectively from late pregnancy

- 140 mujeres con AR fueron seguidas durante el ultimo trimestre y 1 y 6 meses postparto.
- HAQ mejoro durante el ultimo trimestre
- 16% estuvieron en completa remision
- El numero de artic inflamadas aumento significativamente entre el embarazo y postparto.
- El analisis de la probable influencia del tratamiento revelo que el mismo estuvo asociado a una enfermedad mas severa y no a indices de remision.

Barrett JH et al , Arthritis and Rheum 1999 , Jun 42(6) : 1219-27

PERINATAL CHARACTERISTICS AND RISK OF RA

Lennart et al, BMJ 2003

- Original estudio donde analizaron las características al nacer de 77 sujetos en Malmo , Suecia nacidos entre 1940 y 1960 y que vivieron siempre en Malmo , portadoras de AR, edad media de inicio 46 años, 76% seropositivas y 85% con AR erosiva.. Grupo control nacidos sin AR actual en el mismo sitio (98 controles).
- HCl de nacimiento.

Perinatal characteristics

- Alto peso al nacer (mayor de 4 Kg) ,iniciacion inmediata de lactancia y tarea paterna relacionada con actividades manuales se correlacionaron significativamente con AR en la adultez.
- Cooper habia señalado antes que peso al año de edad se corelaciona con seropositividad para factores reumatoideos.

Esclerosis sistematica y embarazo

- La fertilidad es comparable a controles sanos.
- Mayor frecuencia de prematurez.
- Medsger comparo ES con AR y un grupo control sano. (*Medsger et al arthritis and rheum , 1999.*)
- Hubo una leve mayor tendencia a prematurez en AR y ES .

Microchimerismo ...

- Microchimerismo se define como la presencia de células stem cells o DNA que no pertenecen originalmente al huésped, es decir de otro individuo genéticamente diferente. Ocurre por el pasaje bidireccional entre feto y madre y se evidencia por el hallazgo de DNA masculino en una mujer que tuvo un embarazo de un feto de sexo masculino.
- Células del feto persisten en la circulación de la madre varios años luego del nacimiento

Microchimerismo II...

- Enfermedad crónica injerto –huesped es un modelo de chimerismo inducido y tiene algunas similitudes con la enfermedad autoinmune en su patogénesis..
- Esta hipótesis es aplicable a varones, mujeres sin antecedentes de gestas y niños porque existen otras fuentes de MC como son gemelos, células maternas o transfusiones previas.

Microchimerism in autoimmune diseases: more questions than answers

Lambert et al , Autoimmun Rev, 2003 May.

- Maternal y fetal microchimerismo se halla tambien en organos afectados por enfermedades no autoinmunes.
- Es detectado en sangre periferica de individuos sanos.
- No se conoce definitivamente aun si tienen un rol patogenico en ETC y enfermedades autoinmunes.

Childbearing and the risk of scleroderma: a population based study in Sweden

Lambe M et al. Am J Epidemiol 2004

Institutet Karolinska, Sweden

- Examinaron la asociacion entre maternidad y riesgo de ES en Suecia.
- Mujeres con diag de ES entre 1964 y 1999 (2149)
. Cinco controles sanos por paciente
- Analizaron HCL obstetrica de todos
- Nuliparidad y edades mas jovenes a la primera gesta, se asocio con riesgo aumentado de ES.
- El riesgo decrecio con el aumento del numero de gestas.

Clinical course of psoriasis during pregnancy

Raychaudhuri et al

Int J Dermatol 2003

- Incluyeron un cuestionario en 36 mujeres con psoriasis .
- En la mayoría de ellas 56% la psoriasis cutánea mejoro durante el embarazo, en 26.4% empeoro y en 17.6% permanecio sin cambios.
- Se atribuye al predominio de citoquinas Th2 con down regulation del sistema inmune (antagonizando Th1 que predomina en psoriasis)



Muchas Gracias....!!!!