

# Rol de los estrógenos en la génesis de los trastornos dolorosos músculo-esqueléticos articulares

## *Role of estrogens in the genesis of painful musculoskeletal joint disorders*

Kristine Von Bischoffshausen Pervan<sup>1</sup>, Germán Hempel Souper<sup>2</sup>, Rodrigo Díaz Montero<sup>3</sup>

DOI: 10.22592/ode2019n33a9

### Resumen

**Introducción:** La prevalencia de los Trastornos Temporomandibulares (TTM), tiende a ser mayor en mujeres. La severidad de su sintomatología está relacionada con la edad de los pacientes, en el caso de las mujeres con un peak entre los 20-40 años.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica de la literatura acerca del rol que podrían tener los estrógenos en los trastornos músculo esqueléticos articulares

**Método:** Se utilizó el buscador online PubMed con los términos Mesh “Temporomandibular Joint Disorders” y “Estrogens” junto con el término bolleano “AND”.

**Resultados:** Se aprecia una relación positiva entre los niveles de estrógeno y la presencia trastornos musculares y articulares, siendo en la mujeres mas prevalentes.

**Conclusiones:** El rol de los estrógenos en los trastornos musculares y articulares se basan más que nada en correlaciones entre uno y otro, pero el mecanismo por el cual estarían asociados no esta del todo claro.

**Palabras clave:** Trastornos Temporomandibulares, Estrógeno.

### Abstract

**Introduction:** The prevalence of Temporomandibular Disorders (TMD) tends to be higher among women. The severity of their symptoms is related to the age of the patients, in the case of women with a peak between 20-40 years.

**Objective:** The objective of this study is to carry out a literature review regarding the role of estrogens in joint musculoskeletal disorders.

**Method:** The online search engine PubMed was used with the terms Mesh “Temporomandibular Joint Disorders” and “Estrogens” together with the Bollean term “AND”.

**Results:** We observed a positive relationship between the levels of estrogen and the presence of muscular and articular disorders, with higher prevalence among women.

**Conclusions:** The role of estrogen in muscle and joint disorders is based mostly on correlations between one and the other, but the mechanism by which they would be associated is not entirely clear.

**Keywords:** Temporomandibular Joint Disorders, Estrogens.

1 Cirujano Dentista. Pontificia Universidad Católica de Chile. ORCID: 0000-0001-6514-7941

2 Cirujano Dentista. Pontificia Universidad Católica de Chile. ORCID: 0000-0002-5207-6977

3 Cirujano Dentista. Especialista en Trastornos Temporomandibulares y Dolor Orofacial. Profesor Asistente Adjunto. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica. Escuela de Odontología, Coordinador Internado Intramural de Oclusión y Trastornos Temporomandibulares. ORCID :0000-0002-5794-0891

# Introducción

Los Trastornos Temporomandibulares (TTM) son un conjunto variado de condiciones clínicas, caracterizadas por dolor y disfunción del sistema masticatorio, que puede involucrar músculos masticatorios, la articulación temporomandibular (ATM) o estructuras asociadas <sup>(1)</sup>, estos son un problema importante de salud pública afectando aproximadamente entre un 5 y un 12% de la población <sup>(2)</sup>. Corresponden a la segunda causa **más común de condiciones** musculoesqueléticas crónicas dolorosas y pueden afectar la vida diaria, el funcionamiento psicosocial y la calidad de vida de las personas <sup>(2,3)</sup>. Se caracteriza por una triada de síntomas, incluyendo ruido articular, dolor y movimiento mandibular limitado <sup>(4)</sup>

La incidencia de estos tiende a ser mayor en mujeres que en hombres, y más aún, la severidad de su sintomatología está relacionada con la edad de los pacientes <sup>(1)</sup>. La prevalencia de TTM antes de la adolescencia es baja y pareciera no ser diferente para niños y niñas. Tienden a ocurrir luego de la pubertad con un peak en mujeres entre 20-40 años y en menor proporción en niños y adultos mayores <sup>(1)</sup>. Además, la prevalencia es menor

para las mujeres postmenopáusicas que para aquellas en edad reproductiva. Esta variación epidemiológica nos hace pensar en el rol que puedan tener las hormonas reproductoras femeninas, particularmente los estrógenos en la génesis de los TTM. <sup>(1,5)</sup>

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura acerca del rol que podrían tener los estrógenos en los trastornos dolorosos músculo esqueléticos articulares.

# Material y método

Para la revisión bibliográfica se utilizó el buscador online PubMed en donde se utilizaron los términos Mesh “Temporomandibular joint disorders” y “Estrogens” junto con el término booleano “AND”.

Como criterio de inclusión se aceptaron estudios que tuviesen relación con el tema de esta revisión, artículos de investigación, revisiones y casos clínicos con estudios en humanos, que pudiesen ser encontrados y que hubiese sido posible acceder al texto completo. Se aceptaron artículos publicados en español o inglés.

Como criterio de exclusión fueron descartados estudios en animales y estudios que hayan sido retirados por la revista original.

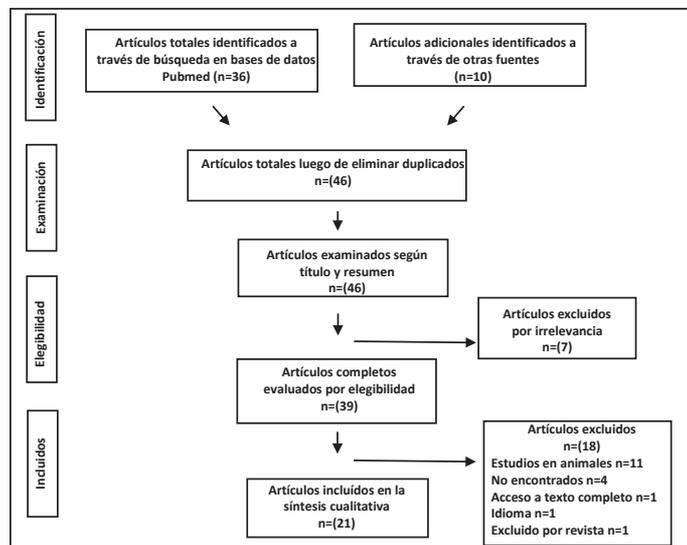


Fig. 1. Metodología de búsqueda y estrategia de selección de artículos.

## Resultados

Se obtuvo un total de 36 estudios. Además se agregaron a esta búsqueda, 10 estudios que se identificaron por medio de búsqueda en otras fuentes. El total de artículos recolectados por medio de la búsqueda total fue de 46, de estos, 7 fueron eliminados por no tener relación al tema. Del total de estudios elegidos, se excluyeron artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión, de estos, 11 artículos fueron eliminados por ser estudios en animales, 4 no fue posible encontrarlos, 1 no fue posible acceder al texto completo, 1 fue descartado por el idioma y un artículo fue excluido por la revista luego de ser publicado. El total de estudios analizados para esta revisión fue de 21, como se puede ver en la Fig. 1.

## Ciclo menstrual

El ciclo menstrual es una secuencia cuidadosa de eventos hormonales que se dividen en una fase folicular y otra fase lútea. La secreción de estrógenos aumenta gradualmente durante la primera parte de la fase folicular y luego exponencialmente los días previos a la ovulación. La ovulación ocurre aproximadamente 10 a 12 horas luego del peak de LH. Luego de la ovulación comienza la fase lútea, en donde la secreción de estrógeno comienza a disminuir para luego producirse un aumento gradual durante el principio y la etapa media de la fase lútea. El estrógeno luego vuelve a caer durante la fase lútea tardía justo antes de la menstruación<sup>(5,6)</sup> como se puede ver en la Fig. 2.

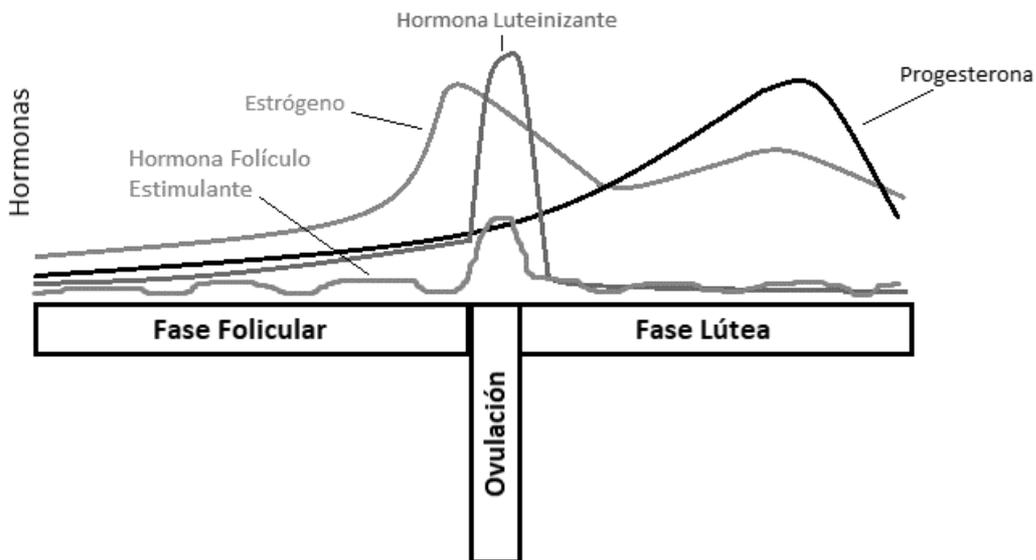


Fig. 2. Gráfico que muestra variación en niveles hormonales en el ciclo menstrual, junto con sus etapas.

Las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen una caída de estrógeno al final del ciclo cuando dejan de tomar medicamentos activos, y tienen un nivel relativamente bajo de estró-

geno en el momento de la menstruación. Sin embargo, no tienen una fluctuación en el nivel de estrógeno asociado con ovulación.<sup>(5)</sup>

## Fisiología de las hormonas gonadales esteroideas

Los ovarios principalmente producen dos tipos de hormonas: estrógenos, también referido al estradiol, estriol o estrone y progesterona (progesteronas). La testosterona es un precursor del estradiol, por lo que los ovarios también producen testosterona. Cuando aparece la menopausia se producen cambios en el balance endógeno de las hormonas con una caída dramática de la producción de estrógenos en los ovarios. <sup>(7)</sup> En esta revisión nos enfocaremos principalmente en el rol que podría tener el estrógeno en el desarrollo de TTM.

### Presencia de receptores de estrógeno

La actividad biológica de los estrógenos se inicia al unirse a su receptor de estrógenos. Al día de hoy, se han identificado tres tipos de receptores de estrógeno, dos nucleares (ER  $\alpha$  y ER  $\beta$ ) y uno plasmático (GPER1). <sup>(8)</sup> Mediante inmunohistoquímica usando anticuerpos específicos se ha revelado que el ER  $\alpha$  está extensamente distribuido en varios tejidos, mientras que la distribución definitiva del ER  $\beta$  no está clara. <sup>(9)</sup> A pesar de esto, existe controversia en la presencia de estos receptores de estrógeno en la ATM, existen muchos estudios contradictorios en cuanto a la presencia de este tipo de receptores. Abubaker et al encontró receptores de estrógeno en el disco de la ATM humana y reportó que mujeres con síntomas en la ATM tienen 5 veces más probabilidad de tener receptores de estrógenos intracapsulares que mujeres sin sintomatología de ATM. <sup>(10)</sup> La explicación de esto puede ser manifestación de que la baja de estradiol circulante lleven a una sobrerregulación de los receptores de estrógenos en los tejidos articulares. <sup>(11)</sup> Contrariamente, Campbell et al no encontró receptores de estrógeno en la ATM <sup>(12,13)</sup>. Henry et al realizó

un estudio para determinar la presencia de receptores de estrógeno en la zona retrodiscal de la ATM. Como resultado de su investigación no encontró en ningún caso la presencia de receptores en la zona retrodiscal <sup>(14)</sup>. También se ha investigado la presencia de receptores de estrógeno en otras estructuras de la Articulación Temporomandibular (ATM), en donde Galal et al si encontró presencia de receptores de estrógeno en fibroblastos sinoviales y condrocitos <sup>(4)</sup>

### Estrógenos y trastornos temporomandibulares

La tasa de prevalencia de Trastornos Temporomandibulares, al comparar hombres y mujeres es cercano a 2:1 en el caso de las mujeres en la población general, mientras que en la población clínica, esta puede ser de 8:1 <sup>(9)</sup>. Las bases neurobiológicas para esta prevalencia más alta no se conocen y probablemente se involucren mecanismos periféricos como centrales <sup>(9)</sup>

Dentro de los factores que pudiesen generar esta diferencia significativa en ambos sexos, hay cierta evidencia que apoya que los estrógenos cumplen un rol significativo en los Trastornos Temporomandibulares:

La expresión de Trastornos Temporomandibulares sigue un patrón consistente con el desarrollo y regresión de la producción de estrógeno por parte del ovario.

La prevalencia y severidad de Trastornos Temporomandibulares en mujeres es similar a los hombres previo a la pubertad, cuando la producción de estrógenos es baja, crece en los años reproductivos, con un peak en mujeres entre 20-40 años y disminuye después de la menopausia, siguiendo un patrón de prevalencia relacionado a las distintas etapas de la vida y que podría estar relacionado a la producción de estrógeno. <sup>(1,5)</sup>

### **Variaciones en la producción de estrógeno durante el ciclo menstrual y durante el embarazo.**

La intensidad del dolor musculoesquelético asociado a TTM varía sistemáticamente durante el ciclo menstrual <sup>(5)</sup> y las fluctuaciones cíclicas de las hormonas ováricas que ocurren durante el ciclo menstrual tienen un importante efecto en el dolor.

Los niveles más altos de dolor en mujeres con TTM ocurren en momentos donde los niveles de estrógeno se encuentran bajos o fluctuantes <sup>(5)</sup>. En mujeres con TTM que presentan un ciclo menstrual regular, el dolor facial aumentó en relación a la caída de estrógeno que se produce en la fase lútea tardía y alcanzó su punto máximo durante la menstruación, cuando el estrógeno alcanza su nivel más bajo. <sup>(5,12)</sup> Vilanova et al también obtuvo resultados similares en donde el dolor aumentó en la fase lútea y menstrual. <sup>(3)</sup> Un estudio realizado por Martin et al obtuvo de un total de 19 estudios, 7 presentaron aumento en la reacción al dolor durante la fase lútea tardía o la fase folicular temprana; 5 estudios aumento en la respuesta dolorosa durante la etapa folicular tardía y la fase lútea temprana y 6 estudios no encontraron ninguna diferencia. <sup>(6)</sup> . Por último, mujeres en fase folicular muestran mayor tolerancia al dolor que mujeres en fase lútea <sup>(15)</sup>, donde el estrógeno se encuentra en niveles más altos. En edades reproductivas, mujeres con TTM presentan mayor dolor en períodos perimenstruales, aunque en las mujeres que no tomaban anticonceptivos orales se les agregaba otro peak de dolor periovulatorio <sup>(15)</sup>

También hay estudios que asocian la presencia de TTM a concentraciones mayores de estradiol <sup>(1,16)</sup> Otros estudios también han reportado esta asociación en que las concentraciones séricas de estradiol, en la fase lútea del ciclo menstrual femenino, fue significativamente mayor en pacientes con TTM que en controles sanos <sup>(12)</sup>. Resultados similares fueron encontrados al

comparar los niveles de estradiol en el fluido sinovial de la ATM de pacientes con TTM <sup>(12)</sup>. En el caso durante el embarazo, mujeres con TTM de carácter musculoesqueléticos, experimentan una mejora del dolor durante el embarazo, retornando a los niveles bases de dolor un año post-parto. La mejoría en el dolor probablemente esté asociada con los dramáticos cambios hormonales que ocurren durante el embarazo. El dolor orofacial musculoesquelético reportado disminuyó significativamente durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. <sup>(17)</sup> Esto se complementa con un estudio realizado por Ivkovic et al, en donde el dolor disminuyó con el progreso del embarazo y su nivel más bajo fue a las 36 semanas de embarazo <sup>(18)</sup>.

### **Estrógeno exógeno:**

El estrógeno sintético es un activo análogo del 17b-estradiol, pero no tiene el mismo efecto en los órganos blancos o en los receptores conocidos de los estrógenos (ER alpha o ER beta) como el 17b-estradiol. Además, el uso de estrógeno exógeno suprime la producción natural de 17b-estradiol. <sup>(11)</sup> La acción del estrógeno exógeno es suprimir la producción y disponibilidad del 17b-estradiol natural, resultando en un aumento de la actividad osteoclástica y de la producción de citoquinas inflamatorias. <sup>(11)</sup>

El uso de anticonceptivos orales por mujeres en edad reproductiva o terapias de reemplazo hormonal están asociadas a una mayor prevalencia de TTM. <sup>(3)</sup> Abubaker asocia un mayor uso de estrógeno exógeno en mujeres con TTM <sup>(1,10)</sup> También se asoció que un exceso de hormonas ováricas puede poner a una mujer en riesgo de desarrollar un TTM <sup>(1)</sup>. Sin embargo, los resultados obtenidos por Hatch et al no apoyan esta correlación. La prevalencia y severidad de los signos y síntomas de los TMD fueron casi idénticos en mujeres tomando o no estrógenos, tanto para trastornos musculares como articulares. <sup>(19)</sup>

En el caso de la terapia de reemplazo de estrógenos, luego de la menopausia, se vio que aumentan los Trastornos Temporomandibulares. La probabilidad de ser un caso de TTM era un 30% mayor en mujeres que recibían estrógeno exógeno <sup>(1)</sup> Existe un mayor riesgo de presentar TTM en mujeres que usan hormonas postmenopáusicas <sup>(20)</sup> Un estudio realizado por Ivkovic et al, en donde comparo distintos grupos controles (mujeres con ciclo menstrual normal, embarazadas y postmenopáusicas con terapia de reemplazo de estrógenos) concluyó que las mujeres postmenopáusicas fueron las que reportaron mayor intensidad de dolor <sup>(18)</sup>. También se vio en mujeres con TTM que usan anticonceptivos orales, los niveles de intensidad de dolor orofacial comienzan a aumentar hacia el fin del ciclo y los peak de intensidad del dolor durante los primeros días de menstruación <sup>(5)</sup> Sin embargo, un estudio hecho por McFarlane et al. no mostró un mayor riesgo de dolor orofacial en pacientes que tomaban AO <sup>(20)</sup> Vilanova et al concluye que pacientes con AO presentaban también episodios de dolor en los períodos de intervalo de los AO, además de aumentar también en la fase lútea y menstrual <sup>(3)</sup> Dao et al muestra grandes variaciones en la severidad del dolor miofascial durante el día en mujeres con ciclos normales que en su contraparte que estaban recibiendo anticonceptivos orales <sup>(6,21)</sup>. Por último, también se vio que mujeres premenopáusicas tomando píldoras anticonceptivas tienen un 20% de aumento en consultas para el tratamiento de una disfunción de ATM que aquellas que no consumen AO <sup>(22)</sup>

### **Efecto del estrógeno en la inflamación:**

Las hormonas esteroideas, particularmente estrógenos, actúan sobre sus receptores (alpha y beta) en la periferia como también en el sistema nervioso central, produciendo efectos en el proceso inflamatorio como también en la transmisión del dolor a nivel central. Por ejemplo, los estrógenos pueden actuar directamente en los monocitos y macrófagos

para regular la producción de citoquinas (IL1, IL-6, TNF-a, ej). Las citoquinas IL1b y IL6 están presentes en la ATM sinovial durante la inflamación, y IL1 con TNFa promueven la reabsorción del cartílago, inhiben la síntesis de proteoglicanos y promueven la inflamación en la mayoría de las estructuras de la ATM. Adicionalmente, monocitos/macrófagos son células inmunes presentes en los tejidos sinoviales y son frecuentemente reclutadas en la inflamación sinovial, sugiriendo que la mayoría de IL1 y TNFa liberadas en la articulación se originan de aquellas células inmunes. <sup>(23)</sup> Galal et al detectó la expresión de M-SCF (glicoproteínas ácidas que regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas en macrófagos maduros y/o granulocitos) y c-fms en fibroblastos sinoviales y condrocitos, demostrándose un aumento de estos genes con el estrógeno. Este aumento en macrófagos podría ser un factor contribuyente en el aumento de la inflamación y en la tendencia de mujeres a sufrir más de TTM <sup>(4)</sup>

Finalmente, los TTM especialmente asociados con trauma, alteraciones discuales o osteoartritis, incluyen un componente inflamatorio. Por ello, los estrógenos, así como otras hormonas sexuales pueden tener un importante rol en la severidad del dolor y la predisposición a TTM. <sup>(23)</sup>

### **Efectos del estrógeno en el cartílago:**

Algunos estudios han sugerido un rol del estrógeno en el desarrollo de patología degenerativa articular debido a la presencia de receptores de estrógeno tipo  $\alpha$  y  $\beta$  en condrocitos <sup>(1,4)</sup>.

### **Efecto del estrógeno en el cóndilo y metabolismo óseo**

Uno de los factores asociados a la aparición de trastornos en la articulación temporomandibular, específicamente de una lisis ósea condilar, es la baja de estrógenos debido a que la forma

17b-estradiol cumple variadas funciones que protegen a la articulación. <sup>(24,25)</sup>

En primer lugar, tiene un efecto liberador de la osteoprogesterina (OPG), siendo esta protectora de los mecanismos inflamatorios. Por lo que las mujeres con una falta de esta hormona circulante tienen un aumento de citoquinas inflamatorias, inhibiéndose la formación de nuevo hueso, por consecuencia promoviendo la reabsorción condilar, y la disminución de la densidad ósea. <sup>(11)</sup> . El estrógeno es un modulador importante en el metabolismo del tejido óseo. Tienen un efecto en la diferenciación osteoblástica, disminuyendo la proliferación celular y regulando diferencialmente la expresión de la matriz extracelular, que también explica los mecanismos moleculares del crecimiento y remodelamiento del hueso por los estrógenos. El estrógeno aumenta la inflamación y disminuye la reabsorción ósea. <sup>(11)</sup>

En segundo lugar, el 17b-estradiol cumple un rol en la señalización de metaloproteinasas (MMP). Las MMP son responsables de la destrucción ósea y cartilaginosa, y son producidas por los osteoclastos <sup>(26)</sup>, y el 17b-estradiol está involucrado tanto en la diferenciación y activación de los osteoclastos como en la transcripción de las metaloproteinasas. <sup>(11,26)</sup>

La reabsorción condilar progresiva (RCP) es una patología en donde se han encontrado niveles bajos de estrógenos y tiene una mayor prevalencia en mujeres <sup>(25)</sup>. Según Gunson esta se ve influenciada por la presencia de tres grupos de factores: la oclusión, los factores locales y los sistémicos <sup>(11)</sup>. En su estudio, se buscó evaluar la influencia de las hormonas sexuales en la reabsorción condilar, donde el 96 % de las mujeres evaluadas con RCP severa se les encontró un nivel bajo de 17b-estradiol o una historia extrema de ciclos menstruales irregulares, de esas el 62% poseían ambos factores. Se describe a la deficiencia de 17b-estradiol como un factor sistémico en la RCP. Otros estudios también apoyan que las hormonas sexuales, particularmente los estrógenos, juegan un rol en

la regulación de los tejidos óseos, cartilagosos y discal. <sup>(27,28)</sup> Como soporte de los descrito anterior, se ha encontrado una elevación de MMP en pacientes con RCP severa, situación que iniciaría el proceso de degradación de la matriz extracelular del cóndilo mandibular. <sup>(11)</sup>

### **Efecto en otras estructuras de la ATM**

Se ha visto la presencia de receptores de estrógeno tipo  $\alpha$  y  $\beta$  en fibroblastos sinoviales o tipo B, por lo que podrían tener un efecto en la membrana sinovial <sup>(1,4)</sup>

El estrógeno fortalecería el efecto de la relaxina que causa relajación muscular, aumentando la expresión de enzimas específicas que degradan tejido. La laxitud de la ATM se piensa que juega un rol en el desarrollo de TTM y sugiere un mecanismo que combinado con los efectos de la relaxina y el estrógeno podría predisponer mujeres a presentar TTM <sup>(1)</sup>

También se ha relacionado que el estrógeno puede inducir un crecimiento significativo en los mioblastos <sup>(1)</sup>

## **Mecanismos propuestos**

Las hormonas reproductoras pueden actuar centralmente para influir en la neurotransmisión del dolor.

Los receptores de estrógeno en las neuronas trigeminales modulan la respuesta nociceptiva mediante los efectos en la galanina y el neuropéptido Y. Variaciones en el contenido de neuropéptidos en las neuronas trigeminales a través del ciclo reproductivo natural pueden contribuir al aumento de los episodios dolorosos en fases particulares del ciclo menstrual. El óxido nítrico (ON) es un mensajero celular derivado del endotelio vascular y cumple importantes roles biológicos, incluyendo la inflamación y el procesamiento central del dolor. Estudios en humanos han mostrado que la administración aguda o crónica de estrógenos puede inducir la liberación de ON y un aumento de la concentración de ON en el fluido de la ATM está relacionado con inicio del dolor <sup>(1,21,29)</sup>

El estrógeno podría regular el dolor modulando los niveles de dolor. Se ha demostrado que los niveles de dolor en pacientes que usan anticonceptivos orales se mantienen positivos durante el ciclo hormonal, mientras que los que no usan este medicamento presentan períodos de dolor alternados con períodos de no dolor <sup>(1,21)</sup>

Estrógeno sintetizado localmente: Recientemente, se han encontrado estrógenos sintetizados localmente y se ha demostrado que contribuyen en gran medida a la función del cartílago. La hipótesis planteada sería que los estrógenos sintetizados localmente en el cartílago condilar tendrían un efecto profundo en el desarrollo de TTM <sup>(12)</sup>

La presencia de receptores en tejidos periféricos y centrales harían capaz al estrógeno de modular el dolor y dependiendo del tipo de señal dolorosa, el estrógeno podría actuar como por y anti-nociceptivo. En el dolor fisiológico el estrógeno pareciera disminuir el dolor, mientras que en el dolor inflamatorio actúa diferente dependiendo del tipo de inflamación. En el dolor inflamatorio agudo causado por formalina o inyección de ATP, el estrógeno tiene un efecto anti-nociceptivo. En el modelo de dolor inflamatorio crónico con Adyuvantes de Freund completo o inyección de carragenina, se ve el efecto pronociceptivo de esta hormona. <sup>(8)</sup> Polimorfismos genéticos de los receptores de estrógeno alteran la susceptibilidad para presentar Trastornos Temporomandibulares en mujeres. Ribeiro Dasilva et al analiza 2 polimorfismos en el receptor alpha y su relación con TTM. Los resultados muestran que la presencia de dos polimorfismos del gen del receptor de estrógeno alpha, PVULL (T-397C) y Xba I (A-351G) en pacientes que además presentan artritis están asociadas a mayor susceptibilidad al dolor en la ATM. <sup>(23)</sup> Como resultado, una variación genética de ER  $\alpha$  puede llevar a modificaciones significantes en el rol fisiológico de los estrógenos y por consecuente en los TTM. <sup>(23)</sup> Por lo tanto, se cree que ese genotipo pue-

de afectar los niveles o funciones de los receptores alpha de estrógenos o la actividad de los estrógenos en los mediadores inflamatorios <sup>(23)</sup>. También un estudio hecho por Quinelato et al descubrieron que el genotipo TT (timina / timina) para el gen ESR1 (rs2273206) se asoció fuertemente con el riesgo de desarrollar TMD musculares y dolor en la articulación temporomandibular y para el gen ESRRB (rs1676303), se observó una asociación entre el genotipo CC (citosina / citosina) y la presencia de TTM articular asociada con otras artralgias crónicas <sup>(30)</sup>. A pesar de ello, un estudio de Kim <sup>(31)</sup> no pudo demostrar el riesgo de TMD a diferentes polimorfismos del gen del receptor alpha de estrógeno. <sup>(32)</sup>

## Discusión

El posible rol que podrían tener los estrógenos en los TTM todavía no está del todo claro, existen muchas hipótesis en relación al tema, pero ninguna que de un sustento científico evidente y la gran mayoría con resultados contradictorios. Anatómicamente, hay estudios contradictorios en relación a la presencia o no de receptores de estrógeno en distintas estructuras de la ATM. Si bien Abubaker et al. y Galal et al encontraron receptores de estrógeno a nivel del disco articular <sup>(10)</sup> y en fibroblastos sinoviales y condrocitos, Campbell et al no encontró receptores de estrógeno en la ATM. <sup>(12,13)</sup> Henry et al tampoco pudo encontrar receptores en la zona retrodiscal <sup>(14)</sup>, por lo tanto, existe la duda si están presentes o no y si este está presente en todas las mujeres o no.

En relación a las variaciones del estrógeno dentro del ciclo menstrual también encontramos resultados contradictorios. Si bien la gran mayoría respalda la presencia de episodios de mayor sintomatología cuando los niveles de estrógeno se encuentran bajos o fluctuantes <sup>(3,5,12,15)</sup> existen también otros estudios que correlacionan estos episodios cuando el estrógeno se encuentra en niveles más altos

<sup>(1,12)</sup>, por lo tanto, tampoco podemos sacar una conclusión efectiva en relación a este punto.

Al evaluar el rol que podrían cumplir los estrógenos exógenos, en relación a los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal, si bien hay estudios que relacionan el uso de anticonceptivos orales por mujeres en edad reproductiva o terapias de reemplazo hormonal con una mayor prevalencia de TTM <sup>(1,3,10,22)</sup> también se han obtenido resultados distintos en otros estudios, en donde los estrógenos exógenos no tendrían relación <sup>(18,19)</sup>

En relación a estos tópicos nos hace pensar que la relación causa efecto del estrógeno no está del todo clara y se basa más bien en coincidencias que en un mecanismo fisiológico bien establecido.

También se ha investigado el posible rol de los estrógenos en la reabsorción condilar progresiva. Al existir una baja concentración de estrógenos se perdería el rol protector de este en el metabolismo óseo, aumentando la inflamación y se promovería la reabsorción condilar <sup>(11)</sup> En relación al rol de ellos en la RCP no encontramos estudios con evidencia diferente, lo que determinó un posible sesgo, puesto que casi todos los estudios son del mismo autor <sup>(11,25,26)</sup>

Por último, se ha visto efecto del estrógeno en otras estructuras de la ATM, pero esto más bien hace referencia a un solo autor <sup>(1)</sup> y no se encontraron más estudios al respecto, por lo tanto, los resultados no son comparables ni concluyentes al respecto. En relación a su efecto en el cartílago, solamente se asoció a la presencia de receptores de estrógeno en condrocitos <sup>(1,4)</sup> por lo que tampoco nos entrega una evidencia fuerte de su posible efecto en estas estructuras

## Conclusión

Los estrógenos podrían tener un efecto significativo en la génesis y en la modulación del dolor en condiciones dolorosas como los TTM. El poder comprender el mecanismo en

el cual los estrógenos disminuyen o aumentan el dolor nos permitirá de mejor manera poder establecer medidas para prevenirlo y tratarlo, para lo cual más estudios son necesarios para comprender el mecanismo fisiológico por el cual los estrógenos se relacionan a los Trastornos Temporomandibulares.

Principalmente la gran mayoría de resultados se basan más que en evidencia científica en correlaciones que podrían tener relación al por qué los Trastornos Temporomandibulares se dan más en mujeres

Además, la metodología para poder hacer este tipo de estudios es muy complicada, puesto que es muy difícil lograr identificar el momento exacto de la ovulación y las fases del ciclo menstrual. Además, encontramos otras limitaciones dentro de los estudios incluidos y es que carecen la gran mayoría de un diagnóstico de Trastornos Temporomandibulares claro, siendo que cada uno tiene un origen y un tratamiento distinto.

Se concluye que es necesario más estudios con una metodología más clara de manera de poder evaluar el verdadero rol que pudiesen tener los estrógenos en la génesis o perpetuidad de estos trastornos

## Referencias

1. Wang J, Chao Y, Wan Q, Zhu Z. The possible role of estrogen in the incidence of temporomandibular disorders. *Med Hypotheses*. 2008;71: 564-7
2. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, List T, Svensson P, Gonzalez Y, Lobbezoo F, Michelotti A, Brooks SL, Ceusters W, Drangsholt M, Ettlín D, Gaul C, Goldberg LJ, Haythornthwaite JA, Hollender L, Jensen R, John MT, De Laat A, de Leeuw R, Maixner W, van der Meulen M, Murray GM, Nixdorf DR, Palla S, Petersson A, Pionchon P, Smith B, Visscher CM, Zakrzewska J, Dworkin SF; International RDC/TMD Consortium Network, International association for Dental Research; Orofacial Pain Special Interest Group, International Association for the Study of Pain.

- Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *J Oral facial pain headache*. 2014; 28 (1): 6-27.
3. Vilanova LS, Gonçalves TM, Meirelles L, Garcia RC. Hormonal fluctuations intensify temporomandibular disorder pain without impairing masticatory function. *Int J Prosthodont*. 2015;28 (1): 72-4
  4. Galal N, El Beialy W, Deyama Y, Yoshimura Y, Yoshikawa T, Suzuki K, Totsuka Y. Effect of estrogen on bone resorption and inflammation in the temporomandibular joint cellular elements. *Int J Mol Med*. 2008;21:785-790
  5. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, et al. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*. 2003; 106:253-261
  6. Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies. *Gend Med* 2009; 6(Suppl 2):168-92
  7. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur. J. Pain*. 2004; 8: 397-411.
  8. Berger M, Szalewski L, Bakalczuk M, Bakalczuk G, Bakalczuk S and Szkutnik J: Association between estrogen levels and temporomandibular disorders: a systematic literature review. *Przegl Menopauz*.2015; 14:260-270.
  9. Bereiter DA, Okamoto K. Neurobiology of estrogen status in deep craniofacial pain. *Int Rev Neurobiol*. 2011; 97: 251-84.
  10. Abubaker AO, Raslan WF, Sotereanos GC. Estrogen and progesterone receptors in temporomandibular joint discs of symptomatic and asymptomatic persons: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 1096-100.
  11. Gunson MJ, Arnett GW, Formby B. Oral contraceptive pill use and abnormal menstrual cycles in women with severe condylar resorption: A case for low serum 17 -estradiol as a major factor in progressive condylar resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009; 136:772-779.
  12. Yu S1, Xing X, Liang S, Ma Z, Li F, Wang M, Li Y. Locally synthesized estrogen plays an important role in the development of TMD. *Med Hypotheses*. 2009;72(6): 720-722
  13. Campbell JH, Courey MS, Bourne P, Odziemiec C. Estrogen receptor analysis of human temporomandibular disc. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51(10):1101-5.
  14. Henry CH, Tull GT, Whittum-Hudson JA, Wolford LM. Analysis of estrogen binding sites of the posterior ligament of the human TMJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(6):698-701.
  15. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain*. 2007;132(Suppl 1):S3-12
  16. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E, Sommers E. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc*. 1990; 120 (3):273-81
  17. LeResche L, Sherman JJ, Huggins K, Saunders K, Mancl LA, Lentz G, Dworkin SF . Musculoskeletal orofacial pain and other signs and symptoms of temporomandibular disorders during pregnancy: a prospective study. *J Orofac Pain*. 2005; 19 (3):193-201.
  18. Relationship Between Symptoms of Temporomandibular Disorders and Estrogen Levels in Women With Different Menstrual Status. Ivković N, Racic M, Lecic R, Bozovic D, Kulic M. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018 21;32 (2): 151-158.
  19. Hatch JP, Rugh JD, Sakai S, et al. Is use of exogenous estrogen associated with temporomandibular signs and symptoms? *J Am Dent Assoc*. 2001;132:319-326
  20. Macfarlane T. V., Blinkhorn A. S., Davies R. M., Kincey J., Worthington H. V. Association between female hormonal factors and oro-facial pain: study in the community. *Pain*. 2002;97(1-2):5-10.
  21. Dao TT, Knight K, Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: A preliminary report. *J Prosthet Dent* 1998;79:663-70.
  22. LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W, Dworkin SF. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain*. 1997;69(1-2):153-60.
  23. Ribeiro-Dasilva MC, Peres Line SR, Leme Godoy dos Santos MC, Arthuri MT, Hou

- W, Fillingim RB, Rizzatti Barbosa CM. Estrogen receptor-alpha polymorphisms and predisposition to TMJ disorder. *J Pain*. 2009; 10 (5): 527-33.
24. Arnett, G. Gunson, M. Risk Factors in the Initiation of Condylar Resorption. *Semin Orthod*. 2013; 2: 81–8.
25. Gunson MJ, Arnett GW, Milam SB: Pathophysiology and pharmacologic control of osseous mandibular condylar resorption. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:1918-1934
26. Gunson MJ, Arnett GW. Condylar resorption, matrix metalloproteinases, and tetracyclines. *RWISOJ*. 2010;2:37–44.
27. Kapila S, Wang W, Uston K. Matrix metalloproteinase induction by relaxin causes cartilage matrix degradation in target synovial joints. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1160:322-28
28. Hajati AK, Alstergren P, Nasstrom K, Bratt J, Kopp S. Endogenous glutamate in association with inflammatory and hormonal factors modulates bone tissue resorption of the temporomandibular joint in patients with early rheumatoid arthritis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:1895–903.
29. Puri J, Hutchins B, Bellinger LL, Kramer PR. Estrogen and inflammation modulate estrogen receptor alpha expression in specific tissues of the temporomandibular joint. *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 155.
30. Association Between Polymorphisms in the Genes of Estrogen Receptors and the Presence of Temporomandibular Disorders and Chronic Arthralgia. Quinelato V, Bonato LL, Vieira AR, Granjeiro JM, Tesch R, Casado PL. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 76 (2): 314.e1-314.e9.
31. Kim BS, Kim YK, Yun PY, Lee E, Bae J. The effects of estrogen receptor a polymorphism on the prevalence of symptomatic temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68: 2975–9
32. Melis M, Di Giosia M. The role of genetic factors in the etiology of temporomandibular disorders: a review. *Cranio*. 2016; 34 (1): 43–51.

Kristine von Bischoffshausen Pervan: kvvonbischoffshause@uc.cl

Fecha de recibido: 05.09.2018 - Fecha de aceptado: 12.12.2018