

# Las hormonas sexuales femeninas como factor etiológico de los signos y síntomas de los desórdenes temporomandibulares (DTM)

## *Female sex hormones as an etiological factor of signs and symptoms in temporomandibular disorders (TMD)*

Presentado: 29 de octubre de 2012

Aceptado: 10 de enero de 2013

Luis de Zavaleta<sup>b</sup>, Horacio Maglione<sup>a</sup>, Jorge Laraudo<sup>b</sup><sup>a</sup>Cátedra de Disfunción Craneomandibular, Facultad de Odontología, Universidad Maimónides, Argentina<sup>b</sup>Práctica privada, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

La alta prevalencia de las diversas patologías incluidas dentro de los desórdenes temporomandibulares (DTM) en las mujeres ha sido objeto de estudio desde hace muchos años. Entre las diversas hipótesis planteadas, la influencia de los altos valores de estrógenos parecería tener un sustento científico considerable. A

continuación se describen las características y los efectos de dichas hormonas, y su posible asociación con las patologías disfuncionales y el dolor orofacial.

**Palabras clave:** Desórdenes temporomandibulares, sexo femenino, estrógenos.

### Abstract

The high prevalence of the different pathologies included in temporomandibular disorders in women has been studied for years. Among the different hypotheses that have been put forward, there is considerable scientific evidence in support of the one that points out to the influence of high levels of estrogen.

The characteristics, effects, and possible association between this hormone, dysfunctional pathologies and orofacial pain are described below.

**Key words:** Temporomandibular disorders, female sex, estrogen.

### Introducción

A partir de los avances en la investigación clínica y la estadística, los factores etiopatogénicos asociados a los desórdenes temporomandibulares (DTM) han ido variando a través del tiempo.

Desde las primeras épocas –cuando Costen<sup>1</sup> relacionó esta patología con la pérdida de la dimensión vertical posterior– hasta la actualidad, han sido numerosos y diversos los factores a los que se la ha asociado.

Los factores oclusales, psicosociales, la parafunción, el trauma directo o indirecto sobre la articulación temporomandibular (ATM) y, por último, los factores genéticos han sido evaluados por los distintos autores, y en diferentes momentos, con mayor o menor importancia<sup>2-6</sup>.

En la actualidad es casi unánime el criterio según el cual el origen de los DTM es de orden policausal, para el que las características individuales determinan la mayor o menor gravitación de alguno de estos factores en cada paciente.

Los factores genéticos, muy poco considerados en un principio, en los últimos años han sido objeto de una intensa investigación, a partir de la cual su importancia ha crecido enormemente.

Entre ellos, el género es el más claro, a nivel epidemiológico. La relación en la frecuencia de los DTM entre las mujeres y los hombres varía según los diferentes autores, pero nunca es menor que 2:1<sup>7,8</sup>. En todos los relevamientos referidos a “pacientes” o “no pacientes”, las mujeres presentan una incidencia mucho más alta de DTM, así como también mayor cantidad de síntomas, y de mayor intensidad<sup>9,10</sup>.

El origen de esta marcada diferencia ha sido atribuido a distintas causas, entre las cuales podemos detallar las siguientes:

- a) Ciertos autores han sostenido que las mujeres tendrían un umbral de dolor más bajo que los hombres. Si bien la mayoría de los estudios respaldan esta afirmación<sup>11-14</sup>, frente a ciertos estímulos específicos, como la isquemia provocada, no hay diferencias estadísticamente válidas entre los dos géneros<sup>15,16</sup>. Muchos han sido realizados con muestras pequeñas, lo que tampoco los convierte en estudios concluyentes respecto de que el género femenino presenta una mayor sensibilidad al dolor.
- b) Según algunos estudios, los aspectos culturales podrían ser un factor para que las mujeres manifiesten el dolor en mayor grado y con más libertad que los hombres. Dado que no se cuenta con estudios que abarquen diferentes culturas (occidentales, orientales, etc.) ni que empleen materiales y métodos estadísticamente válidos para diferenciar las maneras de expresar el dolor ante una misma patología entre los dos géneros, el valor de este factor sería relativo<sup>11-17</sup>.
- c) Las articulaciones femeninas son, en general, más laxas que las masculinas, y esto genera mayor posibilidad de luxaciones, con lo cual el desorden interno de la ATM podría ser más frecuente entre las mujeres<sup>18-20</sup>.

Desde hace muchos años ha comenzado a estudiarse la posible influencia de las hormonas sexuales femeninas como generadoras de ciertos procesos específicos que afectarían los músculos y la ATM.

## Desarrollo

Una hormona es una sustancia química secretada a los líquidos corporales por un grupo de células específicas, la

cual, uniéndose a receptores especiales, ejerce un efecto fisiológico sobre otras células del cuerpo. Las hormonas sexuales femeninas, una vez volcadas al torrente sanguíneo, actúan sobre receptores específicos ubicados sólo en algunos tejidos del organismo, a diferencia de otras hormonas (por ejemplo, la hormona de crecimiento segregada por la hipófisis, cuyo efecto se ejerce en todos –o casi todos– los tejidos del cuerpo).

Hay dos tipos básicos de hormonas sexuales femeninas: la progesterona y los estrógenos.

La función fundamental de la progesterona es preparar el útero para el embarazo (aumenta la viscosidad del moco cervical, disminuye la contractibilidad uterina, etc.) y las mamas para la lactancia. En la fase preovulatoria, sus niveles son elevados, luego de la ovulación aumentan aún más, y si hay embarazo, aumentan mucho más y se mantienen elevados. En los niños, los hombres y las mujeres menopáusicas, sus valores son muy bajos. Además, la progesterona es la responsable del llamado “síndrome de tensión premenstrual” presente en los días previos a la menstruación, que consiste en la retención de líquidos en los senos, el abdomen y los miembros inferiores. También posee un leve efecto antiinflamatorio, y por su acción sobre el sistema nervioso central (SNC) es la responsable de la sensación de depresión afectiva que afecta a algunas mujeres en la fase posovulatoria<sup>21,22</sup>.

Las otras hormonas sexuales femeninas de vital importancia son los estrógenos. Éstos son responsables de una gran cantidad de acciones en el organismo femenino. La fuente principal de secreción de estrógenos son los ovarios, salvo en el embarazo, período durante el cual la placenta segrega hasta cuarenta veces más que la cantidad habitual. El fuerte aumento de la cantidad de estrógenos en sangre que ocurre durante la pubertad (a partir de la primera ovulación) es el responsable de la maduración de la vagina, el útero y las trompas uterinas, así como de la aparición de los caracteres sexuales secundarios (vello púbico, depósito de grasa en glúteos y muslos, desarrollo mamario, etc.)<sup>21-23,24</sup>.

En el resto del organismo, los estrógenos ejercen una gran cantidad de efectos sobre diversos órganos y tejidos.

Sólo a modo de ejemplo, citaremos que son los responsables de la fase de crecimiento acelerado y cierre de las epífisis de los huesos largos, que disminuyen el índice de reabsorción ósea al antagonizar con la hormona paratiroidea y evitar la salida de calcio del hueso, que modulan la función del músculo liso a través de su influencia en el funcionamiento del sistema simpático, y que intervienen en el metabolismo lipídico (aumento del HDL o colesterol bueno, disminución del LDL o coles-

terol malo y de los valores del colesterol total, e incremento de los triglicéridos)<sup>21-23</sup>. También intervienen en el funcionamiento del sistema inmunitario, pues generan un aumento en la respuesta inmune. Es interesante destacar que el 90% de los pacientes con síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Addison, y el 75% de los que sufren esclerosis múltiple o artritis reumatoidea son mujeres<sup>25,26</sup>.

Hay dos tipos de receptores de estrógeno: los  $\alpha$  y los  $\beta$ . Ambos son similares; difieren básicamente en su localización en el organismo. Los  $\alpha$  están presentes en endometrio, el estroma ovárico, el hipotálamo, el cartílago articular y ATM. Los  $\beta$ , en los riñones, los huesos, el corazón, el cerebro, los pulmones y la mucosa intestinal<sup>27</sup>. Los receptores de esteroides sexuales son proteínas que están presentes en las células de ciertos tejidos. Son llamados receptores nucleares, pues –aunque se encuentran en el citoplasma–, al tomar contacto con la hormona, forman el complejo hormona-receptor que migra hacia el núcleo, donde interactúa con el material genético, produciendo cambios en ciertas actividades celulares como la síntesis de colágeno, la reactividad vascular, la permeabilidad vascular, y la síntesis de prostaglandinas<sup>28-30</sup>.

La relación entre estas hormonas y los desórdenes temporomandibulares puede establecerse por la influencia que ellas tienen, directa e indirectamente, sobre los mecanismos moduladores del dolor y sobre las estructuras articulares.

Con respecto a la intervención de los estrógenos en los mecanismos responsables de la repuesta dolorosa, desde hace años ha sido aceptada en diversos procesos:

- 1) Aumentan la síntesis de prostaglandinas, una sustancia fundamental en el proceso inflamatorio, pues genera vasodilatación, incrementa la permeabilidad vascular (lo que facilita la llegada al lugar de elementos inflamatorios) y estimula las terminaciones nerviosas libres del dolor<sup>21-31,32</sup>.
- 2) Aumentan la síntesis del factor de crecimiento nervioso (FCN)<sup>33-35</sup>. Se trata de una proteína con capacidad de generar, dentro del sistema nervioso central, el crecimiento y desarrollo de las neuronas, razón por la cual integra el grupo de los factores neurotróficos. Ejerce también ciertas funciones fuera del SNC, algunas de las cuales están íntimamente ligadas a los procesos de modulación del dolor. Entre ellas, estimula la síntesis de SP (sustancia P) y de CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), dos neuropéptidos que generan un aumento de la excitabilidad de las

neuronas, facilitando la llegada del impulso doloroso al SNC, y creando las condiciones para que se desarrollen la sensibilización central y la hiperalgesia<sup>36</sup>. La inhibición de la secreción del FCN es usada hoy de forma experimental para disminuir el nivel de dolor en los pacientes con dolores crónicos, en principio con resultados alentadores.

- 3) Potencian la unión entre el glutamato metabotrópico (mGluRs), que es el aminoácido excitatorio más importante del SNC, y el N-methyl-D-aspartate (NMDA), un receptor neuronal fundamental en la facilitación de los estímulos dolorosos<sup>33-37</sup>.
- 4) Aumentan la cantidad de espinas dendríticas y sinapsis excitatorias en las neuronas del hipocampo<sup>33-38</sup>.

Estadísticamente, la mayoría de las consultas médicas por dolores crónicos (ATM, musculares, migrañas, etc.) corresponden a mujeres en edad reproductiva, lo cual –según algunas opiniones– podría adjudicarse a los niveles de estrógenos presentes en esas pacientes. Sin embargo, en los últimos tiempos, y a partir de las terapias de reemplazo hormonal posmenopáusicas (administración de estrógenos exógenos), se ha comprobado que dichos procesos dolorosos parecen disminuir su intensidad e incluso, en algunos casos, desaparecen<sup>39,40</sup>.

Durante las diferentes etapas de la ovulación, los niveles de estrógeno en sangre sufren fluctuaciones muy importantes que se reiteran en todos los ciclos menstruales. En cambio, con la administración de estrógenos de manera exógena, los niveles se mantienen estables, sin ningún tipo de variación. La hipótesis actual sería que –al menos en algunos casos individuales– el factor determinante en la alta incidencia de los procesos dolorosos en las mujeres en edad fértil no es el nivel de concentración de la hormona, sino su constante variación<sup>39-42</sup>.

Los tejidos articulares son afectados, también, de forma directa, por la presencia de esta hormona.

Los altos niveles de estrógenos inhiben el metabolismo de los condrocitos, y a partir de esta menor diferenciación inhiben, de manera indirecta, la síntesis de colágeno y elastina, sustancias fundamentales en la capacidad de reparación de todos los cartílagos, haciendo más fácil su destrucción y desgaste. Una de las patologías de orden general más comunes en estas pacientes es la osteoartritis, no sólo en la ATM sino en otras articulaciones. Además, según algunos autores, en los períodos de alta concentración de estrógenos en sangre, la cantidad total de proteínas del disco está disminuida, lo cual lo haría aún más lábil<sup>30-43,44</sup>.

Ya en 1976, Hama *et al.*<sup>45</sup> realizaron un interesante estudio en ratas sobre la cápsula de la articulación de la cadera, en el cual midieron el espesor del colágeno y el diámetro de sus fibras, y encontraron que en las hembras, luego de la maduración sexual, éstos disminuyen drásticamente, mientras que en los machos siguen desarrollándose a un ritmo normal. A continuación, les extirparon los ovarios a un grupo de hembras, y comprobaron que, luego de un tiempo, la cantidad y la calidad del colágeno igualaban a las de los machos.

En 1996, Abubaker *et al.*<sup>44</sup> estudiaron también el efecto de las hormonas sexuales sobre el colágeno de ATM en ratas, y obtuvieron los siguientes resultados: 1) los machos presentaban mayor cantidad de fibras colágenas en el disco que las hembras; 2) los machos castrados y las hembras ovariectomizadas tenían similares valores; 3) en las hembras ovariectomizadas, la cantidad de colágeno en el disco aumentaba considerablemente luego de unas semanas, pero al administrarles estrógenos, o estrógenos y progesterona, de manera externa, el contenido de colágeno volvía a disminuir.

Otros autores confirmaron también la presencia de receptores específicos de estrógenos en los tejidos articulares de animales<sup>46-49</sup> y de humanos<sup>43-50,51</sup>.

## Conclusiones

Desde hace muchos años, una de las mayores incógnitas en relación con las poblaciones afectadas por los diversos signos y síntomas relacionados con los desórdenes temporomandibulares ha sido la clara prevalencia de éstos en el género femenino. Entre todas las hipótesis propuestas para explicarla, la influencia de las hormonas sexuales femeninas parecería ser una de las que cuenta con mayor respaldo científico. Sin embargo, las investigaciones en esta área son relativamente recientes, por lo cual se hacen necesarios nuevos estudios comparativos a mayor escala que, considerando las múltiples variables involucradas a nivel individual, permitan comprobar con mayor certeza esta asociación.

*Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este estudio y afirman no haber recibido financiamiento externo para realizarlo.*

## Referencias

1. Costen JB. Syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed functions of the temporomandibular joint. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:805-19.
2. Pullinger AG, Seligman DA, Gornbein JA. A multiple logistic regression analysis of the risk and relative odds of temporomandibular disorders as a function of common occlusal features. *J Dent Res* 1993;72:968-79.
3. Maglione HO, Roldán OV, Recasens H, Amarilla J. Disfunción craneomandibular. Incidencia de los factores psíquicos en pacientes disfuncionados. *Rev Cir Arg Odont* 1988;48:12-16.
4. Michelotti A, Cioffi I, Festa P, Scala G, Farella M. Oral parafunctions as risk factors for diagnostic TMD subgroups. *J Oral Rehabil* 2010;37:157-62.
5. Miller VJ, Bodner L. The long term effect of oromaxillofacial trauma on the function of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil* 1999;26:749-51.
6. Meloto CB, Serrano PO, Ribeiro-DaSilva MC, Rizzatti-Barbosa CM. Genomics and the new perspectives for temporomandibular disorders. *Arch Oral Biol* 2011;56:1181-91.
7. Wedel A. Heterogeneity of patients with craniomandibular disorders. A longitudinal study. *Swed Dent J Suppl* 1988;55:1-51.
8. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997;8:291-305.
9. Sarlani E, Greenspan JD. Why look in the brain for answers to temporomandibular disorder pain? *Cells Tissues Organs* 2005;180:69-75.
10. Phillips JM, Gatchel RJ, Wesley AL, Ellis E 3<sup>rd</sup>. Clinical implications of sex in acute temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc* 2001;132:49-57.
11. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-DaSilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3<sup>rd</sup>. Sex, gender and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009;10:447-85.
12. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003;101:259-66.
13. Fillingim RB, Edwards RR, Powell T. The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *Pain* 1999;83:419-25.
14. Wise EA, Price DD, Myers CD, Heft MW, Robinson ME. Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain* 2002;96:335-42.
15. Fillingim RB, Maixner W. The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychosom Med* 1996;58:326-32.
16. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinière M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception-part 1: are there really differences between women and men. *Pain* 2012;153:602-18.

17. Myers CD, Riley JL 3<sup>rd</sup>, Robinson ME. Psychosocial contributions to sex-correlated differences in pain. *Clin J Pain* 2003;19:225-32.
18. Beamonte MP, Duró JC. Prevalencia de laxitud articular en mujeres con disfunción temporomandibular. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:158-162.
19. Westling L, Mattiasson A. General joint hypermobility and temporomandibular joint derangement in adolescents. *Ann Rheum Dis* 1992;51:87-90.
20. Bates RE Jr, Stewart CM, Atkinson WB. The relationship between internal derangements of the temporomandibular joint and systemic joint laxity. *J Am Dent Assoc* 1984;109:446-7.
21. Patiño, NM. *Farmacología médica*. México. Editorial Médica Panamericana. 1<sup>a</sup> edición, 2008, pp. 420-5; 410-3.
22. San Molina L, Arranz Martí B. *Comprender la depresión*. Barcelona. Amat Editorial. 1<sup>a</sup> edición, 2010, pp. 18-21.
23. Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli L. Best&Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 14<sup>a</sup> edición, 2010, pp. 728-46.
24. Lucas Matheu M, Cabello Santamaría, F. *Introducción a la sexología clínica*. Madrid. Elsevier España. 1<sup>a</sup> edición, 2007, pp. 4-8.
25. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2003;2:119-25.
26. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-43.
27. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
28. González Merlo J, Laila Vicens JM, Fabre González E, González Bosquet E. *Obstetricia*. Barcelona. Elsevier España. 5<sup>a</sup> edición, 2006, pp. 31-51.
29. Martínez Sanchis S (coord.), Almena Zamorano M, Carrasco Pozo C, Colomina Fosch MT, González Bono E, Moya Albiol L, et al. *Hormonas, estado de ánimo y función cognitiva*. Madrid. Delta Publicaciones. 1<sup>a</sup> edición, 2007, pp. 183-205.
30. 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.
31. Silverstein SD. The role of sex hormones in headache. *Neurology* 1992;42:37-42.
32. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effect of estradiol metabolites on prostacyclin synthesis in human endothelial cultures. *Life Sci* 1999;65:167-70.
33. Global year against pain in women. Real women, real pain. Sex hormones and pain. International Association for the Study of Pain. 2007.
34. Lanlua P, Decorti F, Gangula PR, Chung K, Tagliatalata G, Yallampalli C. Female steroid hormones modulate receptors for nerve growth factor in rat dorsal root ganglia. *Biol Reprod* 2001;64:331-8.
35. Lanlua P, Gangula PR, Tagliatalata GR, Yallampalli C. Gestational changes in calcitonin gene-related peptide, nerve growth factor, and its receptors in rat dorsal root ganglia. *Biol Reprod* 2001;65:1601-5.
36. Maglione H, Laraudo J, de Zavaleta L. *Disfunción craneomandibular. Afecciones de los músculos masticadores y de la ATM, dolor orofacial*. Caracas. Amolca. 1<sup>a</sup> edición, 2008.
37. Foy MR, Xu J, Xie X, Brinton RD, Thompson RF, Berger TW. 17beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol* 1999;81:925-9.
38. Yankova M, Hart SA, Woolley CS. Estrogen increases synaptic connectivity between single presynaptic inputs and multiple postsynaptic CA1 pyramidal cells: a serial electron-microscopic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3525-30.
39. Fischer L, Torres-Chávez KE, Clemente-Napimoga JT, Jorge D, Arsati F, de Arruda Veiga MC, et al. The influence of sex and ovarian hormones on temporomandibular nociception in rats. *J Pain* 2008;9:630-8.
40. Fischer L, Arthuri MT, Torres-Chávez KE, Tambeli CH. Contribution of endogenous opioids to gonadal hormones-induced temporomandibular joint antinociception. *Behav Neurosci* 2009;123:1129-40.
41. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003;106:253-61.
42. Zacur HA. Hormonal changes throughout life in women. *Headache* 2006;46:49-54.
43. Tsai CL, Liu TK. Osteoarthritis in women: its relationship and current trends. *Life Sci* 1992;50:1737-44.
44. Abubaker AO, Hebda PC, Gunsolley JN. Effects of hormones on protein and collagen content of the temporomandibular joint disc of the rat. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:721-7.
45. Hama H, Yamamuro T, Takeda T. Experimental studies on connective tissue of the capsular ligament. Influences of aging and sex hormones. *Acta Orthop Scand* 1976;47:473-9.

46. Aufdemorte TB, Van Sickels JE, Dolwick MF, Sheridan PJ, Holt GR, Aragon SB, *et al.* Estrogen receptors in the temporomandibular joint of the baboon (*papio cynocephalus*): an autoradiographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:307-14.
47. Yamada K, Nozawa-Inoue K, Kawano Y, Kohno S, Amizuka N, Iwanaga T, *et al.* Expression of estrogen receptor alpha (ER alpha) in the rat temporomandibular joint. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;274:934-41.
48. Wang W, Hayami T, Kapila S. Female hormone receptors are differentially expressed in mouse fibrocartilages. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:646-54.
49. 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.
50. Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Ohkubo I, Hukuda S. Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:560-6.
51. Claassen H, Hassenpflug J, Schünke M, Sierralta W, Thole H, Kurz B. Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results. *Ann Anat* 2001;183:223-7.

Contacto:

**LUIS DE ZVALETA**

*luisdezavaleta@gmail.com*

Charcas 2576 4.º C, C1425BMB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina