

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



Osteoporosis postmenopáusica: correlación densitométrica y hormonal en función de la pérdida de la masa mineral ósea

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Augusto Pereira Sánchez

Director

José Antonio Clavero Núñez

Madrid 2004

ISBN: 978-84-8466-964-7

© Augusto Pereira Sánchez, 1994

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FACULTAD DE MEDICINA



* 5 3 0 9 5 5 0 7 8 8 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

***OSTEOPOROSIS
POSTMENOPAUSICA***

***CORRELACION DENSITOMETRICA
Y HORMONAL EN FUNCION DE LA
PERDIDA DE LA MASA MINERAL
OSEA***

TESIS DOCTORAL

AUGUSTO PEREIRA SANCHEZ

MADRID 1994

INSCRIPCION DE TESIS DOCTORALES

DATOS DEL DOCTORADO

Apellidos y nombre

NIF/Pasaporte

DATOS DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

Facultad

Código (1)

DE MEDICINA.-UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

Departamento

OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Título del Programa

1er. Curso del Doctorado: 1989-90

Inicio del Programa (Curso Académico) (2)

2º Curso del Doctorado: 1990-91

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL (3)

Título Provisional CORRELACIÓN DENSITOMETRICA Y HORMONAL EN FUNCIÓN DE LA PERDIDA DE LA MASA MINERAL ÓSEA.

OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Area de Conocimiento

Código Unesco

Director

D.N.I.

Prof. Dr. D. JOSE ANTONIO CLAVERO NUÑEZ

1º.563.1054

Tutor (4)

D.N.I.

Dr. D. AUGUSTO PEREIRA MARTINEZ DE ABARTA

1º.000.000

Departamento o Centro del Director de la Tesis Doctoral

Código (1)

UNIDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Facultad o Centro

Universidad

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Madrid,

EL INTERESADO,

ILMO. SR. DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Fdo.:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA
REGISTRO SECRETARÍA

V.º B.º
Director de la
Tesis Doctoral.

Fecha reunión del Consejo de Departamento

Fecha de inscripción)

Prof. Dr. J. A. Claveró Nuñez

V.º B.º
Director del Departamento

ENTRADA N.º _____
V.º B.º

Jefe de Secretaría



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ESTUDIOS DE DOCTORADO

RECONOCIMIENTO DE SUFICIENCIA INVESTIGADORA

Apellidos: PEREIRA SANCHEZ Nombre: AGUSTO

D.N.I. (o Pasaporte): 409653

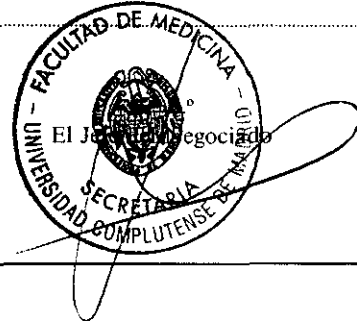
Licenciado en la Facultad de: MEDICINA

de la Universidad de: COMPLUTENSE DE MADRID

Título del Programa realizado: OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Departamento/s o Instituto/s responsable/s: OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

N.º total de créditos obtenidos en Cursos, Seminarios y Trabajos de Investigación: 32



EVALUACION DE LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS EN EL PROGRAMA.

ESTE ALUMNO HA SIDO RECONOCIDO APTO EN LOS CURSOS DE DOCTORADO QUE SE HAN IMPARTIDO EN ESTE DEPARTAMENTO.

Madrid, 8/JUNIO/1994

(Handwritten signature)
El Director del Departamento,
Fdo. Prof. Manuel Escudero

021 000 MADR 123000



ADMISION A TRAMITE TESIS DOCTORAL

CURSO ACADÉMICO 1993/1994

DATOS DEL CENTRO

Facultad	Código (1)
MEDICINA.- Unv. Complutense de Madrid	
Departamento	Director del Departamento
OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA	Prof. D. Manuel Escudero
Título del Programa de Doctorado cursado	
Obstetricia y Ginecología	
Director de la Tesis Doctoral	Código
Prof. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NUÑEZ	
Departamento del Director de la Tesis	Facultad y Universidad
Obstetricia y Ginecología	Hop. Unv.G. MARANON Unv. Complutense.-Medicina
Tutor (2)	N.º Tesis Doctoral

DATOS DEL DOCTORANDO

Apellidos	Nombre
PEREIRA SANCHEZ	AUGUSTO
Dirección (calle o plaza)	C. P. y Localidad
Covarrubias núm. 9	28.010.- MADRID
Teléfono	N.I.F.
445 23 17 y 445 13 69	409.653 T

DATOS DE LA TESIS / DOCTORADO

Título <u>OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSIA.- Correlación densitométrica y hormonal en función de la pérdida de la masa mineral ósea</u>			
Area de Conocimiento		Código Unesco	
N.º créditos (3)	Inicio cursos doctorado	Fecha Inscripción Tesis Doctoral	Fecha Reconoc. Sul. Investigadora
32	1989-90	5-9-1994	
Fecha Autorización Prórroga (4)	Plazo Prórroga (5)	REGISTRO SALIDA SECRETARIA	REGISTRO ENTRADA COMISION DOCTORADO
V.º B.º JEFE DE SECRETARIA			
SALIDA NOMBRAMIENTOS			

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

El Profesor Dr. D. José Antonio Clavero Núñez. Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid.

Hace constar que la Tesis propuesta por D. Augusto Pereira Sanchez, titulada: OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA.- Correlación densitométrica y hormonal en función de la pérdida de la masa mineral osea, para obtener el grado de Doctor, reúne las condiciones necesarias.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: Prof. Dr. J. A. Clavero Núñez

Madrid, 5 Septiembre, 1994

Fdo.: _____
(fecha y firma)

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

D.N.I.: 19.561.056

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunida la Comisión permanente del Consejo de Departamento de Obstetricia y Ginecología acuerda informar favorablemente la presentación del trabajo titulado "OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA" para tesis doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

6/9/1994

El Director del Departamento

Fdo. Fdo. Prof. M. Escudero

(fecha y firma)

6/9/94

SUGERENCIA DEL TRIBUNAL (7)

PRESIDENTE:

(6) Nombre MANUEL ESCUDERO FERNANDEZ
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad COMPLUTENSE

D.N.I. 728.370-Y
Facultad MEDICINA
Categoría CATEDRATICO

Nombre JOSE M^a RUIZ DE LA CUESTA CASCAJARES
Departamento TOXICOLOGIA Y LEGISLAC. SANITARIA
Universidad COMPLUTENSE

D.N.I. 21169267-A
Facultad MEDICINA
Categoría PROF. TITULAR

Nombre ENRIQUE IGLESIAS GOY
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad AUTONOMA DE MADRID

D.N.I. 109294
Facultad MEDICINA
Categoría PROF. TITULAR

Nombre JUAN IGNACIO ALVAREZ DE LOS HEROS
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad ALCALA DE HENARES

D.N.I. 11329169
Facultad MEDICINA
Categoría PROF. TITULAR

SECRETARIO:

Nombre JOSE ANTONIO VIDART ARAGON
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad COMPLUTENSE

D.N.I. 1062768-F
Facultad MEDICINA
Categoría PROF. TITULAR

Nombre JOSE CARLOS ALBERTO BETANCOURT
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad LA LAGUNA

D.N.I. 894417-D
Facultad MEDICINA
Categoría CATEDRATICO

Nombre ADELARDO CABALLERO GORDO
Departamento OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
Universidad COMPLUTENSE

D.N.I. 1707218-C
Facultad MEDICINA
Categoría PROF. TITULAR

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

EL DIRECTOR DE LA TESIS

Fdo.: Prof. Manuel Escudero

Fdo.: Prof. José Antonio Clavero

Vº Bº
COMISION DOCTORADO

Fdo.: _____
(Fecha y firma Ponente)

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISION DE DOCTORADO

Observaciones (8):

INSTRUCCIONES GENERALES:

Rellénesse con letra de imprenta o mayúsculas.

* Se adjuntará siempre a este impreso, la fotocopia del expediente.

INSTRUCCIONES PARTICULARES

- (1) Los espacios sombreados serán rellenados por la Sección de Tercer Ciclo (Rectorado).
- (2) En caso de no pertenecer el Director de la Tesis Doctoral al Departamento donde se presenta la misma.
- (3) Número de créditos obtenidos en los Cursos de Doctorado y trabajos de investigación, en su caso.
- (4) Fecha concesión de la última prórroga por parte de la Comisión de Doctorado.
- (5) Fecha en la que finaliza el plazo de la última prórroga concedida.
- (6) Hacer constar claramente:
 - Nombre y apellidos.
 - Si están adscritos a Centros distintos de Facultades, se especificará la dirección exacta.
 - En caso de estar vinculado o adscrito a un Hospital, se reseñará el mismo, además del Departamento al que pertenezca.
- (7) El Tribunal estará constituido preceptivamente por cinco miembros, respetando la siguiente composición:
 - Deberán formar parte del mismo, al menos tres profesores de Universidad, de los cuales un mínimo de dos y un máximo de tres, pertenecerán a la U.C.M.
 - En ningún caso habrá más de dos del mismo Departamento.
 - Los suplentes pertenecerán, uno a la U.C.M. y otro a un Centro distinto de la misma.
- (8) En este apartado, si fuese necesario, se podrá añadir otros miembros del Tribunal.

***OSTEOPOROSIS
POSTMENOPAUSICA:***

***CORRELACION DENSITOMETRICA Y
HORMONAL EN FUNCION DE LA
PERDIDA DE LA MASA MINERAL OSEA.***

*Tesis presentada para optar al
grado de Doctor en la Facultad
de Medicina de la Universidad
Complutense de Madrid por:*

AUGUSTO PEREIRA SANCHEZ

MADRID 1994.

DEDICATORIA:

Es tradición universitaria dedicar la Tesis Doctoral a un ser querido. Yo aprovecho esta oportunidad para ofrecer mi primer trabajo importante a mis padres, que me supieron educar en el cariño, respeto y consideración a los hechos trascendentes.

CORRELACION DENSITOMETRICA Y HORMONAL EN LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

INDICE DE MATERIAS

**ABREVIATURAS
AGRADECIMIENTOS**

CAPITULO I.- INTRODUCCIÓN

CAPITULO II.- EVOLUCION HISTORICA DEL CONCEPTO DE MENSTRUACION Y MENOPAUSIA

CAPITULO III - MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

- 3.1.- LA MENOPAUSIA
- 3.2.- DEFINICIONES
 - 3.2.1.- SUPERVIVENCIA FEMENINA Y CLIMATERIO
 - 3.2.2.- EL FACTOR ALIMENTICIO
 - 3.2.3.- LA EDAD DE LA MENOPAUSIA NORMAL
 - 3.2.4.- RAZAS Y MENOPAUSIA
 - 3.2.5.- MENOPAUSIA Y CLIMATOLOGIA
 - 3.2.6.- TABACO Y MENOPAUSIA
 - 3.2.7.- FACTORES GENESICOS
 - 3.2.8.- LA HERENCIA
 - 3.2.9.- ANTICONCEPTIVOS Y MENOPAUSIA
- 3.3.- EL CLIMATERIO
 - 3.3.1.- ENDOCRINOLOGIA DE LA MENOPAUSIA
 - 3.3.2.- EL ENVEJECIMIENTO DEL OVARIO
 - 3.3.3.- ALTERACIONES DE LA FSH Y DE LA LH
 - 3.3.4.- INSUFICIENCIA PROGESTACIONAL
 - 3.3.5.- LA ANOVULACION
 - 3.3.6.- EL AGOTAMIENTO DE LA RESERVA FOLICULAR
 - 3.3.7.- SENTIDO ONTOGENICO DE LA ATRESIA FOLICULAR
 - 3.3.8.- LA PRODUCCION HORMONAL DEL OVARIO ANTES Y DESPUES DE LA MENOPAUSIA

CAPITULO IV-QUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

- 4.1.- QUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES
- 4.1.1.- FORMACION EXTRAOVARICA DE LOS ESTROGENOS
- 4.1.2.- AROMATIZACION PERIFERICA DE LOS ESTROGENOS

CAPITULO V- OSTEOPOROSIS

- 5.1.- EVOLUCION HISTORICA
- 5.2.- OSTEOPOROSIS
- 5.2.1.-CONCEPTO
- 5.2.2.- FRECUENCIA
- 5.2.3.- CLASIFICACION

CAPITULO VI- METABOLISMO DE LA ESTRUCTURA OSEA

- 6.1.- ESTRUCTURA OSEA
- 6.1.1.- EVOLUCION DEL TEJIDO OSEO
- 6.1.2.- CLASES DE HUESOS
- 6.1.2.1.- HUESO CORTICAL
- 6.1.2.2.- HUESO TRABECULAR
- 6.1.3.- LA OSTEOGENESIS
- 6.2.- COMPOSICION OSEA
- 6.2.1.- COMPONENTE MINERAL
- 6.2.1.1.- LA DIETA
- 6.2.1.2.- LA ABSORCION INTESTINAL
- 6.2.1.3.- LA ABSORCION RENAL
- 6.2.1.4.- HUESO SOBRANTE DE LA RESORCION OSEA
- 6.2.1.5.- FOSFATO INORGANICO
- 6.2.1.6.- EL MAGNESIO
- 6.2.1.7.- EL FLUOR
- 6.2.1.8.- NECESIDAD DE OTROS MINERALES
- 6.2.2.- MATRIZ INORGANICA
- 6.2.2.1.- EL PRECOLAGENO
- 6.2.2.2.- EL COLAGENO
- 6.2.2.3.- PROTEINAS NO COLAGENAS:OSTEOCALCINA
- 6.2.2.4.- FACTORES LOCALES DE LA RENOVACION OSEA
- 6.2.3.- COMPOSICION CELULAR
- 6.2.3.1.- OSTEOBLASTOS
- 6.2.3.2.- OSTEOCITOS
- 6.2.4.- REMODELACION OSEA

- 6.2.4.1.- QUIESCENCIA
- 6.2.4.2.- ACTIVACION
- 6.2.4.3.- RESORCION
- 6.2.4.4.- REVERSION
- 6.2.4.5.- FORMACION
- 6.3.- FACTORES GENERALES DETERMINANTES DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA
- 6.3.1.- FACTORES GENERALES
- 6.3.1.1.- LA RAZA
- 6.3.1.2.- EL SEXO
- 6.3.1.3.- LA EDAD
- 6.3.2.- FACTOR NUTRICIONAL
- 6.3.2.1.- PESO Y SUPERFICIE CORPORAL
- 6.3.3.- DIABETES Y OSTEOPOROSIS
- 6.3.4.- FACTORES TOXICOS
- 6.3.5.- TABLA DE RIESGOS DE PADECER OSTEOPOROSIS
- 6.4.- FACTORES HORMONALES
- 6.4.1.- ESTROGENOS
- 6.4.2.- LA CALCITONINA
- 6.4.3.- SOMATOTROPINA
- 6.4.4.- ANDROGENOS
- 6.4.5.- PROGESTERONA
- 6.4.6.- HORMONA PARATIROIDEA
- 6.4.6.1.- LA EDAD
- 6.4.6.2.- HIPOPARATIROIDISMO
- 6.4.6.3.- HIPERPARATIROIDISMO
- 6.4.7.- RESUMEN HORMONAL DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

CAPITULO VII.- DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

- 7.1.- VALORACIÓN DE LA PERDIDA ÓSEA
- 7.1.1.- INTRODUCCION
- 7.1.2.- DIAGNOSTICO POR RAYOS X
- 7.1.3.- ABSORCIOMETRÍA FOTÓNICA SIMPLE
- 7.1.4.- ABSORCIOMETRÍA FOTÓNICA DUAL
- 7.1.5.- LA ABSORCIOMETRÍA DE DOBLE ENERGIA DE RAYOS X
- 7.1.6.- TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA CUANTITATIVA
- 7.1.7.- EXPLORACIÓN DIGITAL POR ULTRASONIDOS
- 7.2.- DENSITOMETRÍA

- 7.2.1.- COMPOSICIÓN CORPORAL
- 7.2.2.- ESTUDIO DE LA TOTALIDAD
- 7.2.3.- ESTUDIO DEL FEMUR
- 7.2.4.- COLUMNA LUMBAR
- 7.3.- FRACTURAS ÓSEAS
- 7.3.1.- TIPOS DE FRACTURAS
- 7.3.1.1.- FRACTURA DE RADIO
- 7.3.1.2.- FRACTURAS VERTEBRALES
- 7.3.1.3.- FRACTURAS DE FEMUR O CADERA
- 7.3.2.- QUIEN DEBE TRATAR LA OSTEOPOROSIS
- 7.4.- MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL TURNOVER ÓSEO
- 7.4.1.- MARCADORES DE REMODELACIÓN
- 7.4.1.1.- LA OSTEOCALCINA
- 7.4.1.2.- OTROS MARCADORES
- 7.4.2.- MARCADORES DE LA RESORCIÓN ÓSEA
- 7.4.2.1.- FOSFATASA ACIDA TARTRATO-RESISTENTE EN PLASMA
- 7.4.2.2.- LA HIDROXIPROLINA
- 7.4.2.3.- EL GLUCOSIDO DE HIDROLISINA URINARIO
- 7.4.2.4.- PIRIDOLINA
- 7.4.2.5.- ACIDO GAMMA-CARBOXIGLUTAMICO (GLA)

CAPITULO VIII.- MATERIAL Y METODOS DE ESTUDIO

- 8.1.- CASUISTICA
- 8.1.1.- FILIACIÓN
- 8.1.2.- DATOS SOCIO-DEMOGRAFICOS
- 8.1.3.- HISTORIA GINECOLOGICA
- 8.1.4.- DATOS SÓMATICOS
- 8.1.5.- ENFERMEDADES ANTERIORES
- 8.1.6.- INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS
- 8.1.7.- FRACTURAS ANTERIORES
- 8.1.8.- MEDICACIONES
- 8.1.9.- TIPO DE VIDA
- 8.2.- EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS
- 8.2.1.- CITOLOGÍA Y COLPOSCÓPIA
- 8.2.2.- MAMOGRAFIAS
- 8.2.3.- ECOGRAFIAS GINECOLÓGICAS
- 8.2.4.- ANALÍTICA
- 8.2.5.- HORMONEMIA
- 8.2.6.- DENSITOMETRÍA
- 8.2.6.1.- DENSITOMETRÍA DEL CUERPO ENTERO CON COMPOSICIÓN

CORPORAL

8.2.6.2.- DENSITOMETRÍA DEL FEMÚR

8.2.6.3.- DENSITOMETRÍA DE LA COLUMNA LUMBAR

8.2.6.4.- GRADOS DE OSTEOPOROSIS

8.3.- EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA

8.3.1.- PERFIL LIPOPROTEICO

8.4.- ESTUDIO ESTADISTICO

CAPITULO IX.- RESULTADOS

9.1.- INTRODUCCIÓN

9.1.1.- CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

9.1.1.1.- DISTRIBUCION POR EDADES

9.1.1.2.- VALORACION ANTROPOMETRICA DE LA MUESTRA

9.1.1.3.- INDICE DE MASA CORPORAL

9.1.2.- ESTUDIO DE LOS DIFERENTES COMPONENTES
TISULARES

9.1.2.1.- ESTUDIO VALORATIVO DE LA GRASA CORPORAL

9.1.2.2.- ESTUDIO VALORATIVO DEL COMPONENTE MUSCULAR

9.1.2.3.- ESTUDIO VALORATIVO DEL COMPONENTE OSEO

9.1.3.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE OBESAS Y DELGADAS

9.2.-HORMONEMIA

9.2.1.- FSH Y LH

9.2.2.- ESTROGENOS

9.2.3.- ANDROSTENDIONA

9.2.4.- DHEA-S

9.2.5.- PROLACTINA

9.2.6.- CORTISOL

9.2.7.- TESTOSTERONA

9.2.8.- CALCITONINA

9.2.9.- SOMATOMEDINA C

9.2.10.- HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

9.3.- EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA

9.4.- TAMOXIFEN

9.5.- DENSITOMETRIA

9.5.1.- DENSITOMETRIA DEL FEMUR

9.5.2.- DENSITOMETRIA DE LA COLUMNA LUMBAR

9.5.3.- DENSITOMETRIA DE LA TOTALIDAD CORPORAL

CAPITULO X.-COMENTARIOS.-

10.1.- COMENTARIOS

10.2.- DENSITOMETRIA

- 10.2.1.- FRACTURAS OSEAS
- 10.2.2.- DENSITOMETRIA Y OBESIDAD
- 10.2.3.- VALORACION DE LA DENSITOMETRIA OSEA
- 10.2.4.- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ

CAPITULO XI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 11.1.- RESUMEN
- 11.2.- CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA.-

ANEXO.- ICONOGRAFIA, GRAFICAS Y TABLAS

ABREVIATURAS

En el presente estudio, se han utilizado las siguientes abreviaturas:

A ₂ -	Androstendiona
AFD.-	Absorciometría fotónica doble
AFS.-	Absorciometría fotónica simple
AFU.-	Absorciometría de fotón único
ADP.-	Absorciometría de doble fotón
BFR.-	Tasa de formación ósea
BGP.-	Bone Gla Protein: Osteocalcina
BMC.-	Contenido mineral óseo
BMD.-	Densidad del contenido mineral
BRR.-	Tasa de reabsorción ósea
BRU.-	Unidad de remodelación ósea
BSU.-	Unidad de reabsorción ósea
BUA.-	Sistema ultrasónico de atenuación
Ca/Cr.-	Cociente calcio creatinina
CaOT.-	Calcio orgánico total
CBP.-	Cirrosis biliar primaria
CMO.-	Contenido mineral óseo
COMT.-	Contenido mineral óseo total
CT.-	Calcitonina (monomérica)
CT ex.-	Calcitonina de extracción con sílice
CT i.-	Calcitonina inmunoradiactiva
CP.-	Coronariopatías
CV.-	Coefficiente de variación
D.E.-	Desviación estandard
DEXA.-	Absorciometría de rayos X de doble energía (DXA)
DHEA-S.-	Dehidroepiandostendiona-sulfato
DMB.-	Valoración de masa ósea
DMO.-	Densidad mineral ósea
DPA.-	Absorciometría o densitometría de doble fotón
DUA.-	Densitometría por ultrasonidos

E ₁ .-	Estrona
E ₂ .-	Estradiol
E ₃ .-	Estriol
EAC.-	Enfermedad arterial coronaria
FA.-	Fosfatasa alcalina
FATR.-	Fosfatasa alcalina tertrato resistente
FAO.-	Factor activador de osteoclastos
FNT a.-	Factor de necrosis tumoral
FTC b.-	Factor transformante del crecimiento tipo b
GLA.-	Osteocalcina
GLA.-	Acido gamma-carboxiglutámico
HLA.-	Antígeno de histocompatibilidad
IDL.-	Lipoproteína intermedia
IFN y.-	Producto linfocitario interferon y
IL ₁ .-	Interleukina 1
MOOT.-	Mineral óseo orgánico total
OP.-	Osteoporosis postmenopáusica
OHP.-	Hidroxirolina (OHPr)
OHP /Cr.-	Cociente hidroxiprolina creatinina
PCP.-	Difosfonatos
PGO.-	Proteína gla ósea
PDH.-	Proteína gla del hueso (osteocalcina)
PICP.-	Propéptido carboxiterminal del procolágeno
PRL.-	Prolactina
PTH.-	Hormona paratiroidea
PTHh.-	Hormona paratiroidea humana
Pyr.-	Pyridolina
D-Pyr.-	Deoxi-Pyridolina
QCT.-	Tomografía cuantitativa computerizada
deQCT.-	Tomografía cuantitativa computerizada de energía doble
seQCT.-	Tomografía cuantitativa computerizada de energía simple
pQCT.-	Tomografía cuantitativa computerizada periférica
RIA.-	Radioinmunoensayo

RG.-	Radiogrametría
RD.-	Fotodensitometría radiográfica
DI.-	Región de interés
SPA.-	Absorciometría fotónica simple
TAC.-	Tomografía axial computerizada
TBC-NAA.-	Análisis del calcio total del cuerpo por activación de neutrones
TC.-	Tomografía computerizada
TCC.-	Tomografía cuantitativa computerizada
THS.-	Terapia hormonal sustitutiva

AGRADECIMIENTOS:

Un viejo adagio español equipara el agradecimiento a los valores esenciales de la dignidad humana.

Por eso, yo, ante todo, y desde el primer momento quiero dejar constancia de mi agradecimiento a todos los que de una u otra forma me ayudaron a llegar a la cima de mi empeño.

En primer lugar, al Prof. J.A. CLAVERO NUÑEZ del que fui alumno durante la licenciatura y en los cursos del Doctorado, considerándome además, espiritualmente unido a su Clínica, no sólo por vínculos universitarios, sino también, porque mi padre formo parte, durante muchos, de su Cátedra y su Servicio Clínico, por lo que de una forma indirecta y desde la infancia, he considerado al Prof. Clavero como una persona muy próxima a mi familia y a mi.

Por ello nos hemos atrevido a solicitar su alto patrocinio en esta Tesis, y, por haber aceptado su dirección, tengo que expresarle mi más profundo agradecimiento, porque la dirección de una tesis siempre supone trabajos y preocupaciones sobreañadidas a sus muchas y diarias ocupaciones.

A mi padre, el Prof. A. PEREIRA MARTINEZ DE ABARIA, porque como es natural, ha sido, mi colaborador mas inmediato, al que pude consultar problemas y complicaciones propias de un neófito en la investigación, por lo que también quiero expresarle mi público agradecimiento.

Es mi deseo, en estos momentos, agradecer también a mi madre sus desvelos constantes, para que nadie me molestase cuando yo podia estudiar, permitiéndome tenerle la mesa del comedor constantemente llena de papeles y libros durante un largo periodo de tiempo.

Sin la valiosa colaboración ofrecida por el Prof. J. M. PEREZ VAZQUEZ no se podrían haber realizado estos estudios, pues las determinaciones de densitometría y de hormonas fueron realizadas en sus laboratorios, sin cuyo requisito no dispondríamos ahora del material imprescindible para la realización de esta Tesis. Por todo ello, nuestro mas profundo agradecimiento.

Finalmente, tampoco quiero silenciar a la persona que desinteresadamente me ayudo en la parte más árida del trabajo, ANA RODRIGUEZ TAPIA, como es la corrección de la bibliografía, corrección de copias, visitas a la encuadernación y un largo etc. de cosas imprescindibles sin las cuales no se puede terminar una Tesis Doctoral.

A todos, mi sincero agradecimiento de hoy y para siempre.

I.- INTRODUCCION

I.-INTRODUCCION:

Inicié la recogida de protocolos para el estudio de esta tesis en el curso de 1988-89 cuando era ayudante de mi padre en las consultas de Ginecología de varias Cooperadoras de la Seguridad Social. Durante los cursos 1989 al 91 fui alumno de las clases del doctorado y por las tardes seguía dedicado al estudio de la Osteoporosis postmenopausica hasta que en Julio de 1991 obtuve por oposición la plaza de Cadete Alumno de la Academia Militar de Sanidad, dedicando un año entero al perfeccionamiento del empleo de Teniente Médico que obtuve el 13 de Julio de 1992

Continué apartado de mis tareas universitarias hasta que en Diciembre de 1992 que fui destinado a Madrid, incorporándome a la Brigada Paracaidista en Alcalá de Henares. De esta forma retorne a mis actividades doctorales por la tarde y noche hasta que nuestra Brigada fue distinguida por el Mando para que fuésemos a Bosnia-Herzegovina a reemplazar a la Agrupación Canarias hasta entonces destinada en aquel conflicto.

Desde el 6 de Septiembre de 1993 hasta el 4 de Abril hemos pertenecido a la Agrupación Madrid a la que se le encomendó la Ayuda Humanitaria en los destacamentos de españoles de Jablanica, Dracevo, Medjugorje, Mostar Este y Divulje, que en mi caso siempre fue, en calidad de Teniente Médico, unas veces como único medico del destacamento y otras como Jefe de un Equipo de estabilización, perteneciente al Puesto Quirúrgico Avanzado. Siete meses continuados ante la tragedia y la desesperación humana, atendiendo a cuantas personas acudían a nosotros en demanda de ayuda medica, tanto niños, como civiles o militares. Son años restados a la formación

universitaria, pero compensados con una experiencia excepcional y la satisfacción del deber cumplido.

Ahora, en este paréntesis, pretendemos dar el impulso final a la Tesis Doctoral para ver si puede presentada ante el Ilustre Tribunal durante el este curso académico.

Cuando empezamos a recoger el material que constituiría la base investigadora de esta Tesis, todavía en España no estaban muy generalizados estos estudios. En América hasta 1987 no se pudo disponer de las técnicas de absorciometría fotónica doble (DPA) y en España cuando nosotros empezamos estas investigaciones (1988-89) era un método novedoso, sin embargo, fuera de nuestras fronteras se consideraba la osteoporosis como el desorden metabólico mas frecuente entre las personas de mas de sesenta años.

Estos estudios sirvieron, además, para hacer una revisión completa del estado hormonal y metabólico de las menopáusicas en la antesala de la post-madurez. Se aprovechaba también este momento, para hacer una revisión a la población femenina del riesgo de padecer subclínicamente algún tumor maligno del aparato genital o de la mama, que seria de imprescindible conocimiento a la hora de poder sentar las bases de una terapia hormonal sustitutiva.

Este chequeo ginecológico, con inclusión de la densitometría fotónica doble, tiene una grave contrapartida en el aspecto económico; son exploraciones costosas y por tanto de imposible aplicación a grandes núcleos de población.

Surge entonces la idea de hacer estudios comparativos de unos parámetros con otros para ver que pruebas son de imprescindible realización y cuales pueden ser sustituidas por otras económicamente menos costosas, con el fin de que los beneficios de la ciencia moderna puedan llegar al mayor numero de pacientes posibles. Nosotros hemos limitado nuestra actividad en esta Tesis a comparar, fundamentalmente la densitometría fotónica dual con un

amplio grupo de hormonas. De forma accidental hemos estudiado al mismo tiempo otros parámetros, que veremos en el capítulo de Material y Métodos de estudio, soslayando parcialmente, el estudio comparativo de marcadores bioquímicos de remodelación ósea, que ya han sido abordados recientemente por otros autores (1) y (2). Creemos que algo positivo hemos conseguido y estas serán algunas de las conclusiones que presentaremos en el resumen final de esta Tesis Doctoral.

No pretende la Ginecología establecer una nueva frontera con la Osteología. Nuestra disciplina ha evolucionado de forma impresionante desde los concretos límites de la medicina intrapélvica, hasta la concepción patológica de la "TOTALIDAD", que enunció NICOLAS PENDE en 1928.

Precisamente es el tema que nos ocupa, la osteoporosis postmenopáusica, la entidad clínica que más necesita de un estudio multifactorial, en donde concurren los parámetros propios de la Ginecología, con la Osteología, con los factores metabólicos, hormonales, analíticos, cardiovasculares, radiológicos y un dilatado etc.

La menopausia no es solo la pérdida de las menstruaciones, y con ello de la capacidad reproductiva de la mujer, con sus correspondientes repercusiones sobre la respuesta sexual y sus desequilibrios hormonales, sino que también afecta al entorno, y a múltiples facetas de su vida, que condicionan cambios hormonales, psíquicos e incluso morfológicos (disminución del tejido magro, aumento del tejido grasos disminución de espesor de la piel y mucosas, etc.)

Lo mismo que en el despertar de la pubertad aparecen junto a las hormonas hipofisarias, estrógenos, tiroides, las hormonas del crecimiento, también en la menopausia se observan alteraciones de la secreción de los péptidos hipotalámicos que mantienen el ritmo

pulsatil de la GH, la GHRH y la Somatomedina C, que respectivamente estimulan o inhiben la secreción de GH.

Tanto en los animales de experimentación, como en los seres humanos, sobre todo en los varones, el envejecimiento corporal se puede atenuar, o incluso durante un cierto tiempo corregir, administrando hormonas del crecimiento, que además de mejorar el desarrollo del tejido muscular, disminuyen la grasa corporal, mejoran la vascularización, los epitelios y las mucosas, y producen una notable remodelación del tejido óseo, así como de la formación del cartílago, todo ello con independencia a que el envejecimiento, en su conjunto, esté sometido a un control genético (4). Hasta edades muy avanzadas puede responder la hormona del crecimiento a ciertos estímulos, frenando la senescencia. Más adelante, ya los estímulos periféricos son incapaces de esta regeneración y entonces esta medicación no es útil a la mujer de edad avanzada. En el varón esta capacidad regenerativa perdura durante mas tiempo. Por eso los ensayos de rejuvenecimiento con la hormona del crecimiento han encontrado mejor acogida entre los hombres, que en las mujeres.

Hoy sabemos que en los ancianos bien conservados, los valores de Somatomedina C en sangre oscilan entre 500 y 1500 U.I., mientras que en individuos enflaquecidos, mal conservados, con dolencias hepáticas o diabetogenas tienen solo unos valores que no pasan de 300U.I. o sea que tienen cifras de 3 a 5 veces inferiores, con respecto al primer grupo. Hay que recordar que la Somatomedina C es una hormona diabetogénica y por tanto imposible de utilizar en las personas con problemas diabetogénicos.

CALKINS (5) ha visto que en el envejecimiento femenino, hay una fase previa de insuficiencia o agotamiento a la respuesta endocrina. Las fuentes de producción hormonal disminuyen de forma mas o menos manifiesta; las células diana, se reducen notablemente; las células de transformación periférica también se van agotando sucesivamente y la célula terminal, tiene una respuesta muy leve.

Para este autor no siempre todo envejecimiento debe seguir un determinado tratamiento, puesto la vejez es un proceso fisiológico, y lo mismo que la vida, evoluciona hacia un proceso mortal. Sin embargo, en el anciano hay siempre unas deficiencias alimenticias (nutricionales, vitamínicas y minerales) que complican el equilibrio nutricional del envejecido, por lo que no hay duda que el suplementar discretamente estas deficiencias puede mejorar notablemente el estado nutricional, esquelético, intelectual y de sostenimiento vital del senecto. Se le pueden dar estos requerimientos e incluso algunas drogas suaves, de fácil eliminación y siempre bajo controles de seguridad. Pero indudablemente el anciano bien atendido con pequeños y mínimos requerimientos, suele vivir mas y sobre todo en mejores condiciones físicas y anímicas, que debe ser la aspiración máxima de las personas que manejan estos enfermos seniles.

II.- EVOLUCION HISTORICA DEL CONCEPTO DE MENSTRUACION Y MENOPAUSIA

II.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA MENSTRUACIÓN Y LA MENOPAUSIA

El hecho plástico de las menstruaciones y de las amenorreas, impresionó desde los comienzos de la humanidad a los hombres de las más remotas culturas; pero mientras que la menarquia constituía todo un rito de alegría y júbilo porque representaba el paso de la niñez a la adolescencia, la menopausia representaba el inicio de la senescencia, del envejecimiento y en no pocas ocasiones el preludio de la muerte, cuando la esperanza de vida difícilmente sobrepasaba la fecha del cese menstrual.

Lo que significaba la menstruación en tiempos pasados, quedó reflejado en la definición que dio PLINIUS (según FISCHER 6) sobre la mujer. En atención a ser la única hembra que presentaba eliminación menstrual, la denominó "animal menstruante". Se tardaría todavía cientos de años en llegar a saber el verdadero significado de la hemorragia menstrual en la biología femenina.

BOTELLA LLUSÍA (7) señala como ya en la antigua medicina faraónica, supieron distinguir los egipcios entre las facies congestivas y abotargadas, que correspondían a las mujeres post-climatéricas, de las facies sonrosadas de las mujeres en fase fértil.

La cronología de la iniciación menopáusica fue un tema abordado por múltiples comentaristas. Mientras que para ARISTOTELES (8) lo normal era que apareciese hacia los 40 años, admitía que podía prolongarse en algunas mujeres hasta los 50 años. Otros autores, sobre todo de la Escuela Hipocrática, habían señalado los 42 años como la fecha más frecuente del comienzo de la menopausia.

En la medicina bizantina destacaron dos personalidades médicas: AËTIO DE AMIDA (9), médico de Justiniano, afirmaba que las menstruaciones desaparecen a los 40 años y nunca más allá de los 50 años, dependiendo el que fuese en unos u otros años, del estado de salud, alimentación, etc. de la mujer. El otro médico importante de la época fue PABLO DE EGINA (Siglo VII) (10), que destacó porque sus obras fueron traducidas al árabe y al griego. Sus conocimientos sobre la menopausia no difieren de los de AËTIO o de los de OREIBASIO, que fue autor de setenta y dos libros de medicina.

Como representante de la Escuela de Salerno se cita a TROTULA (12), que fue esposa del catedrático de dicha Escuela, JOANNES PLATEARIUS, quien había fijado la edad de la menopausia entre los 35 y los 75 años. SUDOHFF (13), refiriéndose a Trotula dijo que no había sido nunca mujer médica, sino tan solo el título de un libro médico de la época (11), criterio no compartido por los demás autores.

En el sigloXII apareció una mujer importante, que estudió teología, medicina, así como ciencias filosóficas que para aquellos años y siendo mujer era de difícil repetición. Se llamó HILDEGARDA DE BINGEM (14), y escribió entre otros libros, el titulado "Causae et Curae". Vivió en una Comunidad religiosa prácticamente toda su vida y tuvo ocasión de estudiar el comportamiento femenino, las menstruaciones y sus alteraciones, etc. desde dentro del Convento de Monjas Benedictinas, que era su Orden en la que ingresó a los 8 años. Hace observaciones realmente importantes sobre la afectación de las reglas en este mundo peculiar y distinto de la mujer enclaustrada. Desde el punto de vista de las menopausias eran algo más tardías las religiosas que las seglares, cesando las reglas en torno a los 50 años, si bien ocasionalmente había casos de 60 años.

Estas y otras observaciones hacen decir a UTIAN (15), confirmado por WORLEY (16), que el promedio de la menopausia

en todo el mundo está fijado, desde el Siglo VI D.C., en los 50 años como punto, realmente fijo, en la vida de la mujer, en contraste con lo que acontece en la menárquia que ha sufrido progresivos descensos dentro de los países desarrollados.

Desde el punto de vista cronológico se puede admitir con MISHALL (18), que cita a ADMUNSEN (17) y a otros autores americanos, que la edad de 50 años es la fecha propia de la menopáusia en los países occidentales; sin embargo son muchos los autores que introducen modificaciones en esta cronología. Así MARAÑÓN (19,20 y 21) consideraba que la presentación en España del fenómeno menopáusico era entre los 45 a 55 años, con una mayor frecuencia en torno a los 47 años, admitiendo fluctuaciones en virtud de las áreas geográficas de residencia.

Por tanto hay una primera fase totalmente empírica donde los estudios de la menopáusia son esencialmente cronológicos basados en los hechos externos de la menstruación, duración, ritmo, aparición y cese de las menstruaciones. Sigue a este período otro en donde se aportan ya datos procedentes fundamentalmente de autopsias y algún hecho quirúrgico aislado. Destaca la figura del español LUIS MERCADO (22) (LUDOVICUS MERCATUS 1520-1606), que fue médico de Cámara del Rey Felipe II y Prof. de la Universidad de Valladolid, quien publicó en 1587 la primera edición de su libro sobre enfermedades de la mujer, escrito todavía al estilo escolástico, que posteriormente se incorporaría a la publicación de GASPAR WOLK, titulada "Gynaecia", en donde se relacionan ya ciertas amenorreas con el histerismo y la melancolía, propia de doncellas y de viudas, incluyendo comentarios sobre la menarquia y el climaterio.

Por aquellos años, todavía a los ovarios se les denominaba testes femeninos. Fue LANGLY (23), quien bautizó con el nombre de ovarios a lo que hasta entonces se conocía como testículos femeninos. Un año más tarde, el famoso WILLIAM HARVEY (24) (1578-1657) a la sazón Profesor de Anatomía y Cirugía de Londres,

publica sus "Excercitationes generationibus animalium" editado en 1651 en donde proclama que "Omne vivum ex ovo", es decir, que todo ser vivo procede de un huevo preformado.

PARE (25), había hecho la primera histerectomía en 1575 con la técnica del "Strangulatio úteri", que años mas tarde volvería a ser actualizada por KOSSMANN (26). Era una intervención muy peligrosa que prácticamente no se practicaba en aquellos años (1655). ROUSSETT (27) también hizo la extirpación total del útero cauterizando las superficies sangrantes y ligaduras progresivas de los vasos uterinos.

Se imponía los estudios de los ovarios, de los que tan poco se conocía. KERCKRING (28) (de Amsterdam) bautiza a los ovarios con su propio nombre: "Ova Kerckring". Pero este nombre no iba a perdurar. WILLEM LANGLY (23) que ya había dado el nombre de ovarios a estos órganos, continua el estudio de los mismos no solo en la mujer, sino en estudios con hembras de otros mamíferos. Al final, el estudio definitivo lo hizo REIHNIER DE GRAAF (29) que estudió en los ovarios las formaciones de folículos que llevan su nombre. FALLOPPIO había estudiado los cuerpos ováricos, pero DE GRAAF cometió el error de pensar que la sangre menstrual procedía de la vagina y no del útero, error que fue subsanado por KARPAN BAUHIN (1679) (31) en su libro "De Ovariis mulierum est generationis".

Paralelamente a estos estudios se desarrollaron también actividades quirúrgicas (histerectomías y ovariectomías). PERSIVAL POTT (32) comprobó en el año 1750, que una paciente de 23 años que había sido castrada bilateralmente, desarrolló un cuadro clínico, en el post-operatorio, consistente en adelgazamiento, aumento de la musculatura, atrofia mamaria y ausencia definitiva de las menstruaciones, cuadro que fue identificado con el que solían presentar las mujeres en la menopausia.

En 1727 un autor inglés, conocido bajo el Pseudonimo de "A. Physicans" trató de la sintomatología de la mujer menopáusica, si bien unos años antes (1710) SIMON DANIEL TITUS (33), de Vratislava (Universidad de Magdeburgo) editó la primera monografía que trataba de la menopáusia, titulada: "Cessation Monstruorum of Menesium" seguido de un artículo publicado en Londres por FORTHERGILL (34) en 1776, otro de ASHWELL (35) (1828) y otro más, publicado por HALL (36) (1827).

LEAKE (37) (1777) enunció la teoría patogénica sobre el origen de la menopausia, fundamentandola en un estado de esclerosis vascular que no permitiría el paso por los vasos esclerosados de la sangre a través de aquellos tejidos. En 1812, GRADENNE (38) describió el síndrome menopáusico, adjudicandole el nombre de menopáusia. Otras nuevas formas de comprender esta situación se deben a los escritos de COLOMBAT DE L'ISERE (39) (1845) con unas concepciones emotivo-emocionales, o las de CHARASSE (40) (1868), BRONER (41) (1887) o TILT (42) (1857) que relacionaron la pérdida de la función menstrual con problemas o alteraciones psíquicas más o menos profundas. KLENCKE (43) en 1873 había dicho que la menopáusia era un proceso perturbador porque al faltar las menstruaciones no se permitía al organismo liberarse de los productos malignos, creandose así una autointoxicación de la paciente menopáusica.

En España el primer libro que trató de la menopáusia fue "La edad crítica" de GREGORIO MARAÑÓN que apareció en 1919. Después de las dos primeras ediciones, cambió de titulación por la denominación de "Climaterio de la mujer y del hombre". En aquél entonces no se hablaba aun de la osteoporosis y solamente en el Tomo VIII, de sus Obras completas, aparece un espacio dedicado al aparato locomotor durante el climaterio, mencionando las escoliosis, lordosis, cifosis, afecciones de las articulaciones de la cadera, rodilla y de los pies, considerando el fenómeno como causado por el mayor peso que tenía que soportar la columna vertebral en la menopáusia, cosa que ya se sabía desde que

THOMAS DENMAN (44) en 1787 había precisado las consecuencias del peso del tronco sobre el sacro, después de que la pelvis infantil se había transformado en la de una mujer sexualmente madura.

Pero hasta que no se empieza a estudiar la menopáusia como un problema hormonal, no se está en condiciones de comprender con rigor científico estas endocrinopatías femeninas. GEORG PROCHASKE (1749-1820) habla ya de mecanismo neuro-endocrino de la función gonadal y TILT (1875) relaciona la sintomatología castracional dentro de la neuro-endocrinia. JOSEF HALBAN (1870-1937) demostró experimentalmente que la menstruación estaba gobernada por vía neuro-hormonal aun cuando era en sí un fenómeno vascular. HITSCHMANN U ALDER por un lado y R. SCHRÖDER por otro, relacionaron el ciclo endometrial con el ciclo ovárico y BUTENANDT Y DOIS (1929) identificaron, de forma independiente, la estrona en la orina de la embarazada, que sirvió de base para el comienzo de la gran industria de las futuras hormonas sintéticas. LAURITZEN (1950) estudia y con todo detalle los estrógenos, sobre todo los llamados "conjugados equinos", en particular el estradiol y el estriol en sus indicaciones en climaterio y menopáusia. Por otra parte, ALLEN y CORNER habían descrito ya en 1930 el efecto progestacional de las progestinas sobre el endometrio de la coneja y en 1934, BUTENANDT logra la síntesis química de la progesterona.

Unos años antes (1929) NICOLAS PENDE que fue el creador de la patología de la "totalidad" da el nombre de Endocrinología a esta nueva ciencia que está naciendo incluyendola dentro de la "Antropología Integral", en donde el síntoma no es solo el origen de una función afectada, sino también la claudicación de múltiples factores que integran la causa de enfermar (53).

En la constelación causal de la menopáusia hay múltiples factores que gravitan y modulan la vida de la mujer, por lo que cada mujer desarrolla su propia menopáusia en donde se reúnen una serie

de factores genéticos, hereditarios y ambientales, junto a otros factores externos que van a modular la futura existencia de mujer menopáusica, como son la duración y la intensidad del trabajo a realizar, la industrialización (sobre todo de ciertas trabajadoras), la automoción, el tabaquismo, el alcohol, las drogas, el exceso de ruidos, de luz, contaminación atmosférica, ritmo de vida, enfermedades anteriores, alimentación, etc. Todo ello constituye lo que hace más de 50 años, denominó el gran clínico alemán F. HOLL bajo la rubrica de factores condicionantes de la "enfermedad social", que si fue importante para comprender las causas de la patología moderna, lo es mucho más a la hora de interpretar la "enfermedad menopáusica".

Son muchos los autores que se han destacado en estudios del climaterio y menopausia, pero dentro de nuestras fronteras, ha sido el Prof. BOTELLA LLUSÍA y su Escuela los más dignos representantes de la línea tradicional de la Endocrinología Femenina (54).

III.- MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

III.- MENOPAUSIA Y CLIMATERIO:

3.1.-LA MENOPAUSIA:

Cuando la base de nuestra Tesis Doctoral se centra en el estudio de la OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA, creemos imprescindible, antes de abordar el tema fundamental, hacer un resumen básico de lo que es y representa la menopáusia, antes de adentrarnos en la problemática del tema planteado.

3.2.-DEFINICIONES: La menopáusia no es mas que la fecha de la ultima menstruación, siempre que la amenorrea persista por lo menos durante un año. Desde un punto de vista conceptual, representa el envejecimiento del ovario, y lleva aparejada una profunda alteración del equilibrio hormonal y una pérdida de la fertilidad. Mas adelante estudiaremos las distintas menopausias existentes.

3.2.1.-Supervivencia femenina y climaterio: La escasa expectativa de vida que, a lo largo de la humanidad, ha tenido la mujer hasta fechas muy recientes, era el motivo de que tan sólo en muy escasas ocasiones le diese tiempo a la mujer de envejecer, por lo que el conocimiento de los síntomas de la menopausia fueron escasos e inadecuadamente valorados. YOUNG (55) calculó la supervivencia de la mujer europea del Siglo XVII, observando que las causas de estas muertes no tenían relación con la edad de las pacientes. Tan solo un 28 por 100 llegaban a la edad de la menopáusia y tan solo un 5 por 100 lograban alcanzar la edad de 75 años.

Como vemos en la tabla nº 1, la duración media de la vida de la mujer, considerando desde los orígenes del mundo hasta el año 2.000, cuyas estimaciones ya están hechas, ha sido muy exigua. Hasta el Siglo XVII no se ha modificado prácticamente nada. La supervivencia se cifraba entre 23 y 33 años de vida media, cifras que estaban en función de las epidemias frecuentes de cólera y

peste, gran mortalidad infantil, altísima mortalidad obstétrica, infecciones, manifestaciones reumáticas, vida sedentaria, cánceres, falta de conocimientos científicos para combatir las enfermedades, alimentación mas insuficiente que la que tomaba el varón (que era el guerrero y el cazador), por lo que la mujer presentaba una menor resistencia orgánica para defenderse del mundo que le rodeaba (57).

WORLEY (56) vincula el incremento de la vida humana en nuestros días a las siguientes causas:

- 1°.- Ausencia de guerras y calamidades públicas.
- 2°.- Curación de las enfermedades infecciosas.
- 3°.- Descenso excepcional de la mortalidad por partos y abortos.
- 4°.-Descenso importante de la mortalidad infantil.
- 5°.-Factores socio-economicos actualmente mas favorables al incremento de la vida.

Época vida	Años	Duración media de la vida
Pueblos Prehistóricos	-	30-40 años
Imperio Romano	0	23 años
Galeno	100	30 años
Escuela de Salerno-Batalla de Clavijo	900	30 años
Arnaldo de Vilanova	1.300	26 años
Descubrimiento de América	1.492	30 años
Vesalius- Carlos V	1.530	37 años
Sydenham -Epidemia de peste	1.630	33 años
Claudio Bernard- Lister	1.850	42 años
Era Victoriana	1.860	45 años
Cajal	1.900	50 años
Marañón-Selye-Laborit	1.950	61 años
Arasa	1.970	70 años
Instituto Nacional de Estadística	1.980	77 años
Calculo Previsible	2.000	80 años

TABLA N°1. DURACION MEDIA DE LA VIDA DE LA MUJER(57 Y 58)

3.2.2.-El factor alimenticio: Ha sido y sigue siendo un factor muy importante con respecto a la supervivencia humana. Sabemos que en las sociedades prehistóricas (paleolítico, mesolítico y neolítico) (57), el hombre, que era el guerrero o el cazador, estaba mucho mejor alimentado que las mujeres, que se dedicaban al cuidado y quehaceres domésticos. Pese a los riesgos de aquella difícil forma de vida, el hombre vivía más años que la mujer. En excavaciones antropológicas del año 1856, se ha podido comparar fémures y demás restos esqueléticos de diversas civilizaciones, observándose que aquellos pueblos primitivos, con una importante actividad física, presentaban unos huesos de gran desarrollo y consistencia. Hoy se sabe que el factor alimenticio, como expresión de un cierto nivel socio-económico condiciona no solo la complexión ósea, sino también produce menopausias precoces, quedando de ello constancia en SHERMAN y colb (59) por lo que respecta a la desnutrición o alimentación insuficiente; a las poblaciones de bajo nivel económico (60), o los datos publicados por la O.M.S. en 1990 en relación con distintas áreas de nivel socio-económico. Como podemos ver en la tabla nº 2.

FUENTE	PAISES	SUPERVIVENCIA FEMENINA
OMS	AFRICA	52,6 años
OMS	ASIA DEL SUR-OESTE	59,4 años
OMS	MEDITERRANEO ORIENTAL	59,5 años
OMS	PACÍFICO OCCIDENTAL	70,1 años
OMS	CONTINENTE AMERICANO	70,7 años
OMS	EUROPA	72,8 años
INE	ESPAÑA	78,6 años

TABLA Nº 2. SUPERVIVENCIA FEMENINA EN FUNCIÓN DE AREAS SOCIO-ECONÓMICAS

3.2.3.-La edad de la menopáusica normal: Hay una clara tendencia de los autores, sobre todo de los americanos, a admitir que la edad de la menopausia son los 50 años, sobre todo en la mujer blanca caucásica. UTIAN (15) y WORLEY (16), llegaron a decir que la edad promedio de instaurarse la menopausia ha resultado ser inalterable desde el Siglo VI D.C. HANEY (61) haciendo una revisión de las cronologías aceptadas por otros autores para la menopausia, llega a las mismas conclusiones, como vemos en la tabla nº 3.

AUTORES	FECHAS	EDAD
MEDIA		
Antecedentes Históricos	Europa Medieval	50 años
FROMMER	1964	50,1 años
Mc. KINLAY y COLBS	1972	50,8 años
FRERE	1971	50,7 años
TRELOAR	1981	50,2 años
GRAMBRELL	1982	49,1 años

TABLA Nº 3.- EDAD MEDIA DE LA MENOPAUSIA NORMAL. (61).

STANFORD y colb. (62) sitúan la menopausia normal a los 51 años de edad, sin que los retrasos tengan ninguna relación con la aparición de la menarquia. CABALLERO GORDO (63) ha visto en cerca de 2.000 historias que la menarquia precoz no acorta la presentación de la menopausia.

3.2.4.-Razas y menopausia: Ya vimos como para MARAÑÓN (21) no había una cronología rígida en la instauración de la menopausia, dependiendo su aparición de múltiples variantes. En España la edad de instauración fluctuaba entre los 45 y 55 años, con una mayor frecuencia hacia los 47 años en función de distintas áreas geográficas.

El factor racial, contemplado con independencia de otras incidencias (socio-económico, por ejemplo), tiene muy escasa repercusión en la aparición de la menopausia, según el criterio actual sustentado por STANFORD (62) en 1987; también defiende el mismo criterio BOTELLA LLUSÍA (1990) (7). Indudablemente hay diferencias en la edad de aparición de la menopausia entre unas y otras razas, pero la esencia de estas alteraciones no está en un factor genético o racial, sino nutricional o de subdesarrollo. Así SCARGG (1973) (65) y WYON (1966) (66) señalan que la comparación se debe hacer con referencia al desarrollo somático y así tenemos que mientras las mujeres negras de Nueva Guinea y de Punjabi se les retira las reglas con una media de 43,6 años, con un peso de 40,22 Kg. y una altura de 144 cm., la media en otras mujeres negras mejor nutridas, se retira el período con un promedio de 47,3 años, en unas mujeres de 51,14 Kg. de peso y de 153 cm. de altura. En España, como se pueden ver en nuestros protocolos, con una edad media de 50,8 años, un peso de 62 Kg. y una altura de 160 cm. que son unas cifras medias que cubren al 65 % de las mujeres españolas, tenemos una proporción entre la edad de la menopausia y el Índice de la Masa Corporal (cuadrado del peso dividido por la altura) que indica el estado nutricional de un individuo, siendo por debajo de un índice de 20 de desnutrición y por encima del 25 de sobrepeso. En este caso concreto tendremos:

	Nueva Guinea (65)	Punjabi (66)	España (Tesis)
Peso:	40,22 Kg.	51,15 Kg.	62,00 Kg .
Altura:	144 cm.	153 cm.	160 cm.
Menopausia:	43,6 años	147,3 años	50,8 años
I.M.C.:	19,42	21,85	24,21

Las diferencias en la instauración de la menopausia son mínimas entre mujeres blancas y negras bien alimentadas; para MC. MAHON y WORCESTER, (67) esta diferencia es de tan solo 0,7 años mas precoz en la mujer negra. si bien es mas significativo

el subdesarrollo que el factor racial VILLET (1985) (68), WYON (1966) (66). Algunos autores no aceptan el acortamiento racial de la menopausia, aunque otros, como FRERE (1971) (71), BOTELLA LLUSÍA (1990) (7) y FLINT (1976) (69) sí admiten diferencias raciales entre las mujeres bantúes, (71), la mujer negra de Nueva Guinea (65), la Punjabi (69) o la negra americana (62).

Actualmente se piensa, TAURELLE (1990) (72), que se está retrasando la aparición de la menopausia como consecuencia del incremento del nivel de vida que incrementa la fertilidad de la mujer, como ha dicho FLIUT (1989) (73) aunque hoy por hoy son suposiciones que no tienen una plena confirmación y que lo más seguro es que no se deban a factores raciales sino a otras facetas del entorno de la mujer actual.

3.2.5.- Menopausia y climatología: Frente a la idea generalizada de que la menopausia se debía a circunstancias internas, poco influenciadas por factores externos, cada día se abre más el camino de la posibilidad de la participación indirecta del cosmos sobre los factores que rigen el ciclo sexual, muy fundamentalmente a través del mundo límbico.

Así sabemos que las razas nórdicas suelen tener unas menopausias ligeramente más precoces de las que son habituales entre las mujeres mediterráneas y africanas CURRIER (1987) (74) y KIRSECH (1928) (75). Parece ser que este hecho está condicionado más que al efecto de las radiaciones solares, a los fenómenos de altitud, sobre todo en áreas de más de 3.000 metros de altura, siendo conocidos al respecto los estudios de STANFORD (1987) (62) sobre distintas áreas geográficas con distintas altitudes, latitudes y climas, como los también conocidos estudios de CRUZ COKE (1982) (76) llevados a cabo en Chile en donde se vio que mujeres que estaban sometidas a presiones superiores a los 3.000 metros se les adelantaban las menstruaciones hasta un año, en comparación con las que solamente soportaban presiones de 1.000 metros de altura. Estas mismas experiencias fueron también comprobadas en

la región del Himalaya por KAPOOR y colbs. con análogos resultados, comprobándose que estas alteraciones menstruales se debían a cambios en la presión oxigenadora de la sangre, normalizándose el cuadro cuando las mujeres se volvían a vivir a nivel del mar. Los cambios producidos por la menor presión de oxígeno se empiezan a notar a partir de los 2.000 metros en adelante.

3.2.6.- Tabaco y menopáusia: Hoy es este un capítulo muy hipertrofiado en todas las patologías. Daremos de él solamente unos cuantos detalles de interés. Se sabe que el uso abusivo del tabaco produce adelantos de la menopáusia por varios motivos; siendo uno de ellos la disminución del aporte de oxígeno al ovario, fenómeno que se atribuye al efecto isquemizante que la nicotina tiene sobre los vasos, también intervienen en este efecto los deletereos gases del benzopireno que se condensan en el humo del tabaco. Esta sustancia, una vez absorbida, produce un efecto destructor sobre las células gonadales, tanto masculinas como femeninas. A estas dos acciones, se sumarían los efectos anoxémicos que produce el monóxido de carbono. Todo ello conduce a un descenso notable de los óvulos de reserva que se encuentran en el ovario, siendo ésta la causa última de que se adelante la menopáusia por lo menos dos años, en aquellas mujeres que fuman mas de 15 cigarrillos diarios y que llevan mas de 15 años con estos hábitos tóxicos. Son por tanto pacientes que empezaron a fumar con cierta intensidad desde los 30 a 35 años de edad, según los estudios de ANDERSEN y colb. (1982) (77) o los de EDMAN (1983) (78).

El motivo de una acción antiestrogénica o antitestosterónica de los humos del tabaco no es un asunto claro. Ya en 1975, GOODMAN (79) había sugerido la idea de que estos productos del tabaco en su conjunto, podrían inactivar las enzimas que intervienen en la esteroidogénesis, fundamentalmente en la aromatización tanto de andrógenos como de estrógenos, siendo ésta la causa de la atresia folicular precoz de las fumadoras, BARBIERI y colb. han demostrado que los humos del cigarrillo inhiben la conversión de

androstendiona en estradiol. Si se retira el humo del medio de cultivo, se restablece la aromatización. Posiblemente no solo sea la nicotina, sino también la anabasina y otros alcaloides nicotínicos las que al inhibir las células de la granulosa de manera dosis-dependiente, tiene un efecto antiestrogenico, que posiblemente su efecto se extiende no solo a las células de la granulosa, sino también a los tejidos hipotalámicos, placentarios y adiposos. BARON y colb. (1988) (80) señala esta acción antiestrogenica, que como dice GOODMAN (1975) (79) no se ha podido evidenciar en finos estudios hormonales en plasma y orina, pero que hoy esta plenamente aceptado este efecto antigonal en las clínicas de esterilidad de ambos sexos, por lo que lo primero que proceden es a retirar el tabaco. KHAW (1988) (81) cree que el mecanismo de acción es por medio de una acción enzimática o metabólica, que es evidente, pero de difícil demostración. Estas grandes fumadoras, tendrán por tanto en la post-menopausia problemas osteoporosicos importantes.

3.2.7.- Factores Genésicos: Se sabe que las mujeres solteras y las nulíparas suelen tener unas menopausias precoces, mientras que las grandes múltiparas (83) y sobre todo las que han tenido hijos después de los 40 años, suelen presentar menopausias tardías JUSZMANN (1969) (82). En este sentido, tanto este autor (82) como CABALLERO (63) hablan de mujeres que tienen una buena reserva de folículos aun sin atresias. La historia genésica de la paciente es importante, se sabe que las mujeres con reiterados abortos, presentan menopausias tempranas (84), mientras que las mujeres con embarazos gemelares, se les suele adelantar la menopausia (85). Por eso UTIAN (86) considera que estas discrepancias en la cronología se deben a que los datos recogidos tienen influencias multifactoriales.

Las cromosomopatias, sin embargo, que habitualmente presentan tener una mala diferenciación genética desde el

nacimiento o en edades muy tempranas, suelen cursar con menopausias muy precoces.

3.2.8.- La herencia: Es otro factor que siempre se había tenido en gran consideración en la valoración de la aparición de la menopausia. Conocidas eran las familias en donde de madres a hijas surgían complicaciones genéticas, menopausias precoces y trastornos de la regla. Por tanto era evidente el descubrir en la historia clínica, una tendencia a que las hijas heredasen ciertas complicaciones de los ciclos sexuales de las madres.

Por otra parte, hoy se sabe la importancia del factor C o gen protector, situado en la rama corta del cromosoma X caliente, lo que permite que el ovario se pueda desarrollar con su aparato folicular; la falta de este factor C, produciría una atrofia o regresión del ovario patológico (cintilla ovárica atrofica) que originaría anomalías, sin llegar a desarrollar un síndrome típico de Turner (87)

Ocasionalmente en la presentación de la menopausia puede influir el factor ambiental (96), que aunque es un aspecto marginal del problema, puede ser aquí y ahora lo único que nos interesa entrar a valorar como causas representativas de este grupo que alteran las reservas de los folículos primordiales; de origen genético que acortan la vida reproductiva de la mujer (88), (82), (63) y (62).

Por otra parte ya se sabía (89) desde 1966 que a las mujeres del campo que pasaban a residir en las grandes capitales, se le reducía su vida genésica.

3.2.9.- Anticonceptivos y Menopausia: Los prolongados abusos que desde la aparición de los anticonceptivos orales han sufrido las mujeres, hicieron que se estudiase de forma exhaustiva la influencia de esta asociación hormonal producía sobre el ciclo y la aparición de una posible menopausia adelantada. Parecía lógico pensar que el ovario en reposo produciría un retraso en la aparición de las crisis menopáusicas al no haber sido madurados aquellos folículos, podría

representar un ahorro de los mismos (90). Pero el estudio estadístico de estas alteraciones hizo suponer a STANFORD (62) que el uso persistente de los anticonceptivos podría representar un retraso en la aparición de la menopáusia de hasta 10 meses, según bases estadísticas. MISHELL (91) y TAURELLE (72), creen sin embargo que no hay bases suficientes para admitir estas modificaciones. JUDD (92) considera que el número de ovulaciones que una mujer tiene a lo largo de su vida es muy reducido (de 300 a 400 todo lo más) y que el resto de folículos se atresian a lo largo de la vida sexual no solo en alteraciones del ciclo, sino también en partos y lactancias, por lo que no hay motivos suficientes para afirmar que estas drogas tomadas de forma sistemática durante largos periodos, pueden modificar la cronología de la crisis climaterica.

Sin embargo BOTELLA LLUSÍA (1990) (7) cree que estas mujeres tendrían un adelantamiento "paradójico" del declinar sexual porque no solo no ahorran folículos, sino que esta anovulación forzada, incrementaría notablemente la destrucción de los folículos, lo que llevaría a estas pacientes a una menopáusia acelerada.

HANEY (93) supone que solo llegan a folículos primordiales, todo lo más, un total de 400 folículos, perdiéndose los demás a un ritmo de 30 folículos diarios, que durante los 365 del año, multiplicados por los 35 años de actividad folicular, supone un total de 400.000 folículos primordiales perdidos. Pero sabemos que la pérdida de un 50 % de los folículos (ovariectomía unilateral) no altera ni el ritmo de las reglas, ni acorta la menopáusia, debiéndose perder más de un 80 % de folículos, para que se altere la duración de la vida reproductiva.

3.3.- EL CLIMATERIO: Concepto y definición: Es un largo período de la vida de la mujer que se inicia con la premenopausia (hacia los 45 años) y termina con la postmenopausia, a los 65 años, pasando después a un marcado envejecimiento ovárico que caracteriza el periodo senil. En el centro de este período está la menopausia, que en nuestra latitud se suele presentar entre los 47 y

51 años. Esta ausencia de reglas, se puede adelantar o retrasar de la edad aceptada, pudiéndose así hablar de menopáusia precoz o tardía, según las circunstancias. Resumida y gráficamente podemos representar este concepto tal y como queda reflejado en el gráfico nº 2. En honor a la concisión, no damos definiciones mas amplias de estos conceptos. Al que le interese con mayor amplitud este problema lo remitimos al trabajo de CONDE LOPEZ y colbs. presentando en el IV Symposium Nacional del Comité para la prevención y tratamiento de las depresiones. (94).

CLIMATERIO							
PERIMENOPAUSIA							
PREMENOPAUSIA			POSTMENOPAUSIA			SENILIDAD	
MENOPAUSIA PRECOZ			MENOPAUSIA TARDÍA			SENILIDAD	
	I			I			
40	45	50	55	60	65	70	75

GRAFICA Nº 2 MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Perimenopausia y climaterio es una misma cosa, comprende la fase de la vida femenina en que se inicia el declinar de la función ovárica hasta que aparece la senilidad, cuyo comienzo se cifra en los 65 años. La premenopausia se inicia con los primeros síntomas del envejecimiento ovárico hasta el cese de las menstruaciones, que suele durar unos 10 años. La postmenopausia es la fase que sigue al cese de las menstruaciones hasta que comienza la senilidad.

La menopausia quirúrgica, radioterápica o quimioterápica se inicia con un acto castracional médico o quirúrgico. La supresión hormonal es brusca y las manifestaciones objetivas y subjetivas no se hacen esperar.

Por tanto, y como ya hemos dicho anteriormente, mientras que la menopausia es tan solo la fecha de la última menstruación, el climaterio es un largo período que dura unos treinta años.

3.3.1.- Endocrinología de la Menopausia: Realmente todavía no tenemos un conocimiento exacto de la serie de hechos que constituyen la esencia del climaterio, pese a la desbordante bibliografía que sobre el tema disponemos.

3.3.2.- El envejecimiento del ovario: Juega indudablemente un papel muy importante sin entrar, por el momento, en las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario que modulan las actividades del ovario.

Es evidente que el ovario envejece. Si estudiamos el paulatino empequeñecimiento de este órgano, que desde unas medidas normales de 3 a 5 cm. de longitud, 2 a 3 cm. de anchura, y de 1 a 2 cm. de grosor, en el ovario de la mujer adulta, pasa al reducido tamaño de una almendra en la menopausia, comprenderemos que esta disminución de tamaño tiene una relación directa con un órgano que ha dejado de tener una función activa. GOLWAMY y colbs. (95) han construido una curva percentil 95, de los volúmenes alto, mediano y bajo del tamaño de los ovarios a medida que avanza el climaterio, empezando a los 44 años y continuando hasta los 78 años, haciendo un estudio de 2246 ovarios. Han visto que había diferencias individuales en relación a la raza, nación, años, etc. de las pacientes, lo que motivo el hacer el percentil 95.

Esta pérdida de peso y volumen se debe por lado a una disminución importante de la vascularización ovárica y por otra parte a la pérdida o deplección folicular (atresia folicular).

Con este percentil 95 se estudian la regresión ovárica en el momento de la menopausia y a los 15 años siguientes, llegando el

estudio hasta los 35 años postmenopáusicos, construyéndose tres curvas de pérdidas altas, medias y bajas, empleando la ecografía de tiempo real con sonda vaginal. Así tenemos que en el ovario la curva mas reducida, en el primer año medía 6 ml. y a los 15 años, quedó en 3,5; la curva de tipo medio bajó de 7,75 ml. a 5 ml. y en la curva mas alta el descenso fue de 10,5 ml. a 8,5 ml. Construida la curva, se puede seguir perfectamente, en tiempo real, la perdida del volumen ovárico en función de los años de menopausia. A los 20 años el volumen oscila entre 6 y 2,5 ml. solamente.

Por otra parte, RICHARDSON y colb. (88) siguen también la deplección folicular como pérdida acelerada por agotamiento final de los folículos del ovario en 17 enfermas ovariectomizadas, viendo que los folículos primordiales solo se relacionan marginalmente con la edad del paciente, y que cuando las menstruaciones son regulares, hay una dotación de hasta 10 veces mas folículos que en las que tienen ciclos irregulares y que la reserva folicular desaparece a medida que se inicia la menopausia, sin poderse afirmar, al menos por este estudio, que la atresia folicular esté en función del aumento de FSH, puesto que posiblemente sobre este aspecto intervenga también un factor genético que tenga una repercusión hormonal.

3.3.3.- Alteraciones de la FSH y de la LH: Hacia los 40 a 41 años, cuando aun tarda unos 10 años en instaurarse la menopausia, la FSH ya empieza a elevarse lenta pero continuamente. La LH se eleva de forma mas brusca pero a partir de los 48 a 49 años. La dosificación predominante de FSH descende a medida que aumenta la LH; con ello la relación entre ambas gonadotropinas sufre una inversión con predominio LH/FSH, tanto mas manifiesta, cuanto mas se acerca el momento de la menopausia. El comportamiento de la FSH es independiente del de la LH, por lo que parece suponerse que hay un autogobierno de estas gonadotropinas, haciendolas independientes la una de la otra. En esta situación el estradiol y la

inhibina disminuyen, como veremos mas adelante, pero todavía pueden presentarse algunos ciclos ovulatorios con niveles casi normales de progesterona.

Estas anomalías hormonales se traducen clínicamente por la presencia de trastornos menstruales que pueden ser del tipo de la proiomenorrea (ciclos cortos de 21 días) de la opsomenorrea (ciclos largos de mas de 35 días) y pérdidas sanguíneas (menorragias, mas que metrorragias). Por eso BOTELLA LLUSÍA dice que en este comienzo del declinar del ovario, la mujer pierde primeramente el ritmo menstrual, después la capacidad ovulatoria y finalmente desaparecen las menstruaciones. (54).

3.3.4.- Insuficiencia progestacional: Nosotros no creemos que haya una diferencia conceptual entre insuficiencia progesterónica y fase lútea deficiente. ABRAHAN (97) señaló en 1974 lo que se debía entender por fase luteínica insuficiente (cuando la media de los niveles sanguíneos de esta hormona estudiados en los días 4, 6 y 8 de la fase secretora del ciclo eran inferiores a 5 ng./ml. o la suma de las tres determinaciones era inferior a 15ng./ml.), situación que se podría interpretar como la consecuencia de una maduración folicular insuficiente bien por fases cortas y/o bajas de esta hormona, como expresión de la mala respuesta del folículo al FSH. Como quiera que esta progesterona tiene una acción antiestrogénica sobre los efectores, el déficit de ésta, produciría un incremento de la proliferación endometrial, que sería la causa de las menorragias. Al faltar la progesterona, además aumentarían los receptores citoólicos de estradiol, que determinarían un mayor aumento de este estradiol en circulación sanguínea con descenso de la estrona. Ó sea, que se logra un mecanismo inverso al que se llega al suministrar a la paciente altas dosis de progesterona. Todo ello conduce a un desequilibrio hormonal en favor de los estrógenos y con una deficiencia progestacional incapaz de oponerse a la acción estrogénica. Este estradiol de origen ovárico puede mantener, sobre todo en esta

primera fase premenopáusica un ritmo estrogénico continuado que haga proliferar el endometrio y de lugar a las hemorragias disfuncionales. Por eso, en este tipo de enfermas, está indicado el tratamiento de sus amenorreas mediante el test de la progesterona.

3.3.5.- La anovulación: El paso siguiente, en este caminar hacia la menopausia, es que empiece a fallar la ovulación. El folículo, llegado el día 14° del ciclo no se rompe, continuando creciendo. Se produce uno o varios quistes foliculares de distintos tamaños, que van a producir en su interior gran cantidad de estrógenos y de inhibina, que desarrollan un gran endometrio proliferativo. Llega un momento en que el folículo ya no puede seguir creciendo, iniciándose su regresión, lo que significa un brusco desequilibrio hormonal que determina una hemorragia por deprivación, con unas menorragias casi siempre intensas. Si no hay ruptura folicular (solo atresia), no aparecen las células granuloso-luteínicas y por tanto, prácticamente no hay progesterona.

En la fase premenopáusica, todavía quedan unos 1000 oocitos sin atresiar, por tanto, al lado de estos ciclos anovulatorios, que son mayoritarios, pueden presentarse auténticas ovulaciones, alternando unos con otras de forma intermitente. Aunque no es frecuente, en estas ocasiones se pueden presentar alguna gestación, por lo que los anovuladores orales pueden tener alguna indicación concreta.

En un intento de lograr la maduración de los folículos residuales, la FSH se eleva muy por encima de los límites normales, pero lo único que se consigue es una alteración del "feedback" negativo del estradiol y de la inhibina sobre la producción de la FSH. Por otro lado había ya un descenso del 17 beta estradiol, con lo que el "feedback" positivo hace imposible la ovulación. Aisladamente algún folículo puede escapar de la atresia y llegar a madurar un folículo, pero el FSH alto impide que esta maduración pueda terminar en embarazo, puesto que el

ovocito está alterado y todo lo mas lograría un aborto, pero nunca un embarazo; por otro lado, los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona son muy bajos y la respuesta de los receptores estrogenicos están muy reducidas. Por eso, aunque el ovocito haya iniciado la maduración, no la completa, porque entre en atresia, tanto mas rápida, cuanto mas elevadas estén las cifras de gonadotropinas en plasma, sobre todo de FSH. El 17 beta estradiol que, al principio de todo este proceso era de 120 pg./ml., queda reducido después de la menopausia tan solo a un valor de 20pg./ml. (96).

3.3.6.- El agotamiento de la reserva folicular: La deplección de los folículos ováricos, no solo es una función climatérica, sino que además, se relaciona marginalmente con la edad de las pacientes. Pero se cree que tiene una íntima vinculación mas con las causas genéticas, que ambientales (88). REINDOLLAR y colbs. (100) vieron en el estudio de las amenorreas persistentes al comienzo de la edad adulta que una gran parte de ellas se debian a causas hipotalámicas, genéticas e hiperprolactinemias, anomalías cromosomicas e insuficiencias ováricas de origen genético que serian las causantes de las atresias foliculares.

Los 5 ó 7 millones de oocitos que tiene el feto femenino en la 20ª semana de gestación, quedan reducidos a un millón y medio en el momento del nacimiento, reduciendose a tan solo 300.000 a 400.000 folículos en el momento del menarquia, de los cuales solamente 400 folículos serán capaces de entrar a madurar a lo largo de la vida sexual de la mujer y por tanto a producir ciclos ovulatorios, lo que representan tan solo un 0,1 % de aprovechamiento de los folículos preexistentes (88). A los 45 años todavía le quedan a la mujer unos 10.000 folículos primordiales, que se reducen después de la menopausia a tan solo 1.000 folículos, que se van atresiendo sistemáticamente después de la menopausia sin que representen peligro alguna para la procreación, por ser ya unos óvulos viejos y cromosómicamente alterados.

RICHARDSON y cols. (88) ya insistieron en el año 1987 que este agotamiento de la reserva folicular era debido a la elevación del FSH que, como hemos dicho, se inicia casi 10 años antes de la menopausia. Al no haber maduración folicular o ser esta incompleta, en el folículo se produce menos hormona estrogénica (17 beta estradiol), que se produce en las células de la granulosa, y menor cantidad de inhibina, que como se sabe, se produce en las células granuloso-luteínicas; los niveles bajos de estas dos hormonas en plasma hacen que la retroalimentación que ejercen estas hormonas sobre la FSH, no se produzca, disparándose las gonadotropinas, sobre todo la FSH hasta límites de 13 a 14 veces las tasas normales que tienen las mujeres en la premenopausia.

Así pues, en resumen tenemos por un lado no hay progesterona, porque no hubo ovulación, el 17 beta estradiol desciende a niveles mínimos (20 pg./ml.) al no haber actividad folicular, también hay un descenso de la inhibina, que es la hormona encargada del descenso de las gonadotropinas, con lo que los folículos entran rápidamente en atresia hasta que llegan a desaparecer. En la postmenopausia ya no hay inhibina.

3.3.7.- Sentido ontogénico de la atresia folicular: WORLEY (56) considera que si la longevidad traspasara el límite de la capacidad reproductiva de la especie humana, se crearía el peligro latente de concebir descendencia defectuosa, al utilizar óvulos viejos y genéticamente alterados. La menopausia vendría a ser desde el punto de vista ontogénico, un mecanismo de defensa con respecto a la descendencia.

En los primates y en las antiguas comunidades humanas no existía este peligro porque la muerte se adelantaba, en muchas ocasiones, al final reproductivo.

Hemos visto como al llegar la menopausia, muchos folículos no alcanzaban la maduración, lo que era debido a que le faltaba el oocito, que se había atresiado, creandose así los ovarios seniles en donde el tejido noble (folicular) se ha sustituido por teca intersticial. BONILLA y colbs. (101) han podido encontrar en sus estudios con microscopio electrónico, estas anomalías ovulares de tipo degenerativo en los ovarios de las recién nacidas.

HANEY (93), actualiza la antigua teoría de LEAKE (1777) (37) que consideraba la menopausia como una enfermedad en la que los vasos se esclerosaban, se hacían duros y resistentes, con lo que había un déficit de aporte de sangre al ovario al iniciarse la edad crítica de la mujer, fenómeno que no se daba en otros animales cuadrúpedos. De esta comparación, dedujo que la menopausia era tan solo un proceso de envejecimiento que se daba solo en la especie humana y que no se daba en otros animales porque, en estos, difícilmente eran capaces de sobrevivir a su capacidad reproductora. En los índices actuales de supervivencia, la mujer puede alcanzar por lo menos un 30 % de su vida en pleno climaterio, pero lo que se ha ganado de aumento de pervivencia, tiene su contrapartida en el equilibrio de poblaciones por que han aumentado las enfermedades degenerativas, diabetes, hiperlipemias, cánceres, osteoporosis, trastornos cardiovasculares, etc. UTIAN (86) hace un estudio comparativo entre la vida probable en el hombre, mono, ratón y rata en función de los períodos reproductivos, iniciación del climaterio, porcentaje de fracasos gonadales, etc. viendo que las mujeres ocupan el primer puesto en orden de supervivencia, prolongación del climaterio, capacidad reproductiva, pero sin embargo, pagan el tributo de unos altos índices de fracasos gonadales (30 %), que representan tres veces mas que las distintas especies estudiadas; o sea, que la generación humana es la mas difícil y complicada entre las especies zoológicas estudiadas.

En este sentido, y para evitar que el índice de gestaciones abortivas sea aun mayor, el sistema hormonal femenino dispone de un mecanismo de atresia de los folículos viejos y defectuosos que está centrada en las normas que rigen la deplección de la reserva folicular y que hemos visto hace un momento. Por eso HANEY (93) no considera a la menopausia como un mecanismo fisiológico femenino; no es un fenómeno natural, sino la adaptación de la vida humana a esta forma de envejecimiento femenino y que no ha tenido una línea de continuidad desde hace siglos hasta nuestros días, sino que en cada época se adapta a los cambios del fisiologismo femenino, según las circunstancias que rodean cada ciclo vital. El hecho fundamental de la postmenopausia es la falta de producción de hormonas ováricas, todo lo demás son las consecuencias de este hecho, que es el fundamental.

Hasta ahora se creía que solamente la mujer era la capaz de vivir un tercio de su vida al margen de la actividad ovárica, pero recientemente JONES y KROHN (102) han estudiado la senescencia ovárica de la ratona (CBA), habiendo visto que los ovocitos primarios se agotan entre los 300 a 400 días de vida, mientras que la ratona vive unos 530 días en total, o sea que también esta hembra, vive un tercio de su vida, después de terminada su fertilidad.

En el reino animal es mucho mas frecuente que haya un gran numero de hembras que mueren teniendo todavía una alta dotación de oocitos. Hay un hecho importante que demuestra el envejecimiento ovárico. Se sabe que las hembras viejas, al disminuir la fertilidad, aumentan el número de abortos o la mortalidad de sus embriones, que sin embargo, pueden ser salvados, suministrando a las mismas progesterona o LH.

3.3.8.- La producción hormonal del ovario antes y después de la menopausia: Fueron MARSH y colb. (103) quienes en 1976

estructuraron el ovario en tres compartimentos, según la producción hormonal de cada uno de los mismos.

- **El compartimento folicular** está integrado por la teca folicular y por la capa de células de la granulosa. Produce 17 beta estradiol, estrona y pequeñas cantidades de delta-5 androstendiona.

- **El compartimento luteínico** está formado por una teca luteínica y las células granuloso-luteínicas, que producen 17 alfa progesterona, 17 beta estradiol y la inhibina, de la que luego hablaremos. Este compartimento es estimulado por el FSH.

- **El compartimento intersticial** lo integra la teca intersticial y produce la delta 5 androstendiona, testosterona y estrona en pequeñas cantidades durante la edad fértil. Así vemos que cada compartimento tiene una teca propia, cuyos límites son poco precisos (ver figura nº 6).

Para YEE y RYAN (104) el FSH estimularía los ovocitos y el aparato protector del folículo, o sea los gametos y los portagametos, mientras que el LH estimularía los tejidos estereidogénicos a través del AMP cíclico. Tabla nº 4 (ver figura nº 16).

Gran parte del ovario postmenopausico está compuesto por fibroblastos y estroma que precisaran de una estereidogénesis controlada por un sistema enzimático bien conservado. Por tanto, los estímulos del ovario climatérico son distintos a los del ovario en edad reproductiva; los andrógenos van a ser en estos ovarios los precursores de las sustancias estrogénicas. El FSH al actuar sobre las células de la granulosa, ya no pueden estimular los folículos, por lo que estimula la aromatasa, capaz de transformar estos andrógenos en estrógenos, permitiéndose así, que estos estrógenos recién transformados, actúen en los primeros momentos de la menopausia sobre el resto de folículos aun no

atrofiados, conservándolos algún tiempo mas, sin entrar rápidamente en atresia, debido a que el aumento del estradiol extraovarico haría descender el nivel de testosterona, transformándola, previa aromatización, en estradiol. Si este mecanismo no funciona, se aumentarían los androgenos, que acelerarían la destrucción del ovocito.

SANCHEZ GARRIDO y BOTELLA (106) por un lado y EDMAN y Mc DONALD (105) por otro, han demostrado en la valoración de las hormonas obtenidas en sangre extraída por cateterismo directo en la vena ovárica, los primeros, y de la femoral el segundo autor, las altas tasas de la testosterona en los ovarios mientras que JUDD (107) estudió el problema formativo de androstendiona y testosterona de origen suprarrenal. Estas hormonas pueden transformarse en andrógenos previa aromatización o actuando sobre las células hiliares del ovario, dar cuadros virilizantes en la mujer, sobre todo de mas de 70años de edad (108).

La función del ovario de la mujer anciana sigue teniendo, aunque escasa, alguna actividad. Si estudiamos los niveles plasmáticos de los estrógenos, veremos que mientras en el comienzo de la menopausia había tasas de 100 pg./dl. de estradiol a los 3 años estas concentraciones han descendido hasta los 20 a 30 pg./dl., mientras que la estrona descendió desde los 80 pg./dl. en el momento de la menopausia hasta valores de 30 a 40pg./dl. también a los 3 años. El estrógeno mas elevado en la menopausia es por tanto la estrona, diferencia que se va incrementando a medida que la mujer es mas vieja y el ovario mas senil.

También hay diferencias respecto a la producción hormonal de androstendiona. Mientras que el ovario de la mujer fértil produce un 50 % de andrógenos de origen ovárico y otro 50% de procedencia adrenal, en el ovario senecto, las dos terceras partes (66,66 %) son de estirpe suprarrenal y tan solo una tercera parte son de origen ovárico. Con respecto a la testosterona, vemos

que en la mujer fértil el 50 % de la testosterona circulante procede a partes iguales (25 % de origen ovárico y 25 % de origen suprarrenal), mientras que en la mujer postmenopáusica el 50 % es de origen suprarrenal un 25 % de procedencia ovárica y otro 25 % procede de la transformación periférica (tejido adiposo) de la androstendiona en testosterona. De esta forma, vemos que la androstendiona en plasma en el momento de la menopausia tiene un valor de un 0,6 a 0,7 ng./ml., mientras que hacia los tres años de menopausia, el valor queda comprendido entre 0,4 a 0,45 ng./ml. La testosterona, al inicio de la crisis menopáusica suele ser de 0,2 ng./ml., descendiendo hacia los tres a dosis de 0,1 a 0,15 ng./ml.

Como los estrógenos de la mujer menopáusica se van agotando paulatinamente, se produce una deplección de estrona y estradiol, que es parcialmente compensada con la conversión periférica de la androstendiona y testosterona. La tasa conjunta de androstendiona y testosterona viene a ser a los 3 años de menopausia de 1,7 mg./ 24 horas y desglosada la testosterona, resulta que la tasa en plasma de androstendiona, viene a ser de 0,7 a 0,8 mg./ml. Esta cantidad mantiene la secreción de LH que actuando sobre la teca intersticial pone en marcha la producción de estas hormonas, para lo cual la LH deberá tener una concentración de 3 a 4 veces superior a la cifra de la mujer en fase reproductiva (111).

Durante este período menopáusico la estrona se eleva unas 2 ó 3 veces por encima de las cifras anteriores a la menopausia. De todas formas, (110) las cantidades secretadas tanto de estrona, de estradiol, como de androstendiona son muy reducidas, pero susceptibles de elevarse por aromatización periférica si los niveles plasmáticos descienden por debajo de ciertos límites consiguiendo así la suficiente concentración plasmática para mantener el tono hormonal que precisa la vagina, la uretra, las mamas y la piel (ver figura nº 7).

No es infrecuente ver en el climaterio cuadros de virilización y llama la atención el ver que las cifras de androstendiona y testosterona circulantes suelen ser más bajas que las que hay en los ovarios reproductivos, lo que indica que en estas enfermas no hay la suficiente cantidad de estrógenos (sobre todo estradiol) y de progesterona, que puedan contrarrestar los efectos androgenicos de estas hormonas. Sin folículos, la FSH no tiene donde actuar y la LH estimula el estroma ovárico y con ello las células hiliares y otros tejidos estereidogénicos en una cuantía de un 20 % en las mujeres de hasta 70 años y hasta un 40 % en las que sobrepasan esta edad. (NICOSIA, 112).

IV.- QUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

IV.- QUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES:

4.1.- QUIMICA DE LOS ESTEROIDES SEXUALES: Con el nombre común de esteroides, denominaron CALLOW y YOUNG (1936) a una serie de sustancias que químicamente se trataban de unos alcoholes cristalinos, de ahí su nombre (de "stereos" = sólidos y ol = alcohol) que se asemejan a los lípidos y son solubles en los disolventes humanos.

Las hormonas esteroideas tienen una estructura química común formada por: un anillo bencénico, dos anillos unidos al naftaleno y tres anillos del fenantreno, constituyendo la molécula básica de los esteroides, que es el perhidro-ciclo-pentano-fenantreno, cuya fórmula química es el núcleo estructural del Ciclo-pentano-perhidro-fenantreno (ver figura nº 8), de donde saldrán las hormonas esteroideas tanto sexuales como de la corteza suprarrenal.

Estas hormonas se ordenan con arreglo al número de átomos de carbono, a partir del colesterol, que es la sustancia precursora común a todos estos cuerpos. De esta forma tenemos:

Nº atm. C	Precursor	Hormonas
C 27	Colesterol	-
C 21	Pregnano	Progesterona, Cortisona y Aldosterona
C 19	Androstano	DHEA, Androstendiona, Testosterona
C 18	Estrano	Estrona, Estradiol y Estriol
C17	Ciclopentano-Perhidro-Fenantreno	

Por tanto, los tres esteroides importantes en la producción ovárica son: los andrógenos, la progesterona y los estrógenos. La inhibina, aunque se produce en el ovario (células de la

granulosa), no se incluye entre las anteriores dado que no es una hormona esteroidea, RYAN (115). Este grupo hormonal produce hormonas con las mismas características, según los grupos actuantes, con independencia del órgano que las produce (ovario, testículo, suprarrenales, tejido graso y piel).

Pero no todos los carbonos de estos hidrocarburos tienen igual función. Según la vinculación de los átomos de carbono con los hidrógenos, podremos clasificarlos en:

C 21 = Carbono primario

C 20 = Carbono secundario

C 17 = Carbono terciario

C 13 = Carbono cuaternario, que por tanto no está unido a ningún hidrógeno, al tener sus cuatro valencias saturadas.

Las funciones de estos esteroides son:

Función alcohólica: Unido un (-OH) a un C primario (estrano), secundario o terciario.

Función carbonílica o cetónica: Unido un (=C=O) a un carbono secundario (androstano).

Función aldeídica: Unido un oxígeno a una doble valencia de un carbono primario y el resto unido a un átomo de hidrógeno (ver figura nº 8).

Así pues, vemos como unas hormonas se pueden transformar en otras, pasando de unos a otros hidrocarburos fundamentales, sustituyendo unas funciones por otras, creándose así seis centros de asimetría y sesenta y cuatro isómeros que están representados por dos cadenas: la "b", a la que suele pertenecer casi todos los esteroides activos, y la "a", representada por una línea de trazos o puntos situada por debajo del plano del anillo y que es menos activa o inactiva que los esteroides situados en la posición beta, teniendo como ejemplo la testosterona (que es un 4-androsteno-17 b ol- 17 ona) mientras que la 17 epitestosterona es un isómero prácticamente inactivo.

Si ahora estudiamos los tres hidrocarburos fundamentales (estrano, androstano y, pregnano) y no sólo nos fijamos en las distintas funciones con las que han sido sustituidos los hidrógenos correspondientes, nos llama la atención la unión de los dobles enlaces en los anillos A y B, y vemos que los esteroides sexuales se pueden agrupar en tres series distintas, que son:

Serie D_5 que tienen en común el tener un doble enlace entre los C 5 y 6 y un alcohol (-OH) en el C 3, ósea que se trata de unos hidrocarburos que serán: D_5-3 b-ol, después en esta serie habrá una hormona con función de aldeido (pregnano); con función cetónica (=O) (androstano) y otra con una función alcohólica (-OH), que podría ser un diol o triol (ver fig nº 11).

Serie D_4 , en donde el doble enlace estará situado en C_4 y C_5 y todos ellos tendrán una cetona (=O) en el C_3 , por tanto serán D_4-4 b-3 ona, también habrá hidrocarburos con las mismas funciones de la serie anterior.

De una a otra serie (D_5 a la D_4) se pasaría a la otra por la acción conjunta de dos enzimas, la 3b-ol dehidrogenasa y la D_5 -isomerasa.

De la serie D_4 se puede pasar a la serie aromática mediante la acción enzimática, por un lado de la 3 hidroxilasa y, por otro, de dos aromatasas, de las que mas adelante hablaremos.

La serie aromática se caracteriza por tener como base del sistema, un núcleo fenólico en el anillo A (tres dobles ligaduras alternadas, como el benceno) y con un hidroxilo (-OH) en el C_3 . Esto les confiere a los estrógenos un carácter ligeramente ácido; por eso, a los estrógenos, se les llamó en un principio esteroides fenólicos. Al núcleo estructural se le puede unir: una cetona y dar

la estrona; un dialcohol y dar el estradiol, o un trialcohol y originar el estriol con un OH situado por debajo del plano del anillo correspondiente.

Así pues, si el aparato enzimático está íntegro se puede establecer la esteroidogénesis tal como la vemos en la fig. 11 tomada de BOTELLA LLUSÍA.

El colesterol se transforma en pregnenolona mediante la acción de la 20 hidroxilasa y la 22 hidroxilasa (fig. nº 10 tomada de SPEROFF y cols.), disgregando la cadena lateral la 20, 22 desmolasa. Para pasar desde la pregnenolona a la androstendiona, existen dos vías distintas, la de la 5-3 β -hidroxiesteroides (17 hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona) o la vía de la D4-3-cetona que daría, previa actuación de la 3- β ol deshidrogenasa y de la D₄₋₅ isómerasa, la progesterona que después de la acción de la 17 α hidroxilasa se transformaría en 17 hidroxiprogesterona y después de la actuación de una desmolasa, llegaríamos , también por esta vía, a obtener la androstendiona. Las figs. 10 y 11 nos evitan comentarios más pormenorizados.

Desde la androstendiona podemos pasar a la testosterona por acción reductora de la 17 β hidroxilasa y a la deshidrogenasa. Desde la androstendiona y la testosterona se pasa rápidamente a los estrógenos por acción de la 3 hidroxilasa más las aromatasas que dan el proceso de aromatización.

Desde la androstendiona y la testosterona (C₁₉) se pasa rápidamente al grupo de los estrógenos (C₁₈) mediante aromatización, que consiste en la hidroxilación del grupo metilo angular (C₁₉) seguido de oxidación, que le hace perder el C₁₉ como formaldehído y aromatización del anillo A.

Los estrógenos van a ser en parte destruidos en el hígado, pero otra parte importante, serán eliminados por la bilis y las

heces. Para su eliminación, se transforman en sulfoconjugados y para su acción sobre los tejidos diana, restableciendo su activación, se precisa la conjugación de estos estrógenos con el ácido glucurónico, mediante la actuación de la enzima beta-glucuronidasa, que se encuentra en el hígado, riñón, útero, entre otros tejidos diana. En la intimidad de estos tejidos estos compuestos glucosidurónicos, los estrógenos pueden volver a recuperar su actividad biológica y actuar como sustancias precursoras. (ver fig. nº 13).

4.1.1.- Formación extraovárica de los estrógenos: Aquí nos corresponde estudiar los órganos y tejidos capaces de producir o sintetizar hormonas estrogénicas, que no sean el ovario, que ya ha sido estudiado anteriormente y la placenta, que es un tejido que no tiene correlación con las pacientes menopausicas, que son las que nos interesan en relación con esta Tesis.

Mesénquima sexual difuso: Este mesénquima, formado fundamentalmente por vísceras como el hígado y riñón, tejido graso y en menor cuantía, tejido cutáneo, son capaces de producir la DHEA en no muy elevadas proporciones, pero suficientes para transformarse en A_2 y T. en EE. en cantidades suficientes como para poder mantener el tono estrogénico en post-menopáusicas y castradas.

Suprarrenales: GOLDIEHER y FARRIS (122) vieron que una mujer castrada y adrenalectomizada por cáncer de mama, eliminaba una cifra de estradiol de 72 microgramos en 24 horas, por lo que no dudaron en afirmar que la fuente de producción de estas hormonas era suprarrenal. En el metabolismo esteroideo de estas glándulas, se puede pasar del colesterol a los estrógenos a través del grupo pregnano (C 21), que, transformándose enzimáticamente en pregnenolona y progesterona (ver fig. nº 10), pasaría C19 (17 cetoderivados DHEA y T) (ver fig. nº 11), a 17 hidroxiderivados (C19) para finalmente convertirse en estrógenos (C 18), representantes del ciclo- pentano- fenantreno. Por tanto,

las suprarrenales pueden producir los corticoides, los andrógenos, gestágenos y estrógenos como quedó consignado en la fig. n° 9.

RYAN y colbs. (115) ya habían demostrado en 1968 que la transformación de andrógenos en estrógenos (DHEA y T en EE) se podía dar en varios tejidos con capacidad estereidogénica.

Por otra parte, ya hemos visto como la producción estrogénica en el ovario postmenopáusico o senil descende, teniendo que ser compensado con el aumento de producción de las hormonas adrenales.

El origen adrenal de la A_2 se demuestra al ver como descende la cuantificación de la misma si se trata a una postmenopáusica con dexometasona, que frena la producción adrenal, mientras que si se hace el experimento de una mujer castrada, la producción se reduce algo, pero poco, puesto que sólo el 25% de la producción era ovárica.

4.1.2.- Aromatización periférica de los Esteroides: Estas hormonas se pueden aromatizar dentro de los tejidos ováricos unas veces o extraovaricamente otras, si se trata de órganos con capacidad estereidogénica o en otros tejidos con capacidad aromática, si la transformación se produce dentro de los tejidos diana. Para ello, es imprescindible que se conserve íntegra la capacidad de transformación de unas hormonas en otras, mediante el sistema enzimático, esto es, la 3- β -ol deshidrogenasa, la 3-isomerasa, la 3-hidroxilasa y las aromatasas (la citocromo P 450 y la NADPH-citocromo P-450 reductasa).

Los tejidos con capacidad aromática son:

TEJIDOS CON CAPACIDAD AROMATICA
Tejido adiposo
Hígado
Músculos
Piel
Sistema Nervioso
Médula ósea amarilla
Raíz del cabello

FIGURA N° 14.

En la transformación periférica del DHEA, A_2 y T a estrógenos hay que tener en cuenta el peso corporal de la paciente, así como el índice de la masa corporal (I.M.C), puesto que cuanto mas gruesa sea la enferma mas alto sera el índice de transformación periférica, como veremos mas adelante cuando expongamos nuestros protocolos sobre composición corporal y valores hormonales. Es importante el estudio en estas menopausicas de la función hepática, puesto que al ser el hígado el órgano encargado de la degradación de los estrógenos, una paciente con insuficiencia hepática o hipertiroidismo puede alterar las concentraciones hormonales y producir cuadros de hiperplasia atípicas que estarán en función, no solo de la falta de progesterona que antagonice un exceso de estrógenos, sino de un aumento de estrógenos mantenido de forma continua y con dosis crecientes, por falta de degradación hepática.

BAIRD y colbs y GREENBLAT y colbs (1976) demostraron por cateterismo de las venas de las capsulas suprarrenales, que se producen en las mismas la D4 androstendiona y el sulfato de DHEA (DHEA-s) que pasando a la sanguínea va a producir en la periferia estrógenos, después de pasar por el estadio intermedio la testosterona y el estradiol, según JUDD (110) y el esquema que propone GOSDEN (ver fig. n° 15).

El ritmo de producción de la A_2 y estrona coincide con el ritmo de la liberación de ACTH y cortisol, con concentraciones mas altas de día que de noche (ver fig. n° 15). La A_2 desciende de producción con la edad, pero como aumenta con la obesidad, la producción hormonal no se altera. Además, aun cuando la paciente adelgazase, no se notaría el descenso hormonal porque el numero de adipocitos en la composición corporal es constante, (113). Como quiera que los andrógenos libres, producen estrógenos libres en plasma, que no van ligados a la SHBG (Sex hormone binding globuline), resulta que estos estrógenos libres pueden producir un mayor efecto hormonal sobre los receptores celulares.

Así como la producción hormonal desciende con la edad, la capacidad de aromatización de los tejidos aumenta con la misma (CALAF ALSINA y cols) (114) y con la obesidad. Por eso, una mujer obesa post-menopáusica, puede tener cifras de estrona tres o cuatro veces mas altas que las mujeres de peso normal.

Como el ovario fundamentalmente y también la suprarrenal no producen estradiol, los estrógenos circulantes proceden básicamente de la estrona que casi toda será de procedencia suprarrenal o de transformación periférica, lo que nos revela que, en muchas ocasiones, la post-menopáusica presenta un claro equilibrio de base androgénica. Sobre las células dianas van actuar las distintas fracciones que integran el nivel plasmático o urinario de los estrógenos. NAFTOLIN y cols (119) han valorado estos estrógenos de eliminación urinaria recogidos en varias etapas de la vida de la mujer y nos da las siguientes cifras:

Fase folicular (mujer adulta)	10 a 25 ug/ 24 horas
Fase media del ciclo	35 a 100 ug/ 24 horas
Fase luteínica	25 a 75 ug/ 24 horas
Post-menopausia	5 a 15 ug/ 24 horas

En sangre las hormonas esteroideas presentan los valores referidos en la figura n° 16.

Estas concentraciones plásmaticas son las que van a actuar sobre los tejidos diana que siguiendo a HANEY (61) son los siguientes:

TEJIDOS: ORGANOS GENITALES	OTROS TEJIDOS
Vulva	Mamas
Vagina	Uretra
Cuello uterino	Cerebro
Utero	Piel
Trompas de Falopio	Músculo
Ovarios	Higado
	Hueso
	Sist.Card.-Vasc.

FIGURA N° 17.- TEJIDOS DIANA DE ESTROGENOS

Cuando la concentración plasmática de estrógenos es muy baja, no solo se atrofia el aparato genital (útero, vagina, vulva, etc.) sino que en caso de ir avanzando la atrofia, también se atrofian estos tejidos diana, sobre todo los del segundo grupo (Otros tejidos), apareciendo las atrofias cutáneas y mucosas, las trigonitis, cerebro, osteoporosis, etc. A este respecto, NAFTOLIN y colbs. (119) demostraron en 1971 que el DHEA podía transformarse en estrona en el mismo tejido diencefálico. Estas aromatizaciones en las proximidades de un tejido importante, son una forma previsor de evitar la atrofia local de ciertos tejidos sin precisar de transformaciones adrenales mas importantes (118).

Hemos dicho que a medida que el ovario envejece, incluso después de la menopausia, decrecen las concentraciones

hormonales. En el adjunto cuadro, (ver fig. n° 18) vemos las concentraciones plasmáticas de las hormonas en la mujer menopáusica y a los 3 años de sobrevenirle la última regla.

Valores que pueden descender a medidas que se aleja más la fecha de la retirada de las reglas.

Recientemente USANDIZAGA (117) ha abordado el problema de los porcentajes de conversión periférica de unas hormonas a otras. Para el climaterio da los siguientes datos:

E_2 se transforma en E_1 en el 95% y en T en el 5%

E_1 se transforma en A_2 en el 90%

A_2 se transforma en DHEA en el 10%

T se transforma en A_2 en el 10% y DHEA en el 5%

La LH elevada producen T en las células hiliares del ovario, con lo que esta hormona aumenta, pero no disminuye. La T solo pasa a E_2 en un 0,1%, por eso las cifras serán muy bajas en el climaterio. Los andrógenos suprarrenales (A_2 , DHEA y DHEA-S) se transforman en EE, sobre todo en la E_1 que es el estrógeno dominante en esta fase de la vida femenina.

Estas conversiones periféricas son las que nos van a explicar mas adelante el condicionamiento de estas hormonas sobre el contenido mineral óseo de la postmenopausia.

V.- OSTEOPOROSIS

V.- OSTEOPOROSIS:

5.1.- EVOLUCION HISTORICA: Desde las épocas mas remotas se conoce la descalcificación de los huesos que, por acción del tiempo, sufren las personas mayores y que se ha puesto de manifiesto en los hallazgos antropológicos de épocas prehistóricas (160). Pasa por ser el primer caso contrastado en la historia de la osteología, el referido por PAULAS AEGINATA en el Siglo VI A.C., que presentaba unas lesiones que correspondían a las que hoy identificamos como osteoporosis y que han sido publicadas en 1973 por LITTLE (123).

Se trata ésta de una enfermedad de reciente descubrimiento. Hasta principios del siglo actual, no había una clara diferencia conceptual entre lo que debía considerarse como osteomalacia y su diferencia con la osteoporosis; siendo POMMER (124) quien independizó ambas entidades, que si bien se caracterizan por tener en común un déficit del calcio óseo, sin embargo desde un punto de vista histológico, eran dos entidades clínicas completamente distintas. MARCELLUS DONATUS inicia ya en 1597 una diferenciación clínica muy próxima al criterio actual.

Concreta más VERNEY, cuando en 1751 describió (126) una serie de lesiones típicas de la osteoporosis como son los nódulos de SCHMORL (biconcavidad de los cuerpos vertebrales por fragilidad y descenso de la densidad mineral de los cuerpos vertebrales que originan marcadas cifosis).

Las consecuencias del peso del cuerpo sobre la columna lumbar y el sacro, ya las había dado a conocer TOMAS DENMAN (127) en 1787, ligando a estas anomalías a cambios hormonales (paso de la pubertad a la edad adulta). Estos estudios tienen un mérito evidente, toda vez que son motivados por observaciones clínicas y estudios de autopsia, ya que los Rx no se descubrieron hasta 1855.

Pero fue mérito de Sir ASTLEY COOPER (128), cuando en el año 1924 señaló la fragilidad de los huesos de los ancianos por adelgazamiento progresivo, tanto del hueso en su zona cortical, como en el tejido esponjoso, creándose fracturas, sobre todo de cuello de fémur ante mínimos traumatismos. BRUNS (129) fue un precursor de estos estudios de fragilidad, quien además supo relacionarlas con el sexo del paciente (mas frecuente en la mujer) y con la edad de los mismos, nada menos que en 1882. De esta forma, se llegó a saber que el varón (laboralmente mas activo) solía tener fracturas antes de los 50 años y en muchas ocasiones, como consecuencia del trabajo (fracturas activas), mientras que entre las mujeres, la norma era que se presentasen después de los 50 años, en fase menopáusica y casi siempre de forma pasiva, sin actividad concreta.

De aquellos tiempos (Siglo XIX) era la Ley de WOLFF, en la que se decía que el ejercicio físico y la contractura muscular (fuerza) preservaban al sujeto de las fracturas, de tal forma que, mientras que las mujeres tenían seis veces más fracturas en los huesos largos, el hombre, entrenado en ejercicios de fuerza, sólo acusaba un 16,66 % de estas fracturas (130).

JIMENEZ DIAZ (131), en las lecciones de Patología Médica que dictó el año 1936 en su Cátedra, cinco años antes que se conociesen los trabajos de ALBRIGHT y su grupo, ya marcaba una diferencia esencial entre las enfermedades óseas por reblandecimiento óseo (osteomalacia y raquitismo infantil) con las deformaciones óseas, de las osteoporosis, donde tan solo hay "hueso escaso" con fragilidad ósea, pero sin deformaciones, señalando que en esta nueva enfermedad, había además alteraciones endocrinológicas, tales como la hiperfunción tiroidea, hipofunción gonadal (sobre todo femenina), procesos involutivos, malabsorción intestinal, etc.

MENLENGRACHT (132), describió en 1938 un cuadro de osteomalacia que afectaba a la columna vertebral, en donde

aparecían los nódulos de SCHMORL, que antes mencionábamos, con la imagen de la biconcavidad de los cuerpos vertebrales.

Pero el que realmente perfiló y dio personalidad a la osteoporosis postclimática fue ALBRIGHT y su grupo. El primer trabajo fue el de ALBRIGHT, BLOOMBERG y SMITH (133) en 1940 sobre la "Post-menopausal osteoporosis"; siguieron los estudios destinados al diagnóstico, firmados por ALBRIGHT, SMITH y RICHARDSON, en 1941 describiendo una serie de 58 mujeres postmenopáusicas que presentaban fracturas con aplastamiento de vértebras secundarias a un hipoestrogenismo (134); los de ALBRIGHT, REIFENSTEIN y FORBES (1944) (135) describiendo la osteoporosis del adulto joven y el estudio de ALBRIGHT de 1947 (135) en donde se relaciona la osteogénesis con las concentraciones de hormonas circulantes y finalmente el ALBRIGHT y REIFENSTEIN de 1948 (137) sobre el metabolismo del calcio en relación con las glándulas suprarrenales en estas pacientes.

El concepto de la enfermedad se va ampliando y así en 1948, KLOOTZ y VOISIN dan a conocer el cuadro de la osteoporosis en el hombre senil, que denominaron "osteoporosis de la andropausia". Se fundamenta este trabajo en demostrar que estas lesiones andropáusicas son idénticas a las descritas por ALBRIGHT y su grupo en la postmenopausia y que el nexo común entre ambas enfermedades era la insuficiencia hormonal esteroidea (estrógenos en la mujer y andrógenos en el hombre) y la única diferencia según SMITH (1987) está en que la mujer empieza a perder masa mineral ósea a partir de los 30 años y el hombre retrasa este proceso hasta los 50 años, como es natural, dado los ritmos de secreción de esteroides en cada sexo.

ANDERSON fue el primero que en 1950 había reunido 289 casos de osteoporosis. El desconocimiento de esta enfermedad era tan grande que, según TOBIS, en el Hospital Montefiore de Nueva York, entre un conjunto de 13.000 enfermas ingresadas solamente

diagnosticaron un 0,3 %, cuando la incidencia debía haber sido de un 25 % o sea 3.250 pacientes sin diagnosticar.

Merecen también ser destacados los estudios de URIST (141) que junto con NORDIN (143) han sido de los que mas han contribuido al conocimiento de esta enfermedad.

La figura nº 19 (ver iconografía) ha dado la vuelta al mundo y es conocida por todos los que han abordado esta enfermedad. Tanto ALBRIGHT como URIST han reproducido imágenes semejantes en donde se resume toda la sintomatología y la clínica de la osteoporosis. Cuando hablemos de la clínica de la osteoporosis haremos un amplio comentario de la misma.

También merecen ser recordados entre otros autores de la primera época de la osteoporosis, BORROWS y GRAHAM (1974) (147), BAUER y colbs. (148) en 1957; JACKSON (149) en 1958, HIOCO y colbs. (150) en 1964 y SEVILLE (151 y 152), autor este ultimo de múltiples trabajos sobre este tema y Profesor y Director de la Unidad de Metabolismo óseo y Sección de Reumatología del St. JOSEPH'S Hospital de Omaha, Nebraska.

5.2.- OSTEOPOROSIS

5.2.1.- Concepto: La osteoporosis es el trastorno metabólico más frecuente que se presenta en personas adultas, sobre todo de edad avanzada, en la medicina actual. Se define como la pérdida de la densidad mineral de la masa ósea por unidad densitométrica expresada en g/cm², originada por múltiples factores, en donde la avanzada edad de la paciente es, quizá, el mas importante. Se trata pues de una enfermedad progresiva y multifactorial que abarca tres grandes campos de la Medicina: la ginecología, la geriatría y la ortopedia.

Cuando estudiemos la estructura ósea de los huesos, tanto esponjoso como cortical, veremos que se trata de una enfermedad

que afecta al contenido de la matriz ósea con una escasez de su contenido mineral. Esta fragilidad ósea origina fracturas, sobre todo vertebrales, cadera, fémur y muñeca, tanto por mínimos traumatismos o incluso, de forma espontánea, con graves consecuencias tanto médicas, como socio-económicas. El incremento de la esperanza de vida ha desbordado las perspectivas de esta enfermedad, que hoy pasa por ser una auténtica epidemia de los tiempos modernos.

El hueso osteoporósico no se diferencia, en cuanto a su constitución química se refiere, del hueso normal; solamente hay una menor cantidad de contenido mineral óseo. Fundamentados en este hecho, THOMSON y FRAME en 1976 (153) crearon el concepto de "osteopenia", cuyo significado es el de "hueso escaso". Lo emplearon siempre que había una disminución del contenido óseo, se tratase de osteoporosis o de otras entidades clínicas, unidas a otros factores patológicos. Mientras que ROBBINS y COTRAN (156) dan como creador del término "osteopenia" a estos autores (153), NORDIN (154), concede la paternidad de este concepto a BAUER y cols. (157). Este término solo indica un déficit de la masa cálcica, sin prejuzgar si la estructura ósea es o no patológica. Por eso no se debe emplear indistintamente esta palabra cuando nos referimos a otra enfermedad.

La osteomalacia se caracteriza porque, además de haber un déficit de calcio óseo, hay también carencia de vitamina D, por lo que viene a ser un estado equivalente al raquitismo infantil, pero en el adulto; por lo que hay reblandecimiento y deformaciones óseas, como consecuencia de que la remineralización es inadecuada, produciéndose un exceso de tejido osteoide (no mineralizado) en la superficie de los osteones remodelados, que es el motivo de la deformidad.

Por el contrario, en la osteoporosis, la composición del hueso es normal, solamente hay "poco hueso", pero sin trastornos de la mineralización de la matriz ósea; por eso el hueso no se deforma, ni

reblandece. Existe solo una pérdida de consistencia (contenido mineral óseo), que conduce a la fragilidad; el cociente entre la fase mineral y la fase orgánica del hueso, no varía.

Siguiendo a MEUNIER 1989 (163) podemos decir que la osteoporosis es una "rarefacción del tejido óseo calcificado en el interior de las envolturas periosticas de huesos en tal forma que el esqueleto es luego incapaz de sostener el peso del cuerpo". En si, el mecanismo de producción se reduce a un desequilibrio entre las dos fases fundamentales del turnover óseo, la resorción y neoproducción del hueso, producido por una osteopenia relacionada con la edad. Mas adelante, al hablar de la clasificación, citaremos los dos tipos fundamentales de osteoporosis, la senil y la post-menopáusica. Por el momento diremos solamente, que esta enfermedad no siempre termina fatalmente de forma irreparable en el cuadro de fracturas, sino que hay antes una etapa clínica evitándose el síndrome terminal de las fracturas. El problema no está mas que en el diagnóstico precoz que es la base del diagnosticar a tiempo esta enfermedad.

Fue BRUNS (129) quien en 1882 señaló el notable incremento de las fracturas femeninas de fémur a mitad de la vida, en relación con el número de casos que se registraban entre los hombres, pese a tener estos mas actividad física. Sin embargo, como ya hemos dicho al tratar de la evolución histórica de esta enfermedad, que LITTLE ya lo había reseñado muchos años antes.

Entre los 40 a 50 años de edad se inicia, tanto en el hombre, como en la mujer, pero fundamentalmente en esta última, un descenso del contenido cálcico sobre todo después de la menopausia, como había señalado inicialmente ALBRIGHT y cols. en 1940 (133) confirmado posteriormente por ALFFRAM y BAUER (158) en 1962, afirmando que a los 65 años la mujer tenía de 8 a 10 veces mayor incidencia de fracturas de cadera y muñeca que los hombres. Este fenómeno fue interpretado por ARMELAGOS (160) en 1969 y por PERZIGIAN (161), en 1973 en el sentido que las mujeres empiezan a perder estrógenos 10 años

antes que los hombres reduzcan sus andrógenos, también es posible que los hombres guarden mejor sus andrógenos en plasma y que la mujer metabolice más rápidamente sus estrógenos y presente una mayor carencia de ellos.

No hay duda de que los jóvenes tienen mayor cantidad de hueso que el hombre anciano, pero la realidad es que ni todas las personas mayores pierden calcio con la misma intensidad, ni todas las personas mayores padecen irreversiblemente al final de sus días la osteoporosis. Por eso, es importante hacer indagaciones sobre este tema.

5.2.2.- Frecuencia: Es imposible tener unas cifras exactas que nos permitan la auténtica valoración del problema. Ante una osteoporosis unas mujeres acuden al ginecólogo, muchas al traumatólogo, otras a las unidades metabólicas existentes en ciertos hospitales, prefiriendo otras acudir al geriatra, etc.

Hay diferencias importantes de unas estadísticas a otras en función de ciertas variantes como son la edad, sexo, raza, ejercicio, alimentación, inmovilidad, ingestión de drogas o medicamentos, etc. También el método clínico empleado para diagnosticar la enfermedad puede tener importantes repercusiones.

Por otra parte, la sintomatología de la enfermedad era tan poco conocida que las pacientes no se encaminaban al médico ante pequeños o grandes problemas que creían fisiológicos y que no constituían síntomas de ninguna enfermedad, todo lo más se las consideraban que estaban dentro de la senilidad.

Así entre los 60 y 80 años, pierden las mujeres de 2 a 10 cm. de estatura que muchas veces consideran simplemente como regresión senil. La llamada "joroba de las viudas" o cifosis de DOWAGER tampoco era valorada debidamente, pese a su acción deformante sobre la figura y la disminución de la capacidad respiratoria que produce. Los dolores vertebrales dorsales los

consideraban como artrosis, que al principio produce cuadros dolorosos, pero a partir de los 70 años suelen cursar de forma indolora, pese a que este es uno de los síntomas típicos de la osteoporosis. El 70 % de estas mujeres de mas de 70 años pierdan unos 5 cm. de altura, mientras que hay un 18 % de estas mujeres que llegan a perder hasta unos 10 cm. Estas pérdidas de altura son debidas a las fracturas en cuña de la columna vertebral (141).

Pero lo importante en la osteoporosis no es solamente la edad de las pacientes, sino el número de años que llevan sin tener producción hormonal ovárica, bien sea por menopáusica natural o castracional, como demostraron MEEMA y colb. (165) y JOSANI y colbs. (166).

Aunque las cifras exactas de la magnitud del problema no se conozcan, si tenemos datos colaterales que nos permiten el estudio del problema tanto médico como socio-económico.

TOBIS, del Hospital de Montefiore en Nueva York, citado por GALLURT, considera que el 25 % de los enfermos ingresados en su Hospital padecían osteoporosis, lo cual no indica que el 25 % de la población padezca la enfermedad, sino que los ingresados en aquel Hospital, en aquel momento tenían una edad media de unos 40 a 45 años.

Si medimos las pérdidas de calcio en hombres y mujeres como lo hicieron RIEGGS y MELTON (167) en el huso trabecular, que es el mas importante desde el punto de vista de la osteoporosis postmenopausica, veremos que la mujer pierde a lo largo de su vida y contando desde los 20 años que es cuando tiene una alta densidad ósea, las siguientes cotas:

Perdidas de hueso trabecular 50 % y 35 % del cortical.
El hombre solo pierde en iguales períodos los 2/3 de la pérdida de la mujer.

MEUNIER y colbs. (168) publican la gráfica (ver fig. nº 20) en donde vemos el hombre pierde en densidad ósea (valor absoluto en hueso esponjoso) a lo largo de su vida (desde los 20 a 90 años) un 27 % del valor que tenía a los 20 años, mientras que la mujer que tiene un valor absoluto superior al del varón a los 20 años, hacia los 60 años acelera la pérdida que hasta entonces había sido superior a la del hombre, para caer hacia los 90 años en cifras de un 43 % de pérdida ósea, o sea que casi el doble.

Para RICO y colbs. (1978) la pérdida ósea a partir de los 45 años sería de 29 % para las mujeres y de un 19 % para los varones y con mas edad podría oscilar entre el 35 % al 24 %.

Las mayores pérdidas de masa ósea suelen darse después de los dos o tres primeros años de la menopausia. El tratamiento hormonal con estrógenos, retrasa la pérdida ósea (170 y 171). Las personas que no pueden utilizar estrógenos, también se benefician de esta mejoría ósea con progestágenos (172 y 173), mientras que la ooforectomía bilateral agrava y adelanta el proceso, por privar al organismo deforme total de las hormonas ováricas.

Esta pérdida de masa mineral ósea es la causa de la gran morbilidad e incluso mortalidad, que produce la osteoporosis. A los 60 años el 25 % de las mujeres blancas presentan una serie de fracturas, características de esta enfermedad. Así el 80 % de estas fracturas se dan en la cadera y el 17 % de éstas ocasionan la muerte en un período de unos tres meses (174).

También señalan como frecuencia de las osteoporosis el 25% de las mujeres de 60 años en adelante, DAMBACHER, mientras que KROKOWISKI y FRICKE elevan este porcentaje a un 42 % de mujeres con mas de 50 años. Sin embargo KRUSE y KUHLENCODT (1984) dan una cifra mucho menor para toda la República Federal Alemana tanto en hombres como en mujeres y sin precisar limites de edad en un 6 % del total de 62 millones de

habitantes por lo que habría 3.700.000 personas que padecerían esta enfermedad (60).

Pocos autores hablan de la importancia de la enfermedad por el déficit de la densidad de la masa mineral ósea de los huesos, prefiriendo un estudio mas objetivo sobre unos datos contrastables clínicamente, como son las fracturas. De esta forma, ISKRANT (165) dice que hubo en Estados Unidos en 1969 unas 700.000 fracturas en mujeres en donde estaba presente la osteoporosis.

DAVIS y colbs. y GRAN y colbs. hicieron estudios sobre la incidencia de osteoporosis en mujeres de mas de 45 años de edad, realizados en autopsias por fallecimiento en accidente de enfermedad (180 y 181) comprobando que la osteoporosis estaba presente en un 25 % de estas mujeres, mientras que solamente se daba en un 13 % de varones (182). Al elevarse la edad de estos accidentados de 45 a 60 años, la incidencia asciende al 50 % en las mujeres. Esta es pues una cifra real por provenir de estudios histológicos bien hechos.

ALFFRAM y BAUER (158) señalaron en 1962 la diferente incidencia de las fracturas entre uno y otro sexo. Las mujeres tienen a partir de los 65 años 8 a 10 veces mas fracturas de cadera o muñeca que los hombres. Este diferente comportamiento sexual lo reseña actualmente MELTON y RIGGS (1987) (176), según podemos ver en la adjunta figura (ver fig. nº 21) en donde se expresan el número de fracturas en mujeres y hombres por cada 100.000 habitantes, cifras muy elevadas en relación con las reseñadas por PALACIOS y MENENDEZ (177) que citando a la Fundación Europea de Osteoporosis (178) que reseña para España cifras de 27 a 82 fracturas por 100.000 habitantes. WALLACE (1983), (179) considera que estas diferencias de unas a otras estadísticas de osteoporosis pueden tener su origen en las carencias alimenticias de las dos últimas guerras, aparte de otros factores que serán estudiados mas adelante. Sin embargo, estos autores (176) y

(178) nos aproximan hacia un conocimiento más exacto, al referir el número de pacientes existentes por cada 100.000 habitantes.

En la figura nº 22 rehecha por nosotros con los datos aportados (176) en función de los protocolos sobre fracturas de cadera en Inglaterra en el Hospital In-Patient Enquiry (HIPE) en 1985, se observa muy objetivamente esta elevación tanto en hombres como en mujeres a partir de los 65 años y sobre todo la desigual desproporción existente entre ambos sexos que viene a ser de unas cuatro veces superior a las fracturas del hombre.

Así como hemos visto que, el riesgo de la fractura de pelvis o cadera se da sobre todo en mujeres entre 65 a 70 años, aceptando el Royal College of Physicians -1989- que corresponde a un 12 % para las mujeres antes de los 85 años mientras que solo es un 5 % para los hombres de igual edad, el riesgo para las fracturas del extremo distal del radio o fractura de Colles, es mas frecuente en épocas mas proximas de la vida, comenzando cuando se inicia la menopausia, hasta que con los 65 años se inicia la elevación de las fracturas de pelvis. Las fracturas vertebrales comienzan en la mujer a los 50 años y continúan aumentando de frecuencia hasta los 75 o mas años, en que empiezan a decrecer. Mientras que las fracturas de Colles o vertebrales se dan en tejido óseo trabecular y son mas precoces; las de pelvis se da en un hueso formado por tejido óseo cortical y trabecular, por eso resiste mas a la descalcificación y es una fractura mas frecuente entre las mujeres seniles, que entre las postmenopausicas. En la figura nº 22 refundimos en una dos gráficas de HIPE sobre la presentación y evolución de las fracturas distales del antebrazo, las vertebrales y la pelvis o cabeza de fémur en varones y hembras.

Pero dadas las fluctuaciones que tiene la presentación de la osteoporosis en función de la edad, raza, alimentación, género de vida, drogas, medicamentos, etc. es importante separar los porcentajes que corresponde a otras naciones y la cuota que pacientes que debemos esperar en España.

Según ZWART (183), en Estados Unidos hubo en 1984 1.220.000 fracturas osteoporósicas de las cuales el 44 % eran en las vértebras, el 19 % asentaban en el fémur, el 14 % fracturas distales de radio y 23 % tenían diversas localizaciones, siendo la población de mas de 65 años de 29,2 millones de personas; en el año 2.000 serán unos 34,9 millones y en el año 2.020 alcanzarán la cifra de 51 millones de personas.

Entre nosotros, (177) se calcula que la osteoporosis afecta a 3,5 millones de personas, de las que 170.000 han sufrido fracturas con un costo de 500.000 millones de pesetas. Estas fracturas tienen sombrero porvenir, sobre todo las de pelvis o cadera, de las que distintos autores dan la cifra de 33.000 casos al año, de las cuales del 13 al 15 % son mortales durante su estancia en el Hospital y un 50 % (16.500 casos) mueren en los 5 años siguientes a la fractura, siendo mucho menos graves las otras lesiones óseas, sobre todo las del antebrazo distal.

5.2.3.- Clasificación: sería casi imposible resumir en un trabajo las múltiples publicaciones que han aparecido desde 1970 sobre la osteoporosis. Son miles los trabajos que existen sobre este tema y cada autor ha intentado sintetizar su criterio personal dentro de los estrechos límites de una clasificación. Esto explica los múltiples esquemas que sobre este aspecto existen. Nosotros nos limitaremos a citar tan solo algunas de ellas.

Desde el punto de vista clínico, las osteoporosis se pueden clasificar según los siguientes criterios:

POR SU PRESENTACION:

Primarias: Seniles y post-menopáusicas

Secundarias: originadas por otras circunstancias

(hipotiroidismo, endocrinopatías, alimentación, inmovilidad, trastornos digestivos etc.)

POR LA EDAD:

Juvenil
Postmenopáusicas
Senil

POR SU EXTENSION:

Localizadas
Generalizadas

Más completa es la clasificación que presentan ROBBINS y COTRAN (156) que abarca las siguientes causas:

I.- EDAD: (de involución).

Postmenopáusicas
Senil

II.- ENDOCRINAS:

Síndrome de Cushing
Tirotoxicosis
Hipogonadismo
Hiperparatiroidismo
Hipopituitarismo
Acromegalia
Diabetes sacarina

III.- DEFICIENCIA NUTRINACIONAL:

Desnutrición y absorción defectuosa
Deficiencia de calcio y vitamina D
Deficiencia de proteínas
Avitaminosis C

IV.- TRASTORNOS HEREDABLES:

Osteogénesis imperfecta

Síndrome de Marian
Síndrome de Ehlers-Dantos
Hemacistenuria

V.- DE ORIGEN FARMACOLOGICO:

Alcoholismo, tabaco
Administración crónica de heparina
Cortisónicos
Citostáticos

VI.- DIVERSAS:

Inmovilización prolongada
Artritis reumatoide
Neumopatía obstructiva crónica
Acidosis metabólica
Idiopática juvenil o del adulto

Más recientemente RIGGS y MELTON (1986), (167) proponen una clasificación muy sencilla y fácil de recordar que consiste en dividir las osteoporosis en dos grupos: PRIMARIAS y SECUNDARIAS:

LAS PRIMARIAS: afectarían al hueso cortical y al esponjoso y evolucionarían de los maneras: FASE LENTA: en donde la enfermedad se desarrollaría lentamente, que es el caso de la osteoporosis senil que atacaría sobre todo a los huesos del fémur (fracturas de la pelvis) en donde el hueso es predominantemente cortical. La FASE ACELERADA: estaría representada por la osteoporosis menopáusica de presentación anterior y que, en su primera época actuaría sobre los huesos esponjosos (osteoporosis de vértebras, costillas y extremo distal del radio) y más a la larga, en una fase más próxima a la senil, actuaría sobre los huesos del fémur que predominantemente son corticales. No se trata que la fractura del pelvis sea de origen senil, sino que al defenderse mejor el hueso denso de la decalcificación, aun cuando el comienzo fuese post-

menopáusico, los efectos deficitarios del hueso no se manifiestan hasta edades más avanzadas como hemos visto hace un momento.

Las OSTEOPOROSIS SECUNDARIAS son, como su nombre indica, producidas por algún otro factor que no es ni la edad, ni la postmenopausia. Por tanto, se pueden dar con parecida intensidad tanto en hombres como en mujeres, o en personas adultas, jóvenes o incluso niños. Estas podrían originarse por inmovilidad, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, trastornos digestivos, drogas, alcohol o tabaco, en deportistas, en bailarinas profesionales, medicamentos, etc, como hemos visto en la anterior clasificación.

Desde el punto de vista patogénico, las seniles se caracterizan porque la falta de hueso se debe a una lenta y deficiente neoformación ósea, o sea, a una deficiente capacidad osteoblástica que está reducida. Las postmenopáusicas tienen otro mecanismo de producción, hay una mayor intensidad osteoclástica en el hueso y con ello están aumentados los fenómenos de reabsorción ósea, resultando los osteoblastos incapaces de reparar las cuantiosas pérdidas de este período post-menopáusico. Por eso, los estrógenos, como luego veremos con mayor profundidad, actúan sobre los receptores estrogénicos del hueso, frenan la actividad osteoclástica y mejoran la fase osteoblástica, mejorando además el colágeno, células y demás elementos celulares del tejido óseo.

Mientras que unos autores (GALLURT MOREIRAS) clasifican las osteoporosis en generalizadas y localizadas, considerando dentro del grupo primero las Primarias o idiopáticas entre las que están las formas juveniles y seniles, las Secundarias son un proceso o patología determinadas (hormonal, digestiva, etc.) entre las que están las post-menopáusicas, otros autores (60) consideran como las más frecuentes el Tipo I que sería la post-menopáusica, mientras que la de Tipo II sería la senil. En este sentido, podría haber una cierta contradicción entre la anterior clasificación de GALLURT y la de STRECKER y LAURITZSEN

(60) por lo que estos autores presentan en un cuadro (fig: n° 22 bis) las diferencias entre ambos tipos de osteoporosis que son:

	Tipo I	Tipo II
Edad (años)	51-75	70
Sexo (H/V)	6:1	2:1
Tipo de pérdida ósea	Trabecular	Trabecular y cortical
Tasa de destrucción ósea	Acelerada	No acelerada
Localización de las fracturas	Cuerpo vertebral (compresión) y radio distal	Cuerpos vertebrales y márgenes y cadera.
Función paratiroidea	Disminuída	Elevada
Paso de D ₂ a D ₃	Disminución secundaria	Disminución primaria
Causas principales	Factores dependientes	Factores relacionados con la vejez.

FIGURA 22 BIS

CLASIFICACIÓN ETIOLOGICA DE LA OSTEOPOROSIS:

OSTEOPOROSIS PRIMARIA:

I.- EDAD: (de involución)

- a.- Postmenopausica.
- b.- Senil.

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA:

II.- ENDOCRINAS:

- a.- Enfermedad de Cushing.
- b.- Tirotoxicosis.

- c.- Acromegalia.
- d.- Hipopituitarismo.
- e.- Hiperparatiroidismo.
- f.- Hipogonadismo: Síndrome de Turner.
Hipoestrónismo.
Menopausia precoz
Análogos de GnRH.
Amenorrea de las atletas.
- g.- Hiperprolactinemias.
- h.- Diabetes sacarina.

III.- DEFICIENCIAS NUTRICIONALES:

- a.- Desnutrición y absorción defectuosa.
- b.- Deficiencia de calcio y vitamina D.
- c.- Deficiencia en proteínas.
- d.- Avitaminosis C.

IV.- TRANSTORNOS HEREDABLES:

- a.- Osteogénesis imperfecta.
- b.- Síndrome de Marfan.
- c.- Síndrome de Ehlers-Danlos.
- d.- Hemocisterinuria.

V.- RELACIONADAS CON FARMACOS:

- a.- Etanol.
- b.- Administración crónica de heparina.
- c.- Methotrexate.
- d.- Tamoxifen.
- e.- Consumo de Xantinas (café, té, coca cola) y tabaco.

VL- DIVERSAS:

- a.- Inmovilización.
- b.- Ingravidez.
- c.- Artritis reumatoide.
- d.- Neumopatía obstructiva crónica.
- e.- Acidosis metabólica.
- f.- Idiopática (juvenil o del adulto).

VI.- METABOLISMO DE LA ESTRUCTURA OSEA

VI.- METABOLISMO DE LA ESTRUCTURA OSEA:

6.1.- ESTRUCTURA OSEA:

Parece necesario hacer una breve síntesis sobre la estructura ósea, cuando nuestra especialidad, la Ginecología, está tan distante de la Osteología.

El hueso como todo tejido vivo, está en constante renovación. Sostiene una autoregulación que le permite mantener una actividad renovadora de sus estructuras (destrucción/recreación). Este equilibrio lo mantiene el organismo dentro de un balance de "gastos" e "ingresos" en función de un aporte y de una demanda. De esta forma el hueso no envejece, teniendo la posibilidad de renovarse y recuperarse.

Al hueso le están encomendadas las siguientes funciones:

- Dar y preservar la forma del cuerpo
- Soportar el peso de la totalidad corporal
- Proteger de la agresión externa los órganos vitales
- Permitir el movimiento gracias a la función de anclaje que realizan los músculos y las articulaciones.
- Alojarse la médula ósea que es el reservorio de sales cálcicas y de elementos hematopoyéticos.

Mientras que los tejidos celulares tienen estos cambios a nivel celular, en el tejido óseo, la renovación del hueso se hace a nivel tisular. Tanto en el niño como en el adulto se están produciendo constantemente nuevas unidades óseas (osteones). Una quinta parte del calcio esquelético normal presenta recambios anuales en los huesos de los adultos.

6.1.1.- Evolución del tejido óseo: Desde el nacimiento hasta la muerte del cuerpo humano, el tejido óseo presenta tres periodos perfectamente delimitados:

- 1.- Crecimiento
- 2.- Consolidación
- 3.- Involución

El CRECIMIENTO de las estructuras óseas es paralelo al desarrollo corporal, comprendiendo desde el nacimiento hasta la pubertad con la iniciación del cierre de las epifisis.

El período de CONSOLIDACION comienza después de la pubertad, cuando ya ha terminado la fase de crecimiento realizándose el tejido esponjoso por osificación endocondrial, mientras que el tejido cortical sigue el sistema de la aposición endóstica. Recordamos que "aposición" es una palabra que viene del latín que significa poner "junto o consecutivamente" una fila de capas óseas con otras para así ir consolidando el tejido óseo neoformado.

A medida que va avanzando la consolidación, va perdiendo el hueso porosidad hasta llegar a la edad adulta, entre los 30 años aproximadamente, que es cuando el ser humano tiene la máxima densidad ósea que tendrá durante toda su vida el esqueleto. Entre los 30-35 años el 95% de las personas tienen la máxima densidad ósea tanto se trate de huesos corticales, como trabeculares, que siempre se adelantan un poco más en llegar a la densidad mineral ósea que los huesos corticales. En los varones, la densidad ósea tiene un 25-30% de mayor densidad mineral que en las mujeres y, en relación con las razas, hay algunas, como la negra, que tiene un 10% de mayor riqueza ósea que la raza blanca.

Después de los 40 años, esta densidad ósea comienza a decrecer paulatina y constantemente, tanto en unas razas como en otras, y con independencia del sexo. Este descenso es consecuencia

del declinar hormonal, por lo que, en la mujer, se instaura muchos años antes que en el hombre, que conserva su actividad hormonal masculina casi 10 años más que la mujer.

En los comienzos de la fase INVOLUTIVA la desmineralización es del 0,3 al 0,5% tanto en hombres como en mujeres. Estas pérdidas aumentan hasta el 1 al 2% anual en los años de la menopausia, pero empiezan a ser importantes a partir de los 5 ó 10 años después de la cesación de las reglas, pudiendo las mujeres llegar a pérdidas del 30 ó 50% según concentraciones hormonales si no medió tratamiento sustitutorio. Las pérdidas masculinas aparecen a partir de los 70 años, en unas cuantías del 15 al 30% en el tejido cortical, y de 5 a un 15% en el hueso trabecular.

6.1.2.- Clases de huesos: desde un punto de vista estructural, el esqueleto está formado por dos clases de huesos:

- 1.- HUESO CORTICAL, y
- 2.- HUESO TRABECULAR

6.1.2.1.- El tejido cortical o compacto: representa el 80% de la totalidad ósea con una relación superficie/volumen pequeña, sólo un 33% de la superficie total. Entra en la formación de la parte más externa de todos los huesos, en especial, de las diáfisis de los huesos largos (fémur, radio, húmero, etc). Por esta distribución periférica es también llamado hueso apendicular (193). Su estructura es densa y con muy poca porosidad, lo que le proporciona la mayor consistencia. Con los años (senilidad) aumenta la porosidad como consecuencia de la descalcificación. Esta mayor densidad mineral ósea le permite ir perdiendo matriz ósea más lentamente, por lo que las fracturas del esqueleto apendicular son más de osteoporosis seniles que de las postmenopaúsicas.

La estructura del hueso cortical se compone de una serie de laminillas óseas situadas en capas concéntricas, de forma paralela por debajo del periostio.(ver figura nº 23).

En la parte externa tendremos el sistema fundamental externo y por dentro, limitando el conducto medular, estará el sistema fundamental interno. Entre ambas estructuras (periostio y endostio) está en el hueso cortical, que se compone de una serie de canales o conductos paralelos al eje longitudinal del hueso (proyección lateral) u orificios redondeados (en caso de sección transversal) que constituyen los "conductos de Havers" que están rodeados de múltiples capas concéntricas de laminillas óseas, donde se depositan los osteoblastos de los que más adelante hablaremos.

El conjunto de laminillas, con el conducto de Havers y los vasos, constituye el sistema de Havers u osteon. Por cada dos o tres osteones, hay una condensación de laminillas que recibe el nombre de "sistema intermediario". Entre las laminillas, hay unas concavidades o pequeñas lagunas óseas donde están alojados los "osteocitos", unidos, como más adelante veremos, por finos conductillos.(ver figura nº 24)

Los conductos de Havers se comunican unos con otros a través de los conductos laterales denominados "conductos de Volkmann". Por éstos discurren finísimas arteriolas y pequeñas venas, rodeados todos ellos de un tejido de sostén (conectivo). Las laminillas en torno de un conducto, separadas por las líneas de cemento, independizan los osteones, como se ve en la figª nº 23.

6.1.2.2. El hueso esponjoso o trabecular: representa el 20% de la estructura ósea y el 66% del total del peso corporal. Es un hueso de gran porosidad, lo que no representa una mayor debilidad o capacidad de resistencia (194). Su estructura ósea entra en la constitución de amplias zonas del esqueleto axial, constituido por los cuerpos vertebrales, las epífisis de los huesos largos, así como los huesos planos. A diferencia del tejido cortical presenta unas amplias cavidades que están rellenas de médula ósea y recubiertas de numerosas laminillas que constituyen las trabéculas horizontales, y que soportan el peso lateral de las estructuras verticales, siendo las horizontales las que ofrecen mayor resistencia a las fuerzas de

presión que gravitan sobre el hueso. En las personas mayores, persiste la estructura trabecular, pero el número de trabéculas ha disminuído notablemente, por lo que la pérdida total de masa ósea es más importante con menor cantidad de densidad ósea. (ver figura nº 25) (191).

El espesor de las trabéculas de este hueso es de 100 a 150 microm. de diámetro, con interconexiones en la corteza, que le aporta una resistencia hasta de 500 a 100 microm. de diámetro. Pero las diferencias entre ambos huesos no son sólo en función de la porosidad y la diferencia entre superficie/volumen, sino que también se aprecian diferencias en función de la proximidad a la médula ósea, el riesgo sanguíneo, la rapidez de renovación ósea, la capacidad de descalcificación, la incidencia según edades, los efectos de las hormonas esteroideogénicas en el turnover óseo, etc.

En la figura 26 (ver iconografía), tomada también de DI FIORE (191) vemos como se disponen la multitud de trabéculas dentro de la estructura ósea, y la cantidad de células óseas que rellenan los espacios esponjosos.

Como podemos observar, el hueso trabecular es un tejido lleno de amplias cavidades rellenas de médula ósea y numerosas laminillas. Vemos que, por arriba estas estructuras contactan con el periostio que, a su vez, y por fuera se relaciona con el tejido conectivo; por abajo, está el endostio. Entre ambas formaciones vemos:

1º.- Un refuerzo, por debajo del periostio, de un tejido óseo compacto, estrecho que delimita el tejido y lo protege de fenómenos compresivos.

2º.- Por debajo, están las cavidades rellenas de matriz ósea y ocupadas por una serie de láminas o tabiques (trabéculas), que dan nombre a este tejido. En el centro, se ven unas formaciones redondeadas más pequeñas, que son las cavidades medulares

primitivas. Hay vasos y filetes nerviosos, así como tejido hematopoyético, que dará origen a los osteoblastos, osteoclastos y los osteocitos. Todo ello está dentro de una masa de células adiposas que son las que pueden dar el peligro de las embolias grasas en las fracturas de estos huesos.

6.1.3.- La osteogénesis: se compone de dos palabras: "gennan:producir" y "osteon:hueso", esto es, el mecanismo de producción de tejido óseo.

El hueso compacto puede ser denso o compacto primitivamente o, evolucionar desde el esponjoso al compacto, por el sistema de la aposición, que modifica sustancialmente las trabéculas de la red esponjosa, para darle mayor contenido óseo. Las trabéculas aumentan de espesor, disminuyendo los espacios o cavidades, sin que ello perjudique al riego vascular y nutricional del mismo.

La proximidad de los vasos a la matriz ósea permite una mayor o menor dureza (densidad) ósea que es lo que le hace más vulnerable, y ocasiona que las fracturas de las post-menopausia sean más precoces que las fracturas de las mujeres seniles.

El crecimiento del hueso, que como hemos dicho se hace por aposición. Se debe a que dentro de la trabécula no hay otro procedimiento de crecer que el superficial, uniéndose unas capas celulares a otras. Estas trabéculas se anastomosan unas con otras y se cubren de células osteógenas rellenando los espacios libres del hueso esponjoso, con lo que adquiere mayor densidad ósea. Después ya veremos como los osteoblastos llevan a cabo esta función.

Vimos que había dos tipos de osificación, la procedente de áreas mesenquimatosas y a través de la osificación intramembranosa, y, la procedente de zonas más profundas y centrales, procedente también del tejido conjuntivo que se denomina osificación endocondral, que es la más frecuente. No quiere esto

decir que haya dos tipos distintos de osificaciones, el hueso siempre tiene una misma evolución, lo que estas denominaciones indican es el origen tisular de sus huesos. Uno será simplemente en áreas mesenquimales ordinarias y dará origen a la osificación intermembranosa, y el otro, el de la osificación osteocondral crece de forma intersticial, dando lugar al hueso de estirpe cartilaginosa.

Además tenemos el hueso maduro e inmaduro. Este, es propio de la vida intraembrionaria, se da en tumores osteógenos y en algunas fracturas, y desde el punto de vista de la osteoporosis de la post-menopausia, carece de especial interés.

Se diferencia del maduro en que éste es laminado, con unas láminas de unos 4 microm. a 12 microm. de grosor. Las fibras colágenas están ordenadas, mientras que en el inmaduro no; desaparece la gran celularidad de la inmadurez, tiene menos cantidad de tejido óseo y se tiñe menos intensamente con los colorantes naturales en los huesos maduros.

6.2.- COMPOSICION OSEA: Siguiendo a DIEZ CURIEL (185) podemos decir que el hueso está integrado por los siguientes componentes:

- 1.- Componente mineral (65% de la totalidad ósea)
- 2.- Matriz ósea (33% de la totalidad ósea)
- 3.- Composición celular (2% de la totalidad ósea)

Cada uno de estos componentes está integrado por los siguientes elementos:

COMPONENTE MINERAL:

Sales de Carbonato y fosfato cálcico	
Pequeñas cantidades de:	Magnesio
	Sodio
	Potasio
	Fluor
	Sulfato
	Citrato

MATRIZ ORGANICA:

Fibras colágenas (94%) (Hidroxiprolina y Prolina son el 33,3% de los aminoácidos de estas fibras.)

Sustancia fundamental (5%) (Líquido extracelular, Mucoproteínas, Condroitin sulfatos y ácido Hialurónico)

Lípidos y otros elementos (1%)

COMPONENTE CELULAR:

Preosteoclasto	Células madre óseas	Preosteoblasto
Osteoclasto		Osteoblasto
		Osteocitos

6.2.1.- Componente Mineral: Para algunos autores el hueso está formado en dos fases, una mineral basada en los cristales de hidroxiapatita que representa un 65% de contenido óseo y otra fase orgánica que es la construcción de la matriz ósea, y representa el 35% de la totalidad.

El calcio en la sangre, se mantiene en un equilibrio constante de forma que los valores normales de este elemento en suero, están entre 8,5 y 10,5 mg/dl (2,12 a 2,62 mmol) con una media de 9,4 mg/dl en plasma (2,4 mmol/l) y los valores normales del fósforo en plasma que es de 2,5 a 4,5 mg/dl (0,4 a 1,45 mmol/l); recordamos que los niveles en sangre del fósforo en plasma son más altos en el hombre (2 a 7 mgrs) que en la mujer (2,5 a 4,4 mg/dl) lo que hace una media de 3,8 mg/dl (0,8 a 1,6 mmol/l).

El peso del hueso depende de múltiples factores (edad, superficie corporal, Índice de Masa Corporal I.M.C.), por tanto su valor nunca es constante, fluctuando entre los 1000 y 2000 mgrs. de la totalidad ósea. Suele ser el 17% del peso corporal del adulto. Si hacemos la dosificación de este peso por densitometria, como hemos hecho nosotros en gran número de las enfermas estudiadas, comprobamos que en las densitometrías las pacientes tienen una cifra inferior a la que hemos señalado, siendo esto así porque en el estudio del Total Body no se valora el peso cálcico de la cabeza, como puede verse en la fig^a 27, 28, 29 y 30, tomadas de nuestros protocolos. Lo que si queda claro es que hay una relación evidente entre la superficie corporal, el IMC, la CMO y la cantidad total del calcio en el esqueleto. Sin embargo, la edad no guarda relación con los parámetros antes citados.

Pero el calcio no solo es necesario para el metabolismo óseo, tiene encomendadas funciones muy importantes en el organismo. El calcio extracelular representa 10 gr. y el calcio intercambiable 5 gr. Estas funciones son:

- Coagulación sanguínea.
- Automatismo cardiaco.
- Contractura muscular.
- Transmisión nerviosa.
- Turnover óseo.

El 99% del calcio del adulto está en el hueso. El 50% del peso total del esqueleto esta formado por calcio y considerando el contenido mineral del hueso, el 90% del mismo lo forman el calcio y el fósforo (213).

El balance negativo de calcio produce entre otros, los siguientes síndromes:

- * Osteoporosis.
- * Irritabilidad neuro-muscular.
- * Palpitaciones, cansancio y depresión.
- * Ansiedad e Irritabilidad.

6.2.1.1.- La Dieta: El calcio ingerido en la comida (tanto en bebidas como alimentos sólidos) pueden ser absorbidas con independencia de que sean sales orgánicas o inorgánicas, pero como el organismo no fabrica sales cálcicas, las necesidades tienen que ser cubiertas por medio de la ingesta. Hay algunos alimentos mas ricos que otros en calcio o fósforo, sobre todo leche y derivados. Un litro de leche contiene dos gramos de calcio y uno de fósforo, por tanto tres vasos grandes de leche cubren por si solos las necesidades diarias que estos elementos necesita el cuerpo humano. El queso muy graso, tipo Suiza aportan unos 250 mg. de calcio/100 gr. de alimento. El queso normal viene a tener de 50 a 250 mg. de calcio en función de la grasa/100 gr. de alimento. Las sardinas contienen 750 mg. calcio por 100gr. de alimento. Los frutos secos (avellanas, almendras, cacahuetes, etc.) 300mg. de calcio/100 gr. de alimento y ciertos vegetales, como las habichuelas, nabos, berzas, etc. 250 mg. de calcio/100 gr. de alimento.

Las necesidades de calcio/día son de 1.000 mg. en la mujer adulta; 1.200 a 1.500 mg./día en las postmenopáusicas y 1.500 mg./día de calcio en las mujeres de mas de 60 años. Con estos regimenes, el balance del calcio es positivo y no precisa mas medicación.

En las mujeres menopáusicas y sobre todo en las osteoporosicas, es preciso, ademas, aportar alimentos ricos en proteínas (carnes y pescados) para aumentar la acidez de la dieta, con lo que mejoraremos la absorción del calcio. Las valencias ácidas mejoran esta absorción, mientras que los alimentos alcalinos (verduras y vegetales en general) al alcalinizar el medio, hacen descender la asimilación del mineral. Así como en la adolescencia son imprescindibles un buen aporte de proteínas, en la edad adulta deben rebajarse las de origen animal porque el exceso de ellas puede conducir a deteriorar el riñón, aumentar la pérdida renal del calcio, litiasis renal, arterioesclerosis, etc.. Por eso, en la menopausia, con un 0,78 gr./Kg. de peso de proteínas animales es

suficiente para las necesidades vitales de una mujer, por lo demás sana, en esos periodos de la vida.

También es importante el aporte de una dieta grasa, que en el caso de productos lácteos o frutos secos, no es preciso añadir, por ir incorporada al alimento, porque sin cantidad suficiente de grasa no se pueden absorber las vitaminas A y D, con lo que se podrían producir trastornos de absorción intestinal del calcio de la reabsorción digestiva. Pero además, la grasa alimentaria al ser atacada por la lipasa, se desdobra en glicerina y ácidos grasos, produciendo una acidificación del medio intestinal que contribuye, también, a mejorar la absorción del calcio de la vía digestiva. Sobre la vesícula, se aumenta la secreción biliar con lo que mejora la absorción cálcica, mientras que la obstrucción de las vías biliares por colostasis, disminuye la absorción del calcio.

En la remineralización del hueso, es preferible emplear sustancias como los productos lácteos, de fácil solubilidad y absorción y no sales, que son parcialmente insolubles.

En la esteatorrea se une la pérdida del calcio, la de la vitamina D, por lo que los cristales de calcio se rodean de un exceso de grasa al unirse con los cristales dando jabones insolubles que se eliminan al no poderse absorber intestinalmente.

6.2.1.2.- La Absorción Intestinal: La absorción del calcio intestinal y su fijación en los huesos lo regula el organismo automáticamente a través de la vitamina D absorbida en el intestino o sintetizada en la piel por los rayos solares y, que al pasar al hígado, es hidroxilada a 25- Hidroxi- Colecalciferol (25-OH-CC) para después pasar a la sangre desde donde actuara como metabolito esencial de la vitamina D₃(Calcitriol).

En las naciones con abundante sol, como es España son suficientes unas exposiciones solares cortas en pleno día y en verano que pueden representar tan solo 10 minutos dos veces al día

con separaciones de dos a tres horas entre una toma y otra, para evitar complicaciones con quemaduras, en unas mujeres en donde la piel es tan fina que podría ser peligroso dar dosis elevadas de sol. Incluso no es preciso dosis diarias, es suficiente con tres exposiciones a la semana. El organismo solo transforma la cantidad necesaria del 25-OH-CC en la hormona correspondiente (1,25(OH)₂-D₃). Cuando hay un exceso de producción se transforma en metabolitos inactivos o de más fácil eliminación, como el 24,25(OH)₂-D₃ y el 25,26(OH)₂-D₃. Los niveles de calcio están regulados por la acción conjunta de estos ahorros cálcicos y por la calcitonina.

Esta mala absorción del calcio intestinal se da no solo en el sprue, celiacua, malabsorción intestinal, sino también en formas inflamatorias, entre las que destacamos la enfermedad de Crohn, las hepatitis crónicas, en las hepatopatías colestasicas crónicas, cirrosis biliar y un largo etc. (214).

6.2.1.3.- La Absorción Renal: Casi todo el calcio se absorbe por el asa proximal y ascendente de HENLE. La capacidad de reabsorción de este calcio está por un lado en función de la concentración que de este mineral haya en sangre y también de la vitamina D₃. El organismo autoregula esta absorción de forma que, cuanto mas baja sea la concentración sanguínea del calcio, se absorbe mayor cantidad que cuando las cifras son elevadas y entonces se pierde mas calcio por vía renal.

Como sabemos, el 25-OH-CC tiene dos fases de hidroxilación en relación con la enzima correspondiente (25-Hidroxilasa): una en el hígado que dará el 25-OH-D₃ y, otra segunda hidroxilación que se hace en el riñón para dar la 1,25-(OH)₂-D₃ que es la forma hormonal de la vitamina D₃. El bloqueo renal, como pasa en las nefropatías crónicas, produce una pérdida de calcio, que de no ser tratada con el D₃, no se puede compensar,

pero que bastan dosis muy bajas de D₃ (2mg. día o 15 minutos de sol) para cubrir estas necesidades.

6.2.1.4.- El Hueso sobrante de la resorción ósea: Esta resorción es una de las principales fuentes de aporte al organismo del material óseo. El balance negativo deja una pérdida de la densidad mineral ósea que será de muy difícil resolución por medio de la ingesta. Los osteoclastos, como luego veremos, son los encargados de liberar este mineral óseo que va a ser incorporado a la circulación.

El calcio circula por el plasma en tres fracciones (187) :

EL 41% (1,0 mM/L) ligado a las proteínas y por tanto no es difusible.

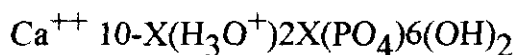
El 50% (1,2 mM/L esta ionizado Ca⁺⁺) y es difusible a traves de la membrana capilar o líquidos intersticiales.

El 9% (0,2 mM/L) es difusible pero no ionizable por ir en combinación con otras sustancias a traves de la membrana capilar o del líquido intersticial (fosfato o citrato).

El calcio ionizable es el que sirve para la recreación del nuevo hueso y otras funciones del organismo (acción sobre el corazón, músculo, nervios, etc.).

6.2.1.5.- Fosfato Inorgánico: Se encuentra en dos formas distintas: el HPO₄ y el H₂PO₄. Del primero (HPO₄) hay 1,05 mM/L y del segundo (H₂PO₄) tenemos 0,26 mM/L. Cuando aumenta el fosfato extracelular, aumenta el ph en plasma y con el H₂PO₄ disminuyendo el HPO₄; mientras que si se alcaliniza el medio se produce el efecto contrario. La cuantía de los dos iones de fósforo da una cifra media de 4 mg./ml. o sea entre 3,5 y 4 mg. de fosfatos inorgánicos extracelulares.

Los cristales de hidroxiapatita, son las sales cristalinas de la matriz orgánica que tienen por fórmula química:



son unas placas delgadas que miden 400 Å x 10 a 30 Å y se componen de calcio y fósforo en la relación Ca/P= 1,3/2,0 (relación de masas).

El fósforo de los huesos suele estar entre 1.250 a 1.300 grs. pero solo el 65% del mismo está en los huesos y el 35% restante se encuentra combinado con los lípidos (para dar lecitinas); en el músculo, en forma de ésteres de la glucosa, que es la sustancia que activa la contracción muscular.

El calcio, se encuentra en el organismo en menor cantidad; sin embargo, el 98% está en los depósitos óseos y solamente un 2% está en la sangre, bien como ion cálcico o unido a fosfatos y carbonatos, de más fácil utilización.

La sobrecarga de sales cálcicas tarda unas 4 horas en alcanzar la máxima absorción y en casos de altas concentraciones por inyecciones en vena, tarda unas 5 a 6 horas para que las cifras de calcemia retornen a la normalidad. Por eso la calcitonina hay que darla a las 4 horas de administrada la dosis de calcio. El que no ha sido almacenado, se elimina en altas proporciones diarias. GUYTON (187) da como metabolismo del calcio las siguientes cifras:

800 mg. de ingestión.

350 mg. de absorción.

190 mg. de secreción de jugos gastrointestinales.

170 mg. de absorción neta sobre la secreción.

630 mg. perdida en las heces.

170 mg. excreción en la orina.

6.2.1.6.- El Magnesio: Es uno de los cationes mas extendidos dentro del cuerpo humano. El contenido total de este elemento es de 1.000 mMol (equivalente a 24 grs.), pero a nosotros y por lo que respecta al enfoque de esta tesis, solamente nos interesa el contenido en los huesos, que es un 53% de la totalidad, así como la parte de magnesio plasmático que va a ser utilizado en la activación de las fosfatasas y la excitabilidad neuromuscular vinculada al metabolismo del calcio y del potasio.

La concentración del magnesio en plasma es de 1,6 a 2,4 mg./dl. (0,7 a 1,0 mmol/L) si bien estas cifras no dan siempre una impresión real de la falta o defecto del magnesio en el organismo, siendo este un parámetro que en muchas ocasiones no es ni tan siquiera solicitado por los clínicos.

El aporte del magnesio al organismo es por medio de la alimentación, que hoy se ha reducido en cuando a este catión se refiere, tanto en América, como en gran parte de los países occidentales, habiendo bajado desde unos 425 mg./día a cifras actuales de 240 mgrs., ya que los cereales (trigo, soja y arroz integrales) los frutos secos (avellanas) y algunas verduras y pescados no entran ya en el menú diario de la llamada dieta americana (199).

Las necesidades diarias de este elemento se cifran entre 350 a 350 mg./día, aunque varían según las naciones (200). Los ancianos, los diabéticos y gran parte de los enfermos ingresados en hospitales tienen tasas bajas de magnesio (200).

Con respecto al metabolismo (absorción y eliminación renal) el magnesio se comporta paralelamente al calcio. La absorción se hace en el intestino delgado desde la hora de su ingestión hasta un total de 2 a 8 horas mas tarde, mediante un mecanismo paracelular, mientras que en el intestino grueso el mecanismo es transcelular. Esta absorción está regulada, como en el calcio por intermedio de la hormona 1,25-dih vitamina D₃ que aumenta la absorción intestinal y la hormona PTH, que mejora la absorción; el hipoparatiroidismo la disminuye, tanto en el yeyuno como en el íleon. Cuando desciende la absorción intestinal, aumenta la eliminación renal y viceversa. Por tanto, tiene un metabolismo muy proximo al del calcio. También todos los procesos intestinales que alteren la reabsorción intestinal del calcio, presentaran un déficit de magnesio (esteatorrea, lesiones inflamatorias o ulcerosas, como la enfermedad de Crohn, intestino delgado corto, etc.).

La excreción renal se produce bien como magnesio libre, unido a proteínas o a sales (fosfatos, oxalatos, etc.).

Dijimos que el 53% de este elemento se encuentra depositado en el hueso, posiblemente en concepto de deposito y con la posibilidad de movilizarlo en caso necesario, pero las grandes concentraciones de este ion en hueso (53%) y en músculo (27%) indican que son estos dos tejidos los mas necesitados de este elemento. En los enfermos transplantados de riñón siempre hay una hipomagnesemia que repercute en un déficit de la formación densitométrica del calcio en el hueso, que dificilmente es corregible con aportaciones externas, que pueden precisar de 20 a 30 mEq. diarios para compensar estos desordenes metabólicos.

6.2.1.7.- El Flúor: Tiene una importante función en el mecanismo de la remineralización del hueso. Su aporte al organismo es en forma de fluoruros por vía oral; sin embargo los alimentos habituales tienen mínimas cantidades de flúor y no sirven para el uso de requerimientos mínimos precisos.

La dosis de flúor en sangre es de 2 a 4 mgr. y la de los fluoruros de 0,2 mg./L en sangre y 1 mg./cc en orina. La dieta habitual del hombre occidental es de 0,3 a 0,5 mgrs. diarios. Cuando es insuficiente se compensa con la fluorización del agua potable que aporta algo mas de 1 a 2 mg./día mejora notablemente la profilaxis de las caries infantiles, pero no tiene efecto sobre el crecimiento y el mantenimiento del hueso (201). Con el agua fluorada que contiene de 2 a 4 ppm. de fluoruro sódico (FNa) que consiguen niveles de 2 a 4 de fluoruro en sangre, pero hay que recordar que el pasarse de la dosis es muy perjudicial por que aparecen en dientes y huesos el moteado de la fluorosis (huesos mas densos con exóstosis, hipercrecimiento óseo, osteoartritis, calcificaciones ligamentosas, etc.), que en resumen es un hueso hipertrófico, osteoide y mal osificado.

Con dosis de 8 mg./día ya hay un 10% de alteraciones óseas y con dosis de 20 a 80 mg./día (como ocurre entre los indios del Punjab (202) que trabajan en las minas de criolita (Na_6AlF_3) aparecen al cabo de 10 a 20 años una marcada patología ósea (osteoesclerosis). Por tanto desde el punto de vista terapéutico, como luego veremos, se utilizan preparados que no sobrepasen nunca de las 2.500 ppm.

Estos fluoruros actúan sobre el hueso frenando la actividad reabsortiva (inhibición osteoclástica) y estimulando el efecto neoformativo de los osteoblastos. El flúor al actuar sobre la apatita produce la fluorohidroxiapatita que le aporta una mayor dureza sobre todo en los huesos axiales que soportan un mayor peso (íleon y columna), con lo que el balance óseo mejora fundamentalmente por el frenaje de la acción osteoclastica.

Precisamente, en estas propiedades, se han fundamentado los que utilizan los fluoruros en la osteoporosis. Son dosis de 18 a 200 mg./día (2,2 mg. de fluoruro sódico) que equivalen a 1mg. de ion fluoruro en el tratamiento de la osteoporosis. Dosis menores de 50 mg./día no tienen efectos estimulantes óseos, mientras que dosis de

80 mg./día, pueden producir efectos patológicos. La relación osteoclastica de fluoruros es inversamente proporcional a la del calcio en donde se precisan dosis altas de calcio (por encima de 1.500 mg./día) para que tenga un efecto positivo sobre el turnover óseo. ERIKSEN y colb. (201) recomienda dosis de 60 mg./día de flúor y 1.500 mgrs. de calcio.

De todas las combinaciones ensayadas en el tratamiento de la osteoporosis por RIGGS y colb. (203), demostraron que la combinación mas eficaz era la asociación de calcio, fluoruro sódico, estrógenos y vitamina D₃, ya que mientras el calcio solo redujo un 50% de fracturas; el calcio, fluoruro sódico y estrógenos redujo las fracturas al 25% y si ademas se la adicionaba Vitamina D₃, solamente se producían un 10% del índice de fracturas no tratadas. La duración de la medicación fue esencial en la cura de la osteoporosis. LANE y colbs. (204) redujeron el índice de fracturas de un 1,25 paciente/año a 0,33 paciente/año, sosteniendo el tratamiento 18 meses; y llegó a 0,1 paciente/año cuando el tratamiento duro 55 meses, debido a que con el fluoruro sódico nunca se alcanza la remineralización ósea, antes de un año de medicación.

La medicación fluorada produce dos tipos de efectos indeseados: por un lado los periarticulares y por otro los gastrointestinales. Entre los primeros tenemos los dolores periarticulares en las extremidades inferiores, en el pie y en las grandes articulaciones. Parece ser una periostitis química que cesa el dolor cuando termina el tratamiento, pero suele reproducirse si se reanuda de nuevo. Se puede dar entre un 20,5% los efectos gastroduodenales a un 34,6% los periarticulares, como cifras medias de un estudio entre 12 autores (201). Las gastrointestinales son producidos por gastritis irritativa (dolor, náuseas, vómitos y pequeñas hemorragias gástricas que producen anemia), que se tratan con alcalinos (carbonato cálcico en las comidas).

6.2.1.8.- Necesidades de otros minerales: Haremos una breve síntesis de los otros minerales, sobre todo de los mas importantes, dentro del grupo no mencionado hasta ahora. Sin olvidar al sodio, potasio, sulfatos, citratos, aluminio y plomo ademas de otros compuestos que intervienen aumentando la consistencia ósea y que serán mencionados a su debido tiempo cuando sea necesario, a lo largo del estudio.

El Manganeso: Se sabe que falta el manganeso en la dieta de los españoles produce atrofia testicular. En el hombre no parece que se haya podido contrastarse este efecto. Pero el manganeso es importante porque entra en la formación de distintas enzimas como la colinesterasa, la ATPasa y para la activación de la arginasa, que entra en la degradación de la urea y la síntesis de los mucopolisacaridos.

El Cobre es otro de los minerales necesarios para la formación ósea. Interviene en varias funciones orgánicas importantes, sobre todo en la reticulación del colágeno. Por tanto su carencia afecta tanto al hueso como al tendón (tejido conjuntivo) por lo que puede haber trastornos en el desarrollo corporal mientras que el hueso está en fase de crecimiento. En el adulto solo hay un defecto de consistencia. Las necesidades de cobre son muy reducidas por lo que no hay grandes carencias. Se elimina por las heces. El cobre es necesario para la absorción digestiva del hierro. Interviene en la formación de enzimas como el citocromo C y la citocromomoxidasa.

El Cinc colabora en la formación de colágeno, entrando ademas en la formación de las importantes enzimas como son la fosfatasa alcalina y la anhidrasa carbónica, que tiene la función de liberar a las células de dióxido de carbono, teniendo importantes funciones en la implantación ovular en el endometrio, habiendo ademas importantes cantidades de esta enzima en la mucosa gastroduodenal y tubulos renales, las células epiteliales de algunas glándulas. Entra en la formación de la anhidrasa láctica,

consiguiendo la degradación de los ácidos pirúvico y láctico, también interviene en la formación de las peptidasas y en la digestión de algunas proteínas gástricas.

En la dieta moderna de tipo americano, que siguen en la actualidad gran parte del mundo occidental, hay actualmente déficit de cinc, cosa que antes no sucedía. Desde el punto de vista corporal, el déficit de cinc produce desarrollos corporales insuficientes y alteraciones en las células óseas por lo que el turnover óseo puede quedar lesionado. La carencia no es muy manifiesta, sino solapada y por tanto mas difícil de diagnosticar. Este metal se elimina por la orina, el sudor y las heces. El exceso de cinc produce trastornos digestivos con mala absorción del calcio, fósforo, magnesio, etc. La regulación de una dieta adecuada es imprescindible en el tratamiento de la patología ósea, sobre todo de los atletas, en donde es preciso coordinar la capacidad metabólica con el esfuerzo físico que es mucho mas considerable.

6.2.2.- Matiz Orgánica: Ya hemos dicho anteriormente que dicha matriz representa el 33,3% de la totalidad ósea y que se compone de tejido colágeno en un 94%. Como quiera que el tejido óseo es un tejido de sostén, estas fibras tienen que ser calcificadas posteriormente para darles la consistencia ósea y evitar la deformidad de sus estructuras. La sustancia fundamental está constituida por líquido extracelular, mucoproteínas, condroitin sulfato y ácido hialurónico.

Así en síntesis tenemos:

70% de componente mineral Cristales de hidroxiapatita
cociente Ca/P.
Otros minerales.

30% de matriz ósea: 90% de Precolageno I y Colágeno I.
10% de Proteínas no colágenas.
Osteocalcina (Proteína Gla Ósea).

Osteonectina.
Sialoproteína ósea.
Proteoglicanos.

Fibras Colágenas: en primer lugar tenemos que distinguir entre el precolágeno y el colágeno.

6.2.2.1- El Precolágeno: Es un péptido que entra en la síntesis de la formación del colágeno, siendo a su vez precursor del mismo en sus fase extracelular. Antes de entrar a formar parte de las fibrillas existentes en la masa orgánica del hueso, el precolágeno se desdobra en dos extensiones: una la aminoterminal y la otra la carboxiterminal, sin estar aun incorporada a la matriz ósea, sino que circula por la sangre en donde se puede cuantificar por RIA (205). Por tanto, que esta medición resulta ser un marcador de actividad osteoblastica, que son las células encargadas de sintetizar a partir del precolágeno, el colágeno, que después de polimerizarse van a producir las fibrillas de colágeno que daran origen a la futura sustancia osteoide.

6.2.2.2.- El Colágeno: El colágeno circulante se deposita, fundamentalmente, en dos tejidos de gran extensión en el organismo, la piel y el hueso. En éste, se deposita en un 50% del total que dispone el organismo humano y allí es donde se van a adherir las sales cálcicas que rellenarán la matriz ósea, inicialmente en forma de nidos, pero que mas tarde, se extenderán a lo largo de todo el hueso. Los fosfatos de cal que inicialmente se van depositando, lo hacen como sales amorfas, no en cristales, como lo harán mas adelante, evitandose así que una cristalización precoz dejase espacios óseos sin rellenar y por tanto cavidades intraóseas. Solamente en la segunda fase, estos fosfatos (CaHPO_4 o $\text{Ca}(\text{PO}_4)_2$) pasan a ser cristales de hidroxiapatita, que se van fijando en forma de líneas, una hilera sobre otra, en capas sucesivas (aposición), pero no en su totalidad, pues siempre queda un 20% a 30% de sales en estado amorfo. Parece ser que los esteroides sexuales (estrógenos o testosterona) estimulan la producción del colágeno no solamente

óseo, sino también el de la piel, hasta el punto que BRINCAT (230) cree que hay una correlación entre la cantidad de colágeno cutáneo y la actividad osteoblástica de los huesos (cuanto mas gruesa es la piel, mas colágeno tiene la matriz ósea así como cuantos mas estrógenos presente la paciente, mas producción habrá de colágeno en piel o en el hueso).

Es sabido que son los osteoblastos las células encargadas de secretar tanto el colágeno como los demas componentes plásticos que integran el hueso. Por el contrario, tenemos que en la menopausia, y mas concretamente en la ooforectomía bilateral al mismo tiempo que la mujer pierde hueso, el calibre de la piel se reduce casi en un 50%. Pero este valor, propio de la edad senil, casi se duplica tras 7 ó 10 meses de tratamiento con estrógenos, siendo el valerianato de estradiol el que mejores resultados ofrece en estas pacientes (231).

Los osteoclastos se limitan a producir enzimas que les permiten llevar adelante la fase de resorción. Son enzimas proteolíticas liberadas por los lisosomas de estas células, así como secreción de dos ácidos, el cítrico y el láctico encargados de la disolución de los restos óseos que aun quedaban sin disolver.

La degradación del colágeno da paso a la colina que se elimina por la orina en forma de hidroxiprolina urinaria, no dializable; tan solo se elimina por esta vía un 10% de la hidroxiprolina total (tanto en forma dializable como no dializable). Al solo poder cuantificar un 10% del total de hidroxiprolina producida, es evidente que la cuantificación de esta sustancia podra admitirse como marcador aceptable de la formación ósea, pero no se puede admitir como dato valorable de la resorción.

Estas fibras de colágeno que se extiende a lo largo de las líneas de tensión son las que proporcionan al hueso una gran fuerza tensil. Dentro de la matriz orgánica hay un verdadero entramado de cristales de hidroxapatita que se depositan a lo largo de estas fibras

colágenas, dándole la consistencia y resistencia al hueso que precisa para soportar el peso y la compresión. Los cristales de hidroxapatita son placas delgadas y alargadas de unos 400 Å de longitud por 10 a 30 Å de anchura; estas trabéculas disminuyen con la menopausia y con la edad, de forma que una mujer de 40 años sus vértebras lumbares soportan una compresión de 31,15 Kg/cm², mientras que a los 72 años solo resiste 4,92 Kg/cm² de compresión (232).

6.2.2.3.- Proteínas no Colágenas: Nos referimos fundamentalmente a la osteocalcina, puesto que las otras tres (osteonectina, sialoproteína y proteoglicanos) que son segregadas por los osteoblastos y no solo pueden ser de origen óseo, sino también plaquetario. Aunque se pueden cuantificar por RIA no están diferenciadas analíticamente, por lo que actualmente tienen poco valor, como los marcadores de la actividad ósea.

La Osteocalcina: También llamada proteína gla del hueso o BGP, viene a representar del 15% al 25% de las proteínas no colágenas del hueso (2) y del 1 al 2% de todas las óseas. Es una proteína compuesta de 49 aminoácidos y tres residuos del ácido gammacarboxiglutámico (Gla) con un aminoácido fijador del calcio en presencia de la vitamina K. La osteocalcina se fija al calcio sobre todo en presencia de la hidroxapatita, interviniendo en la regulación metabólica del mismo a nivel local y así los huesos osteocalcin-deficientes, son mas resistentes a los fenómenos de resorción.

Parece ser que esta sustancia procede de una proteína de gran tamaño, que posteriormente entra a formar parte de la matriz ósea, conociéndose todavía poco de su metabolismo (82). La vida media de la BGP es corta de unas 12 horas, con un volumen similar al de la insulina y con capacidad de ser desdoblada en oligopéptidos después de ser liberada por la resorción ósea, fenómeno similar al que le ocurre al mismo colágeno (206). El 15% de la osteocalcina producida, pasa a la circulación y el 85% restante se incorpora para formar parte del hueso, sobre todo en animales de experimentación (207); en la especie humana se libera solamente del 30 al 70%.

índice muy amplio que explica las discrepancias clínicas encontradas.

La osteocalcina tiene diferentes concentraciones (el valor normal es de 4,2 a 7 ng./ml.) en función de la edad, sexo, equilibrio hormonal, estado de osteoporosis, etc.

Desde el punto de vista fisiológico la vitamina D₃ estimula la síntesis de esta proteína, pero inhibe el crecimiento de la hidroxiapatita y por tanto, de la remineralización en la matriz ósea. Aunque producida por los osteoblastos, su acción es sobre los osteoclastos en funciones de resorción, por lo que su posible acción sería alejar a los osteoclastos del sitio de actuación, acercandolos a los osteoblastos y frenando con ello la resorción ósea (208).

Se sabe que la osteocalcina está aumentada en los viejos (osteoporosis senil) (209) de forma que de 4,4 ng./ml. de BGP que se tienen a los 40 años, se pasa a 8,9 ng./ml. en la década de los 90.

Desde el punto de vista hormonal (estrógenos), se sabe que esta proteína se eleva en la pubertad, desciende cuando la mujer vive su plena actividad hormonal y se eleva en el climatério (200). En las mujeres ovariectomizadas, se eleva la tasa de BGP, descendiendo en caso de tratamiento hormonal previo, incluso de poco tiempo (de 2 a 8 semanas) (211) y (212).

Con respecto a la osteoporosis hay diferencias de criterios, hay autores que señalan un aumento de la osteocalcina y otros creen que no tienen grandes desviaciones, habiendo otros que creen que disminuyen (208).

El raquitismo eleva la cifra de osteocalcina, lo mismo que el tratamiento con fluoruros de calcio que de dosis de 3,3 pasan a 7,3 ng./ml. sin aumentar la fosfatasa alcalina. A los 15 días de administrar D₃ casi se duplica el aumento de la BGP (3,9 a 6,4

ng./ml.). Pese a que la vitamina D₃ aumenta la cantidad de BGP, sin embargo, el colágeno desciende. Y como quiera que sin colágeno no hay remineralización, podemos decir que, el aumento de la BGP sirve como marcador de la actividad celular osteoblástica, pero no es un buen parámetro para medir la formación ósea (2).

Todo ello queda demostrado al comprobar que el tratamiento con calcitonina, hace descender el BGP, así como la resección parcial del paratiroides en casos de hiperparatiroidismo. O sea, que todas las hormonas o sustancias recalcificadoras hacen descender el valor de la osteocalcina en sangre y falta del turnover ósea (raquitismo, senescencia, osteoporosis y menopausia) incrementan esta proteína en suero.

6.2.2.4.- Factores locales de la renovación ósea: Antes de terminar el estudio de la matriz ósea hablaremos de los factores locales que intervienen en la remineralización y los factores generales o sistémicos que intervienen activamente en este proceso.

Entre los factores locales tenemos fundamentalmente las citoquinas, siendo la más conocida la **interleukina 1 (IL₁)** que es una hormona que actúa como importante estimulador de la fase de resorción ósea, siendo por tanto, el primer factor activador de los osteoblastos (FAO) que tienen por misión estimular los factores mitogénicos de la formación ósea.

También hay otro factor de regeneración ósea entre estas citoquinas, que es el (FNT alfa) (Factor de necrosis total alfa), que tiene una procedencia monocítica y que actúa similarmente a como lo hace la IL₁, pero con la diferencia de que su potencia es 1.000 veces menos intensa. De cualquier forma ambas citoquinas actúan sinérgicamente, dependiendo su concentración local en el tejido óseo, de la necesidad de una evidente respuesta osteogénica.

Existe también otro factor, el IFN-gamma (factor interferon linfocitario) que actúa sobre los osteoblastos y los osteoclastos. El IFN-gamma antagoniza el efecto de la IL₁ y de la FNT. Pero según las necesidades de producción de colágeno actúan los tres factores, aumentando su producción.

Hay mas factores locales, entre ellos, el factor transformante del crecimiento tipo beta (FTC-beta) que se subdivide a su vez en beta1 y beta2. Actuando in vitro produce resorción ósea por intermedio de las prostaglandinas existentes en la masa ósea, pero si no es así, actúa frenando la actividad basal con la que se estimula también la reabsorción del hueso.

Esta matriz ósea dispone de gran cantidad de FTC-beta en dosis de 0,2 mgrs./Kg. que es liberado en el momento de la resorción; de esta forma, serían los propios osteoclastos los que regulasen la reabsorción. Por otra parte, esta activación hace proliferar el colágeno y eleva la fosfatasa alcalina, que puede incluso verse aumentada en plasma.

El hueso estimulado por la IL₁ aumenta el número de osteoclastos multinucleados, no siendo esta una acción propia de la matriz orgánica, sino de las citoquinas, GOWEN (188).

En el esquema (ver fig^a n° 31) se resumen las acciones de las citoquinas osteotrópicas (188). Así vemos que la IL₁ y la FNT tienen las mismas acciones (aumenta la reabsorción ósea, la producción de osteoblastos, la proliferación de osteoblastos y la producción de prostaglandinas, mientras que disminuye la actividad de la fosfatasa alcalina, la producción de osteocalcina (Gla) y la síntesis del colágeno óseo).

Por otro lado, tenemos la acción de la IFN-gamma y el FTC-beta que también tienen acciones muy proximas ambas citoquinas (disminuye la resorción ósea, la formación de osteoclastos, la

proliferación de osteoblastos, mientras que aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina, la síntesis del colágeno óseo y la producción de prostaglandinas (ver figª n° 32).

6.2.3.- Composición Celular: Hemos visto que las células progenitoras del hueso, que representaban un 2% de la totalidad del esqueleto eran según el esquema de RASMUNSEN y BORDIER (195) las siguientes:

Células progenitoras

Preosteoclastos

Osteoclastos

Preosteoblastos

Osteoblastos

Osteocitos

Figª 33.

Estas células progenitoras, que en otro tiempo se llamarán células madre o preformadoras son pluripotenciales y de estirpe mesenquimal, tienen capacidad para reproducirse durante toda su vida. De ellas salen las células osteógenas, que en la matriz ósea se transforman en osteoblastos o condroblastos según vayan a crear tejido óseo (vacularizado) o conjuntivo (sin vascularizar) originándose los osteocitos o los condrocitos según el caso.

Pero estas células blásticas no se pueden crear rápidamente dentro de la matriz ósea, es preciso que transcurra un cierto tiempo. La velocidad de reproducción, en casos de necesidad mas perentoria solo podrían acelerar su transformación en función de la

neofomación vascular y de la presión parcial de oxígeno que aumentaría la puesta en marcha de los factores locales a nivel del tejido. Los autores modernos las prefieren llamar osteoprogenitoras o simplemente células osteógenas. Por su gran potencia mesenquimatosa pueden dar origen a los fibroblastos, a los macrófagos. La función de estas células es contribuir a la calcificación ósea mediando en la estimulación y producción de los osteoblastos.

6.2.3.1.- Osteoblastos: Ya hemos visto, que antes de llegar a ser osteoblasto, la célula mesenquimal de la que procede, sufrirá una transformación para pasar primeramente como célula osteoide que se convertirá en osteoblasto. Estas son células voluminosas, entre redondeadas y poligonales, con un solo núcleo excéntrico y alejado de la superficie y con un citoplasma muy basófilo (ver fig^a 35 A). Tiene una función secretora, produce precolágeno, componentes amorfos de la matriz ósea, encimas, citoquinas, osteocalcina entre otros factores que intervienen en la calcificación. Este precolágeno se organiza en finas fibrillas colaterales muy delicados que se prolongan por toda la zona donde hay osteoblastos, comunicando unos con otros. También en la matriz ósea, donde están los osteoblastos, llega una albumina por vía sanguínea que se incorpora al líquido tisular (ver fig^a n^o 35 B).

La primera fase de la osteogénesis consiste en la secreción del osteoblasto del componente orgánico de la matriz ósea. Primero es la aparición de las fibrillas, después viene el depósito de material amorfo secretado y en tercer lugar, llega la calcificación del material depositado. Así pues, primero aparece el osteoblasto, después del tejido osteoide (no calcificado) y finalmente el tejido se calcifica pasando así el tejido de ser prehueso a transformarse en hueso. El prehueso (tejido osteoide) significa que hay carencia de iones cálcicos, fosfato y por tanto hipocalcemia, que indica que hay pocos iones de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ para lograr la calcificación como acontece en el raquitismo y la osteomalacia.(ver figura n^o 34)

Así pues el osteoblasto es una célula secretora, encargada de la osificación de la matriz orgánica a partir de sus propias secreciones y de las sustancias que llegan al hueso por vía sanguínea y por el líquido extracelular. La distribución y conexiones del sistema de conductillos se ve perfectamente en la figª 34 y 36, advirtiéndose también como se va depositando en capas sucesivas de depósitos óseos que lo hacen por el procedimiento de aposición.

En la figª 35 se aprecia como los conductillos desembocan en las lagunas de los osteocitos, respetándose la vascularización para que las células no mueran, por falta de oxígeno.

La figª nº 36 nos muestra detalles de la forma de respetar los vasos y nervios de la circulación del osteón, permitiéndole el paso de la sangre por los conductos de Havers hacia la periferia para asegurar la vitalidad del hueso, así como de la incorporación de los osteocitos a la matriz orgánica que quedarán enterrados formando parte en lo sucesivo del hueso.

6.2.3.2.- Osteocitos: Una vez que los osteoblastos han vertido sus secreciones en la matriz ósea y osificado en hileras superpuestas, los osteoblastos han perdido su cometido, que es la función reparadora, y quedan atrapados dentro del espesor del tejido osteoide, transformándose en osteocitos cuya función dentro del hueso es conservar la integridad de la matriz orgánica y mantener su consistencia. Hoy se admite la posibilidad de que intervenga en el proceso de resorción, devolviendo a la circulación sanguínea el exceso de calcio que pudiese existir o intentando eliminar los restos del osteoblasto como si de un cuerpo extraño se tratara.

Teniendo en cuenta que los osteocitos son esencialmente unos osteoblastos adultos, habrá que distinguir tres tipos de actuaciones: Los más jóvenes aun pueden tener función de secreción y síntesis cálcica. Después, al hacerse más independientes, pierden estas funciones y disminuyen el retículo endoplásmico rugoso y el

aparato Golgi, mientras aumentan los lisosomas del citoplasma. En la etapa final, en que el osteocito ya no tiene función, su oxigenación y líquidos extracelulares se han reducido extraordinariamente y el osteocito muere, en ese momento es cuando el osteoclasto pretende eliminarlo.

Desde el punto de vista histológico, se trata de unas células herederas de las de estirpe mesenquimal (osteoblastos), de tamaño mas reducido que éstas, con apetencia basófila, situadas en el seno de una laguna, que descansan sobre unas cavidades u osteomas. Dentro de la laguna hay una sustancia líquida que permite la difusión de líquidos nutrientes que le permiten mantener la actividad celular a estos osteocitos.

Los conductillos son una red de tubos diminutos que relaciona unos osteocitos con otros con las lagunas y vasos, quedando así unidos los osteocitos y sus prolongaciones citoplásmicas por medio de los conductillos con la matriz orgánica. Los vasos pasan a una distancia de tan solo 0,1 a 0,2 mm. del osteocito para asegurarle así la nutrición y el intercambio sanguíneo y mineral, como demostró HAM (194) en 1952. La irrigación sanguínea llega al centro del hueso por intermedio de los vasos que llegan a la zona procedentes del canal de Havers. Si la vascularización se interrumpe, el osteocito muere.(ver figuras nº 37 y 38).

6.2.3.3.- Osteoclastos: Hace mas de cien años que KOLLIKER (189) dio este nombre a unas células voluminosas que habían en las superficies óseas y que tenían la función de ejercer la resorción activa en los procesos de remodelación ósea.

Así como las otras células óseas eran de origen mesenquimógeno, estas otras células tienen su estirpe en las células pluripotenciales hematopoyética; fundamentalmente descienden de los mononucleares y de los macrófagos, creyendo algunos autores que podrían estar dotadas de receptores estrógenicos (185), aun

cuando también otras hormonas osteogénicas actúan sobre estas células.

Posiblemente, estos tres precursores osteoclásticos procedan de una misma célula común que tendría la posibilidad de respuesta a los distintos factores locales, hormonales y generales que actúan en la reparación ósea. La IL_1 produce una intensa respuesta de producción de osteoclastos, como vimos en la fig^a 31.

La palabra "Klan" significa romper, o sea, que son células encargadas de producir la erosión o ruptura del hueso como mecanismo previo de la reabsorción. Estas células están situadas superficialmente a lo largo de los huesos dentro de pequeñas depresiones o erosiones que ellas mismas producen y que se llaman lagunas de HOWSHIP o bahías de reabsorción. Los osteoclastos aparecen en donde hay reabsorción activa.

Son células grandes con múltiples núcleos (de 2 a 100 núcleos) que pueden ser regulares, pero otras veces presenta irregularidades con fenómenos picnóticos que hacen pensar que se trata de osteoclastos viejos a punto de morir. El citoplasma suele ser acidófilo o basófilo. cuanto mas cerca este la célula del hueso, el numero de núcleos será menor.

El osteoclasto tiene en la parte superior de las células un borde plegado. Si se administra PTH en dosis amplias, aumenta el borde y con ello la capacidad de reabsorción del hueso. Pero no siempre se puede ver este borde plegado, que será visible solamente cuando están yuxtapuestos al hueso. En relación con este borde, se ha visto que esta compuesto por estructuras delicadas que en la superficie interna del plasmolema aparecen unas estructuras delicadas a modo de cerdas o bordes en cepillo que tendría la misión de raspar y erosionar el hueso sobre el que actuaría la citoquina IL_1 que estimularía la proliferación de osteoclastos y células precursoras. (ver fig^a n° 39 y 40).

La función del osteoclasto es por un lado adherirse a la superficie ósea y erosionarlo. En la porción basal, aparece gran producción de aparatos de Golgi y mitocondrias. Las vesículas secretorias se vacían y aparecen los lisosomas. Activan la liberación de enzimas que digieren todos los componentes orgánicos de la matriz orgánica, menos el colágeno que tardara mucho mas tiempo en desaparecer y entrara en la formación del borde en cepillo. Cuando el contenido de las vesículas llegan a la matriz ósea, actúan sobre el hueso que van a reabsorber. Por otro lado, los radicales ácidos del oxígeno y del CO₂, daran al líquido óseo un contenido ácido que disolverá con mas facilidad las sales cálcicas.

6.2.4.- Remodelación ósea: Hemos dicho que el hueso se renueva mediante el continuo remodelaje, reproduciendose de pequeñas cantidades de hueso destruido. Hemos tratado ampliamente de las células óseas que intervienen en esta renovación y ahora vamos a estudiar las distintas facetas de este proceso.

Las fases que intervienen en esta remodelación son iguales para el hueso cortical o trabécular, lo que varía son los detalles de la estructura ósea. El ciclo completo tarda unos dos o tres meses, según SMITH (139), mientras que para otros, el proceso dura de cuatro a ocho meses, PARFITT (192). Para SMITH (139) se tardaría unos 10 días en el proceso activo de destrucción y formación del nuevo hueso, quedando después un tiempo (entre dos a tres meses) para que se depositan los cristales de fósforo y calcio. El osteoblasto es el encargado de aportar el colágeno para formar la matriz ósea y el osteoclasto el encargado de destruir el hueso ya formado. Se necesitan muchos osteoblastos para suplir la acción destructora de los osteoclastos. Así actuando focalmente en distintos puntos, el esqueleto se renueva entre un 10 a 30% cada año, por lo que en pocos años la renovación total es completa. La velocidad de reproducción esta en función de la edad, contenido de hormonas que intervienen en la osteogénesis, factores locales a nivel tisular, etc.

Para PARFITT, esta renovación se hace empleando la terminología "cuantica" utilizando un cuanto de reposición o recambio óseo desde el estado de reposo inicial del hueso hasta la formación del nuevo osteón, el BSU o unidad de recambio óseo en cinco facetas sucesivas, que son:

FASE DE ACTIVIDAD SINONIMIA	
QUIESCENCIA	Inactividad
ACTIVACIÓN	Iniciación del ciclo renovador
RESORCIÓN	Erosión ósea.- Osteoclastos
REVERSIÓN	Inversión. Aparecen osteoblastos
FORMACIÓN	Dos fases: Síntesis de la matriz Mineralización

Figª nº 41.- Inspirada en PARFITT. (192).

6.2.4.1- Quiescencia: El hueso está en reposo y su superficie cubierta de unas células de 0,1 a 1 microm. de tamaño que son restos atrapados sobre la matriz de las antiguas células osteoblásticas y conservan la actividad que tenían los osteoblastos frente a determinadas hormonas. No son "osteoblastos en reposo" porque no pueden sintetizar el colágeno, aunque sean capaces de responder, como aquéllos, frente a determinadas hormonas.

6.2.4.2.- Activación: Las células precursoras osteógenas permiten la aparición de los preosteoclastos, que todavía son células con un solo núcleo. La fusión de varias de ellas pueden dar lugar a los

osteoclastos o células polinucleadas, como ya vimos, y con las características que dejamos constatadas.

6.2.4.3.- Resorción: Se entiende por resorción el efecto de resorber. "Recibir o recoger dentro de sí, una persona o cosa, un líquido que ha salido de ella misma" (definición de la R.A.E.). En esta fase, es erosionado el hueso y producida la cavidad inicial. Como el osteoclasto es móvil se puede desplazar por la zona llegando a producir un cráter de 20 a 40 microm./día longitudinalmente al eje del hueso o 5 a 10 microm./día en sentido transversal o perpendicular al diámetro, cesando la acción erosiva cuando el cráter ha llegado a 100 microm. en el hueso cortical o 50 microm. en el transversal. Esta fase reabsorbible tarda de una a tres semanas en completarse, y se desarrolla sobre las lagunas de HOWSHIP.

6.2.4.4.- Reversión: Ya han desaparecido los osteoclastos y van a aparecer los osteoblastos que son las células reparadoras. El fondo del cráter óseo ha sido igualado previamente y cubierto por la línea de cemento. Se necesitan muchos osteoblastos para cubrir el hueso reabsorbido por una línea de células reparadoras nuevas. Por tanto, el programa osificador ha cambiado, pasando de la reabsorción al comienzo de la reparación o restauración del daño ocasionado.

6.2.4.5.- Formación: La misión de los osteoblastos es secretante y por tanto habrá una primera fase de segregar precolágenos, sustancia fundamental, etc. para rellenar la matriz ósea; y una segunda fase que consiste en transformar material osteoide en hueso una vez calcificado, que será de forma distinta en el hueso trabécular con la formación de filas de material que, por aposición y después de la mineralización adecuada, se transformará en hueso. El hueso cortical que tenía forma de anillos concéntricos, dará también en dos tiempos (formación y mineralización subsiguiente) un hueso compacto o cortical. Por debajo de los osteoblastos, se forma una línea de cemento, entre ambas queda el hueso nuevo o BSU (unidad estructural ósea) que contendrá los nuevos osteones. Después de terminado este primer ciclo, que tarda de tres a cuatro meses,

todavía el nuevo hueso no ha terminado totalmente de osificarse, necesitando todavía un período de tres a seis meses para que el hueso sea totalmente maduro. Como es natural, estos períodos no son rígidos, tardando mas en unos u otros individuos según la edad, estado de mineralización, estado hormonal y factores locales. Unas veces el nuevo hueso ha sustituido totalmente al destruido y no queda déficit osteogénico, pero en otros casos (viejas y menopáusicas), la pérdida es mayor que la neoformación, quedando un déficit progresivo que nos puede conducir a la osteoporosis (ver figª nº 42).

Cuando en la remodelación no están compensadas las pérdidas y las ganancias, se produce una escasez de huesos que hoy se pueden evaluar perfectamente con la densitometría, como mas adelante veremos. Como podemos ver en los adjuntos esquemas, (figª nº 43 y 44) inspirados en PARFITT, (198) la pérdida del tejido óseo no se hace por igual procedimiento en el hueso cortical, que en el trabecular. Aunque el mecanismo es similar, las consecuencias (perdidas óseas) son distintas.

6.3.- FACTORES GENERALES DETERMINANTES DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA: En este apartado, estudiaremos dos tipos de factores determinantes: unos los vinculados a la raza, sexo, edad, etc. que serán tocados muy superficialmente, por haber sido ya abordados parcialmente en el capítulo de la menopausia, y los otros, los hormonales que son una parte importante del tema que nos ocupa.

6.3.1.- Factores generales.-

6.3.1.1.-La Raza: Es de todos conocida la diferencia de la densidad de la masa ósea entre unas razas y otras. Se sabe que la raza blanca y amarilla (217) tienen mayor facilidad para padecer la osteoporosis menopáusica, mientras que el esqueleto de la mujer negra es más denso y más compacto, por lo que se defiende mejor de esta enfermedad.(215).

Desde el punto de vista de la incidencia de fracturas referidas en función de grupos de edad homogéneos, se ha visto que la mujer de raza blanca tiene el doble de fracturas que la mujer negra. Hoy se admite que los niveles de calcitonina son sensiblemente iguales para las dos razas. Por otra parte, se especula que el factor racial sea más bien un déficit crónico de calcio desde la adolescencia, en determinados países o regiones, que produciría, que adolescentes a los 14 años, ya tengan un marcado descenso de la densidad de ciertos huesos (columna lumbar y cadera) (216).

Siempre se habló de la importancia de la herencia en el tamaño y estructura del esqueleto; padres bajos engendraban hijos bajos y había familias que padecían conjuntamente de osteoporosis. Sin embargo, HEANY (186) (1987) ya había observado que la herencia ósea se podía modificar mejorando muy precozmente el estado nutricional, el ejercicio físico y el aporte hormonal, engendrándose hijos mucho más grandes y con un esqueleto mucho más denso y musculoso que el que les correspondería por herencia. Este es el motivo de que la talla ósea en las sociedades desarrolladas, haya mejorado considerablemente en los últimos 50 años.

6.3.1.2.- Sexo: Es indudable que este factor quedó claramente demostrado desde el momento en que ALBRIGHT y cols. en 1941 describieron esta enfermedad. En la figura nº 22 señalábamos la enorme diferencia sexológica entre fracturas de cuello de fémur entre mujeres (33.790 casos) y hombres (9.440 casos). En las figuras 44 y 46, tomadas de GRIFFIN (155), vemos que esta diferencia es máxima en las fracturas de cuello, discretamente superiores en las mujeres con respecto al cúbito y radio y casi iguales en las fracturas vertebrales. Se observa claramente el momento decisivo de la menopausia en la mujer frente a las fracturas de los varones, que si bien se elevan al llegar a los 75-85 años, hay una notoria diferencia con respecto a la mujer. Esto , como veremos más adelante, se debe a que la producción hormonal

masculina es más continuada en el tiempo, protegiendo al esqueleto del varón de la osteoporosis (ver figuras nº 45 y 46).

6.3.1.3.- Edad: En la osteoporosis, la edad juega un papel muy importante. En los niños y adolescentes suele haber con frecuencia fracturas accidentales en juegos y actividades propias de juventud. En el adulto masculino, hay una elevación de frecuencia entre los 20 a 45 años debido a accidentes laborales y, por tanto, sin relación con la osteoporosis. En la mujer es a partir de los 50 años cuando empieza a aparecer la osteoporosis climatérica, que irá en aumento a medida que se vaya alejando en 3 a 5 años el agotamiento hormonal del ovario. Después, a partir de los 70 años, empieza la osteoporosis senil que afecta por igual a ambos sexos, pero que se hace más evidente en la mujer que ya viene sufriendo un déficit de la densidad ósea desde los 50 años. Como ya hemos dicho, el hueso compacto, aunque comience su pérdida de densidad mineral mucho antes, se defiende mejor de la osteopenia por la mayor densidad de los huesos largos (fémur sobre todo) que retiene conservada por más tiempo su estructura ósea en relación con el trabécular.

6.3.2.- Factor nutricional: Ya hemos visto como el factor nutricional es tan importante, que puede incluso modificar la tendencia hereditaria de una osificación escasa. El llegar a los 35 años con un estado perfecto de osificación del hueso representa una de las medidas profilácticas más eficaces contra la osteoporosis, mientras que un desarrollo imperfecto representa todo lo contrario.

La alimentación será rica en proteínas (carne y pescados), en minerales y vitaminas de los que ya tratamos anteriormente, por lo que eludimos nuevo comentario.

Entre estos requerimientos nutricionales está también el de la vitamina D, de la que también hemos hablado, aunque más superficialmente. No se trata del aporte de alimentos que contengan esta vitamina, puesto que de forma natural la sintetiza la propia piel ante las irradiaciones solares en un proceso de catalización

fotoquímica que transforma el 7-dehidrocolesterol en vitamina D₃ sobre todo en naciones que como España, disponen de una media de luz solar muy considerable.

Los efectos terapéuticos de la luz ultravioleta se fundamentan en los estudios de FUNK (1921) y de HULASCHINSKY (1919), actualizados más recientemente por De LUCA (218 y 219) (1969) y por KODICER et. (1971) (220). La síntesis de esta vitamina es la siguiente: la luz solar transforma la provitamina en previtamina D, que posteriormente se transformará por doble hidroxilación en vitamina D₃ (calcitriol). La síntesis de esta vitamina, tanto en piel como en el tejido intestinal pasa al hígado en donde, previa la acción de la 25 hidroxilasa, se transforma en 25-OH-CC (25 hidroxicolecalciferol ó 25-OH-D₃, ya que se puede denominar de ambas formas). Desde el hígado, es transportada por la 2 globulinas específicas, al riñón donde sufre una nueva hidroxilación transformándose en 1,25 -OH₂-D₃ que es la forma hormonal activa de dicha vitamina. Se almacena en el organismo en forma de calcidiol (al salir del hígado) y sólo se transforma en D₃ cuando va a ser empleada, puesto que la dosis media de supervivencia es reducida (19+/-6 días). Se elimina en forma de dos metabolitos el 24,25 (OH) 2D₃ que son prácticamente inactivos, por ser más polares.

El 25-OH-CC que es la forma en la que el organismo la almacena, es el mecanismo más rápido, y por tanto más eficaz, de recalcificar el hueso, viene a ser de 5 a 8 veces más rápida que la vitamina D₃, por eso, la dosis curativa de la D₂ es de 10 mg. en el adulto, mientras que de D₃ se precisan dosis de por lo menos 30 mg. Sin embargo, la forma activa que actúa como una hormona es el calcitriol (D₃).

La vitamina D tiene una acción muy reguladora de la absorción del calcio tanto intestinal como hepático y renal, regula la

concentración del calcio óseo y aumenta la calcemia. Además, a dosis bajas, el 25-OH-CC regula la reabsorción y el transporte del calcio a través de la membrana intestinal, mientras que dosis altas de vitaminas D₃ son menos eficaces.

La transformación del calcitriol se realiza en virtud de los niveles de calcio y calcitonina existentes en plasma. También intervienen estos dos elementos en la formación de los metabolitos polares, inactivos que eliminan el sobrante de vitamina D cuando los niveles plasmáticos están elevados.

La Conferencia de la Comisión Permanente de Standares biológicos de 1972 dio las siguientes equivalencias:

1 mg de 25-OH-CC= 60.000 U.I.

1 U.I.= 65 p.moles

Según estas equivalencias las dosis a tratar serían:

Raquitismos	0,07 a 0,125 mg/día
Osteomalacias	1,0 a 2,0 mg/día
Osteoporosis, malabsorción	0,05 mg

Ya hemos visto que la forma más sencilla de reponer la vitamina D en los países mediterráneos es la exposición al sol en pequeñas cantidades de 15 minutos tres o cuatro veces en semana solamente. El organismo fabrica la síntesis de la vitamina D en la piel con un relativo aporte sanguíneo. Una vez producida se retira por la sangre y se condensa en otros territorios en la forma de calcidiol como hemos dicho. Mientras no se retira esta vitamina, aunque esté el organismo bajo los efectos del sol, no se produce más vitamina por estar bloqueada su producción. En la retirada de la misma y depósito se tardan varias horas. Por eso, es inútil y a veces peligroso, en ancianas, (peligro de cáncer de piel) el dar altas dosis de fototerapia (218), que no mejora la absorción. Por otra parte, hay que tener en cuenta que , la capacidad de fotosíntesis en la mujer

anciana es menor que en la menopáusica o edad adulta, porque además de tener menor movilidad y salir menos a la calle a tomar el sol, la fotosíntesis es más lenta y retardada. Por eso, en ocasiones no hay más remedio que suministrar esta vitamina en la alimentación o en forma medicamentosa. A las personas mayores hay que estudiarles bien la eliminación renal, por lo que habrá que analizarles el turnover óseo para ver si está acelerado (calcio urinario/creatinina por encima de 0,16 y la hidroxiprolina/creatinina en orina superior a 0,012) que indicarían un turnover alto que puede ser peligroso. Normalmente de vitamina D se suele dar más de 1.000 U.I. al día a las personas mayores y entre los alimentos se suelen recomendar el aceite de hígado de bacalao, el pez espada, la caballa, los huevos y productos lácteos. Cuando se hace tratamiento combinado con alimentación, no es preciso pasar de los 400 mgrs. diarios de vitamina D.

En algunas enfermas osteoporósicas tanto Tipo I, como Tipo II no es infrecuente ver estados carenciales de vitamina D.

6.3.2.1.- Peso y superficie corporal: Ya hemos tratado en otros apartados de este trabajo, la relación entre el peso y por tanto la superficie corporal con la osteoporosis. Como ya insinuamos antes, y veremos más adelante, la mujer delgada tiene una exigua transformación periférica de hormonas esteroideas en el tejido graso y muscular, por lo que la osteoporosis siempre está más acentuada en las personas con escaso pánículo adiposo. En las tablas de riesgo osteoporósico siempre figura el apartado de las mujeres de bajo peso corporal, fenómeno al que dedicaremos más atención al estudiar nuestros resultados en función del peso corporal.

6.3.3.- Diabetes y osteoporosis: Hay dos tipos de diabéticos: los obesos y los delgados. Los que aquí nos interesan son los delgados, que tienen más facilidad en padecer la osteoporosis; porque tienen poco tejido graso en donde llevar a cabo la transformación periférica de los esteroides por estrógenos. Por otra parte, además tenemos en esta enfermedad que el déficit de insulina supone una reducción del

factor de crecimiento, conduce a unos hueso menos desarrollados y una producción estrogénica deficiente (222).

De cualquier forma, el problema de la osteoporosis y la diabetes, tanto la Tipo I como la Tipo II, no está aún lo suficientemente aclarado. Estudios densitométricos indican que los valores de la masa mineral ósea de la diabéticas es superior incluso a la de la mujer normal. Pudiesen deberse la anomalías registradas a fenómenos de acidosis y alteraciones en el metabolismo de los fosfatos (223), que se unen a la demás causas que concurren en la diabetes en donde tantos factores están afectados (vascularización, riñón, hipogonadismo, impotencia masculina, infertilidad femenina, etc.).

6.3.4.- Factores tóxicos: Ya en el capítulo III de esta Tesis tratábamos de ciertos productos tóxicos, que descendían la producción de estrógenos ováricos y adelantaban la menopausia. Ahora vemos en todas las tablas de riesgo de la osteoporosis que aparecen como causa más o menos remota, pero evidente de la misma: el consumo de cigarrillos, de alcohol, cafeína, te y ciertos medicamentos como son los productos alcalinos que tienen como base el fosfato de aluminio, agentes citotóxicos, heparina, etc.(56).

En un informe citado por GRIFFIN (155) del Royal College of Physicians, se dice que los efectos del tabaco sobre los huesos (fracturas) no aparecen hasta que ha pasado un largo período de 50 a 60 años desde que se comenzó a fumar; pero según BARON (226) produce un 50% de riesgo de fractura de cadera y un 400% de fractura vertebral, demostrándose (227) y (228) que hay un evidente descenso de la densidad mineral ósea, tanto en hombres como en mujeres postmenopáusicas, cuando son adictas al tabaco que cuando no lo son. Otro factor, también indirectamente relacionado entre las fumadoras y los estrógenos, es que se ha visto que entre las fumadoras es más frecuente el que sean más delgadas, y por tanto, con menor volumen corporal, por lo que, como todas las mujeres con pesos inferiores a la normalidad, presentan una menor

conversión periférica de andrógenos a estrógenos, por lo que siempre habría un mayor déficit estrogénico.

Las grandes consumidoras de café (más de 4 tazas de café al día) tienen dos motivos para evolucionar hacia la osteoporosis: por un lado no suelen tomar la cantidad mínima de calcio, con lo que ya tienen un motivo de descenso de la calcemia, pero además la cafeína al producir poliuria aumentan las pérdidas de calciuria, con lo que la deplección cálcica es mayor (225).

El alcohol en dosis superiores a 30-60 ml. de alcohol puro, deteriora la célula hepática, altera el metabolismo de las grasas y de los fosfatos y produce una mala absorción de calcio y fósforo a nivel digestivo (225) o por acción directa sobre el osteoblasto (222). A los 14 días aproximadamente de suspender toda toma de alcohol, el efecto sobre el osteoblasto desaparece, con lo que se normalizan las cifras de calcio y vitamina D (214).

Respecto a las sales de aluminio empleadas como antiácidos gástricos, si son administradas durante largos períodos de tiempo, se produce la unión del aluminio al fosfato en el intestino produciéndose algo parecido a lo que acontece con las nefropatías terminales, pero en pacientes sanos, aumenta su eliminación renal con lo que hay un evidente balance negativo del mismo que conduce a la osteoporosis (225).

No podemos dedicar más tiempo al estudio de las osteoporosis secundarias, que nos apartaría del tema central de esta Tesis. Remitimos a quienes les interese este aspecto de la osteoporosis al reciente libro de RAPADO (229) sobre esta materia, presentando nosotros un resumen de todos los factores de riesgo que se deben estudiar en estas enfermas, que además de padecer una osteoporosis post-menopáusica, concurren en ellas algunas facetas que personalizan el caso (ver fig^a n^o 47).

6.3.5.- Tabla de riesgos de padecer osteoporosis: Lo mismo que vimos al tratar de la clasificación de las osteoporosis, en lo referente a las tablas de riesgo, también cada autor ha presentado su propia tabla (56-60, 121, 156, 222, 224, 225 y 233).

Nosotros traemos aquí la publicada por LINDSAY (233) que ofrece dos ventajas sobre las demás: no adolece de ser excesivamente prolija en reseñar datos de muy escasa frecuencia clínica (121, 224) y sobre todo, los riesgos vienen ordenados por la frecuencia de su aparición en la clínica.

A estos factores se deben añadir las mujeres delgadas de baja estatura y con huesos finos (224). Además hay que tener en cuenta todas las osteoporosis secundarias a causas endocrinas (esteroides sexuales, alteraciones tiroideas o paratiroides, diabetes, etc.). Otros autores añaden además las causas tóxicas medicamentosas como son el empleo de anticonvulsivos, antiácidos (aluminio), extractos tiroideos, (por encima de 180 mg./día) (224), citostáticos, heparina, corticoides, déficit de vitaminas A y D y C (121) y osteoporosis secundarias a problemas gastrointestinales, hepáticos o renales crónicas (225), entre otros casos de más rara presentación.

TABLA DE RIESGO DE LINDSAY

- 1.- Sexo femenino.
- 2.- Etnia caucasiana o asiática.
- 3.- Anamnesis familiar positiva.
- 4.- Baja ingesta de calcio (durante toda la vida).
- 5.- Menopausia precoz (u ooforectomía bilateral).
- 6.- Tipo de vida sedentaria.
- 7.- Nuliparidad.
- 8.- Abuso de alcohol.
- 9.- Elevada ingesta de sodio.
- 10.- Consumo de cigarrillos.
- 11.- Elevada ingesta de cafeína.
- 12.- Elevada ingesta de proteínas.
- 13.- Elevada ingesta de fosfatos.

6.4.- FACTORES HORMONALES: Solamente trataremos en este apartado de los factores íntimamente relacionados con el turnover óseo de forma más directa.

6.4.1.- Estrógenos: Como ya hablamos en el Capítulo IV de la química de estas hormonas, ahora nos resta tan sólo abordar el problema a nivel óseo.

Desde BRUNS (1882) (129) se sabía en base a la observación clínica que las mujeres tenían un índice más elevado de fracturas proximales de fémur que los hombres en la misma edad. Posteriormente los estudios de ALBRIGHT y su grupo dan a conocer , entre 1949 (133) y 1948 (136), las relaciones de la osteoporosis con el déficit de hormonas estrogénicas y de la insuficiencia testicular, que fisiológicamente llega a los hombres veinte años después que el climaterio femenino, también da cuadros de fracturas osteoporóticas (137).

HUNNEMAN Y WALLCH (242) en 1957 confirmaron el origen hipostrogénico de la osteoporosis postmenopáusica al comprobar que dosis bajas pero continuadas de estrógenos evitaban o curaban la enfermedad.

Estas pérdidas óseas del climaterio femenino se conocían por medio de las biopsias óseas, de las técnicas de densitometría, primeramente de fotón único y después la de doble fotón y otras técnicas radiológicas. Se suponía que el hueso tenía receptores estrogénicos capaces de percibir las diferencias cuantitativas de los estrógenos circulantes, pero no se había, hasta el momento, demostrado científicamente la presencia de los mismos (238).

Con la menopausia, y más aún con el climaterio, los órganos diana o blanco tanto los de la esfera genital como los exteriores (piel, hueso, cerebro, etc.) se reducen y atrofian; pierden sus fibras capacidad de elasticidad y regeneración para crear células "jóvenes".

Es una forma de envejecimiento a nivel tisular de estructuras y tejidos. Las hormonas, en este caso, los estrógenos se unen al DNA de los tejidos blanco mejorando la síntesis de las proteínas celulares. El efecto es más ostensible en los tejidos de la esfera genital, pero abarcan todo el área de órganos blancos.

Para McDonal (1983) en el climaterio no solo hay un descenso de las hormonas estrogénicas, sino que además la globulina ligadora de estas hormonas (SHBG) disminuye, por lo que aumenta la fracción libre activa de estrona que se une a los receptores estrogénicos. En las mujeres obesas, además de este mecanismo, la paciente dispone además de mayor cantidad de estrona producida por aromatización periférica.

Pero realmente fue en la Reunión de la Sociedad Americana de Investigación ósea y mineral de 1987 (235) en donde se aportaron las pruebas definitivas de que las células óseas contenían receptores estrogénicos (17-b estradiol). KOMM y colbs. lo demostraron en la rata, en donde había un cortisol que contenía RNA para el receptor estrogénico (17-b estradiol) y ERICKSEN y colbs. demostraron en el osteoblasto cultivado del hueso humano que existía la fijación específica del 17-b estradiol (H^3) en receptores estrogénicos.

También quedó demostrada la presencia de receptores progesterónicos en los huesos y la posibilidad de que las células de estirpe osteoblástica pudiesen responder directamente por intermedio de estos receptores estrogénicos a estas hormonas de forma similar a como se puede responder el endometrio o el tejido acinar de la mama a la acción de los estrógenos. Esto representa, en el sentir de RIGGS y MELTON (240) la posibilidad de sostener el tono vital óseo con estrógenos, después de la menopausia. Sin embargo, para STEVENSON (243), la existencia de estos receptores es efectiva, pero se desconoce todavía su mecanismo de acción frente a la osteoporosis. Para STRECKER y LAURITZEN (1990) (60) los receptores estrogénicos del hueso, son escasos, por lo que

es posible que el mecanismo de acción ósea, mantengan también otros mecanismos indirectos. Actúan armónicamente los estrógenos, la calcitonina, la somatotropina y la reabsorción intestinal de calcio, quedando frente a ellos la acción de la PTH. y de los corticoides.

Sin embargo, en un reciente trabajo de GOWEN de 1989 (188) no se atreve a aceptar la presencia de receptores estrogénicos en los osteoblásticos, pese a las múltiples funciones que los estrógenos desarrollan selectivamente sobre estas células, que llegan a ser tan específicas como las observadas por PACIFICI 1988 (241), que la cantidad de interleucina (IL_1) ligada a la reabsorción ósea se elevaba a concentraciones hasta 5 veces superiores a lo normal en mujeres postmenopáusicas y osteoporóticas; mientras en las postmenopáusicas no osteopénicas, sin embargo los valores eran normales, así como con dosis muy bajas de 17- β estradiol se inhibe la liberación de otra citoquina (la FNT-factor de necrosis tumoral-) en las mujeres post-menopáusicas, mientras que este efecto no se consigue en varones o en mujeres en la perimenopausia. También admite la prueba "ad yubantibus" de que las dosis mínimas de estrógenos/progesterona hace regresar las lesiones óseas a la situación premenopáusica (188).

Los estrógenos actúan sobre las células receptoras de los osteoblastos aumentando su actividad neoformadora de hueso, esto es, en primer lugar producirá la secreción del precolágeno y del colágeno I, porque sin colágeno no hay reconstrucción ósea (230). Hasta el punto, que cuanto más estrógeno haya en plasma, mayor será la respuesta secretora del colágeno, pero también aumentará la secreción de los factores locales (citoquinas).

Otra sustancia fabricada por los osteoblastos es la osteocalcina, que va a actuar sobre los osteoclastos, apartándolos de la zona de resorción, lo que equivale a un frenaje de la destrucción ósea. Durante el climaterio y la senectud las cifras se duplican, llegando hasta cifras de 8,9 ng./mg., pero si una mujer

ooforectomizada bilateralmente se le administran estrógenos, la cifra desciende a los límites de la mujer normal 4,5 ng./mg.

La osteocalcina cuando se eleva indica una falta de regeneración ósea, advirtiendo la necesidad de elevar el tono remineralizador. Cuando baja más de lo normal indica que el turnover óseo no funciona porque faltan sustancias remineralizantes en la matriz ósea (raquitismo, senescencia, osteoporosis, etc.)

Con respecto a los factores locales (citoquinas), ya estudiamos en el capítulo correspondiente, la formación de osteoblastos y osteoclastos.

La administración de estrógenos en una mujer que ya no disponía de ellos o estaban muy reducidos, se traduce clínicamente en una hiperfosfatemia, hipercalcemia, aumento de la eliminación de la fosfatasa alcalina con calciuria y aumento de la excreción de la hidroxiprolina (OHP).

Pero esta situación, no solo se da en la menopausia precoz y en la postmenopausia, así como en los síndromes castracionales, sino que hay una serie de síndromes que pueden dar osteoporosis por hipoestronismo muy forzado que cursan temporal o permanentemente como pacientes climatéricas y que fundamentalmente son:

- 1.- Amenorrea secundaria prolongada (242) (245)
- 2.- Amenorrea hipotalámica (244)
- 3.- Anorexia nerviosa (246)
- 4.- Síndrome de Turner (247)
- 5.- Amenorreas por empleo de análogo del GnRh (249)

DAVIES y colbs. (242) estudian las pérdidas de la masa ósea trabécular en 200 mujeres jóvenes con amenorreas (edad media 27,8 años) y una ausencia de períodos de 3 años también de media comparando los resultados con un grupo de 57 mujeres de 3 edades similares pero no amenorreicas, viendo que las pérdidas óseas

(DMO) se correlacionaba directamente con el tiempo de amenorrea y la tasa de 17-b- estradiol en plasma, observando que el índice de fracturas estaba en función, fundamentalmente, del peso corporal, influyendo muy poco la estatura. Había una correlación inversa entre la DMO y la fosfatasa alcalina.

Entre las pacientes del segundo grupo podemos citar las pérdidas óseas por amenorreas prolactínicas. Suelen ser mujeres jóvenes con amenorreas hipotalámicas con dosis elevadas de prolactina y con fenómenos de pérdida de la densidad ósea fundamentalmente en los huesos trabéculares, en columna lumbar casi siempre. El 40% de estas enfermas eran portadoras de microadenomas hipofisarios. Los estrógenos suelen estar muy bajos (estradiol por debajo de 30 pg./ml.). Las pérdidas óseas eran directamente proporcionales a la cuantificación del estradiol, sin que el PRL tuviese relación con las pérdidas de masa ósea (244).

El problema de las amenorreas persistentes de las atletas profesionales con problemas de osteoporosis, se da sobre todo en aquellas que practican deportes duros como el hockey sobre hierba, baloncesto y las atletas en pista. La pérdida ósea está en función de la intensidad de las amenorreas u oligoamenorreas. Así los cuadros leves suelen perder un 12% de DMO, mientras que los casos graves con amenorreas duraderas, llegan a perder hasta un 31% de DMO (245).

Las mujeres con amenorreas hipotalámicas suelen tener alteración en la liberación de los pulsos de hormona luteinizante. Suele curar con naloxona (antagonista de los opioides del sistema nervioso central). Si la alteración es funcional (trastornos afectivos o desórdenes alimenticios) el problema suele curar rápidamente y no llega a tener repercusiones óseas, pero si el problema va unido a trastornos endocrinológicos de otros órganos, puede tener más larga curación y presentarse los trastornos descalcificantes. Parece ser que la regulación central de las hormonas hipofisarias está alterada en estas mujeres.

El Síndrome de Turner puede ser una disgenesia pura o un mosaicismo. En la disgenesia pura no hay folículos y por tanto tampoco hay estrógenos. La osteoporosis es por tanto la consecuencia lógica de esta anomalía. Hoy se puede mejorar la talla y el aspecto somático con somatomedina y estrógenos, se puede compensar la osteoporosis pero su problema siempre será la falta de dotación folicular (248).

Hoy se emplean en ginecología los análogos del GnRh tanto en el tratamiento de la endometriosis, como en el de los miomas. El mecanismo de actuación es crear una menopausia precoz y limitada a tres meses, para reducir los efectos lesionales de ambas enfermedades. Se puede dar, si es preciso, un segundo tratamiento en otros tres meses, cuando haya pasado el tiempo suficiente para lograr que no se origine una osteoporosis, muy precoz, porque suele afectar a muchachas jóvenes, que puede acarrear consecuencias no deseadas para toda su vida (249). Hoy que se conoce el problema, es más fácil emplear, en los casos necesarios, esta droga, una cura profiláctica y preventiva.

Todas estas enfermedades, fundamentadas en un hipoestronismo severo, tienen las mismas características de la osteoporosis postmenopáusica, tanto en la elección del hueso trabécular, en las lesiones vertebrales, en el porcentaje de fracturas, etc. Sólo se diferencian unas de otras, en el grado lesional, que viene dado por los meses de amenorrea, que cuanto más duradera sea, acusará más bajas las cifras de estrógenos en plasma, como hemos visto en las atletas, que presentan lesiones mínimas en las oligoamenorreas y descalcificaciones más profundas en las amenorreas persistentes. Por eso, las lesiones del fallo prematuro del ovario por trastornos autoinmunes, que pueden llegar a dar amenorreas definitivas, siempre crean osteopenias más severas (247).

Las múltiples estadísticas de todos los autores, indican, como hecho irrefutable, que los estrógenos estimulan la función osteoblástica, actuando desde la secreción del precolágeno hasta que concluye la formación del osteón. La acción profiláctica de protección ósea se debe llevar a cabo desde que se inicia el descenso de los estrógenos en sangre. Cuanto más precoz sea el tratamiento los resultados serán más espectaculares. Como hemos visto en otras apartados de esta Tesis, el hueso comprometido en el hipoestronismo, es el trabéculas, porque las pérdidas del hueso cortical son mínimas y de muy larga evolución (el hueso compacto se defiende de la osteopenia mejor). Las pérdidas corticales en la postmenopausia son tan sólo de un 2-4%. Los osteoblastos tienen la misión de rellenar las cavidades que la resorción ha producido en el hueso, pero en ocasiones la respuesta osteoblástica estrogénica es insuficiente, sobre todo en mujeres ancianas, y entonces, hay que reducir la resorción y neoformación ósea, hay que contar también con el balance positivo del calcio.

En las pérdidas del contenido mineral del hueso hay dos fases: la inicial que es de rápida pérdida y que va ligada a los primeros 2 ó 3 años de la postmenopausia, y otras de pérdida más lenta que sustituye a la anterior.

No es preciso grandes dosis de estrógenos para mantener la densidad ósea. La dosis óptima se ha estimado en 0,625 mg./día de estrógenos conjugados equinos, siendo insuficiente la dosis de 0,3 mg. Hoy se prefiere el uso transdérmico por intermedio de parches, que cada uno contiene 4 mg. de estradiol y permite la cesión controlada de 50 microgr./día de este estrógeno, sin los problemas derivados de la ingesta oral o de la vía parenteral (depot) como se hacía antes. HEANEY (225) recomienda agregar a los estrógenos administrados (parches u oral-conjugados equinos) una dosis de 1,5 de calcio/día. Para SPEROFF y cols. (116) cuando se inicia un tratamiento con estradiol en climaterio, es preciso mantener concentraciones de estradiol en plasma de 200 pg./ml. durante 50 horas para que cambie el efecto del feedback a positivo.

El estriol no se emplea en el climaterio por su bajo efecto estrogénico, solo sería mínimamente útil en dosis altas entre 8 a 12 mg./día, que no se usan puesto que se disponen de hormonas más eficientes.

Pero los efectos protectores de los estrógenos sobre la mineralización del hueso no son definitivos. Según LINDSAY y colbs. (233), a los 4 años de suprimidos los estrógenos volvió la pérdida ósea a los niveles de después de practicada la ooforectomía. Por otra parte CRISTIANSSEN (251), también ha señalado la pérdida del hueso recuperado durante el tratamiento hormonal; claro está que estas observaciones tuvieron una duración de tan sólo 2 años de evolución, es decir, que estaban en el período de la fase rápida (inmediata al cese hormonal), por lo que es posible que iniciando la terapia muy precozmente, los efectos sean más duraderos (233).

Así pues, los estrógenos en niveles óptimos son esenciales no sólo para que se fabrique el nuevo hueso, empezando por la síntesis del colágeno, que está inducido por estas hormonas, sino que también interviene en la absorción y fijación del calcio.

No todos los esteroides sexuales tienen el mismo poder de fijación de calcio. GORDAN y colbs. (252), comprobaron ya en 1973 que los tratamientos androgénicos producían 10 veces más fracturas que las tratadas solamente con estrógenos. La función de estas hormonas es frenar el ritmo de resorción (controlado por la PTH) con lo que se regula el nivel del calcio y se consigue un balance positivo. Recordemos que hay dos formas de llegar a la osteoporosis, bien porque al descender la calcitonina aumenta la PTH, con lo que desciende el calcio óseo, o por descenso de los estrógenos, que conducen a un descenso de las funciones de la vitamina D₃ que determina a su vez, un descenso de la absorción del calcio.

Los estrógenos también actúan en la absorción del calcio en el intestino y ambas cosas (estrógenos y aumento del calcio) estimula la secreción de la calcitonina, ciclo que protege al hueso de la osteoporosis (GENNARI, 1987) (253).

En síntesis, el déficit estrogénico del climaterio lo compensa el organismo frenando la resorción, con un descenso de los niveles cálcicos que determina un descenso de los fosfatos y de la fosfatasa alcalina del plasma, aumento de la calciuria y de la excreción de la hidroxiprolina. Si en esta situación se administra estrógenos a la paciente, aumenta el aprovechamiento del calcio alimenticio, de la hiperfosfatemia, de la calcemia y la fosfatasa alcalina. Aumenta la calcitonina, la somatotropina y la somatomedina C. Por otra parte, la somatotropina alta aumenta la concentración de la proteína ligadora de estrógenos (SHBG) y estimula en el hígado la formación de receptores estrogénicos que se habían reducido notablemente en la postmenopausia.

6.4.2.- La calcitonina: En 1961 COPP y su grupo (254), descubrieron un factor hipocalcemiante que procedía del tejido tiroideo-paratiroideo y que tenía una acción claramente antagónica con la hormona PTH a la que llamaron calcitonina. Años más tarde, en 1966, MUNSON y colbs. (255) descubrieron otro factor que producía hipocalcemia al destruir las paratiroides eléctrica o quirúrgicamente y que llamaron tirocalcitonina. En esencia ambos factores eran un mismo producto que se segregaba en las células D del tiroides en humanos, y en los cuerpos últimobraquiales de los peces (salmón, anguila, reptiles o aves) FOSTER y colbs. (256).

Se trata de una hormona formada por una secuencia de 32 aminoácidos con un cierre en anillo situado en el N terminal, con dos cistinas en posición 1 y 7 (GUTTMANN) (257).

El mecanismo de acción es inhibiendo la resorción del hueso, por acción directa sobre los osteoclastos, lo que produce una reducción del calcio plasmático. Este efecto selectivo sobre una

función determinada lo conseguiría la calcitonina por intermedio de un mediador químico o de un mensajero local; los estrógenos serían encargados de transmitir el mensaje. El esqueleto óseo sería el único tejido diana de efecto comprobado con respecto a la calcitonina. Por medio del calcio radioactivo se ha visto que esta hormona no solo hace descender la hipercalcemia, sino que también reduce la eliminación del calcio total facilitando por intermedio de la vit. 25-OH-D₃ que previa hidroxilación renal se transforma en la 1,25-(OH)₂D₃ que evita la pérdida cálcica por eliminación renal e intestinal.

La calcitonina es estimulada por la adenilciclase que va seguida de una activación de la proteinquinasa (dependiente AMP-c) que permite la regulación del calcio plasmático, elevando o reduciendo las concentraciones séricas en función de las necesidades orgánicas.

El nivel plasmático de calcitonina es mayor en los hombres que en las mujeres, sobre todo en la menopausia, cuando se hace más notorio este descenso de calcitonina, que es una de las causas de la osteoporosis postmenopáusicas.

La concentración es máxima en el centro del día, mas baja por las noches y mínima en las horas de sueño. En los momentos de urgente reparación ósea, la calcitonina aumenta, tanto en fracturas como en embarazo y lactancia. Como hemos dicho en el apartado anterior hay una evidente correlación entre esta hormona, los estrógenos y la somatotropina.

LA ACCION MEDICAMENTOSA de esta hormona se centra en una acción fisiológica completamente opuesta a la de la hormona PTH, disminución de la concentración plasmática del calcio (hipocalcemia) iniciándose el descenso del calcio a los pocos minutos de inyectada la hormona. Actúa del siguiente modo:

1°.- Disminuye inmediatamente la actividad de los osteoclastos (sobre todo en niños) pudiendo, una dosis elevada, disminuir hasta un 70% de la actividad osteoclástica en tan sólo 15 minutos.

2ª.- A la hora de inyectada la calcitonina, hay un aumento de la actividad osteoblástica, de forma solamente transitoria y puede durar unos días.

3ª.- Actúa sobre las células osteoprogenitoras, frenando de forma más prolongada las células osteoblásticas que conllevan una producción también de osteoblastos, pero de forma pasajera, sin que ello altere la concentración plasmática de calcio. Esto indica que el efecto hipocalcémico de esta hormona, sólo dura unos días. Si durase más tiempo, si habría un mayor depósito de calcio en los huesos.

4°.- Si la resorción frenada por la calcitonina es prolongada, hay una disminución de las unidades de remodelación, pero si la calcitonina se suministra con dosis altas de calcio, entonces aumenta la reosificación en un 2% por año, durante un período limitado de unos dos años, en que pueden aparecer los anticuerpos a proteínas heterólogas (salmón, anguila, etc.) que bloquearían los receptores específicos existentes en la matriz ósea, GRUBER y cols. (258). Por eso FROST (239) recomienda la terapia mixta encaminada a estimular los osteoblastos con 1,5 gr. de fosfato (que actúa estimulando la PTH) con calcitonina durante 5 días seguidos cada ciclo de 21 días, que permite unos aumentos del 30-40% del volumen del hueso trabéculas en unos seis meses. Como marcadores de la eficacia del tratamiento se determina la PTH y la fosfatasa alcalina. MARIMOTO y cols. (260), administran, incluso en mujeres ancianas, estrógenos porque con ello estimula la somatomedina C, la calcitonina y se incrementan los niveles de $1,25-(OH)_2-D_3$. EASTELL y RIGGS (261) emplean la calcitonina en la recalcificación del hueso en enfermas que no pueden consumir estrógenos por procesos cancerosos estrógeno-dependientes (100

U.I.+ 2 gr. elemento). Si hay problemas congestivos no se puede utilizar la vía nasal.

La función esencial que inhibe la calcitonina en los osteoblastos es el disminuir o atenuar el borde rizado en cepillo o cerda que tienen los osteoclastos y con los que precisamente erosiona el hueso (BATAILLE y cols.) (262). Para esta función los osteoclastos tienen receptores específicos a la calcitonina. Para ello esta hormona aumenta la concentración del AMP-c en los grupos celulares que contiene alto número de osteoclastos. Si los receptores están bloqueados por formación de anticuerpos el efecto de la calcitonina puede ser nulo.

A nivel de factores locales tenemos, como ya hemos visto en el apartado anterior, el factor activador de los osteoclastos (OAF), la osteocalcina (BGP-proteína gla), los fosfoproteínas, la prostaglandinas, etc. pero aplicadas a la función osteoclástica.

También tiene la calcitonina otras acciones, que por lo que respecta a esta Tesis no vamos a tocar, nos referimos a la inhibición de la secreción gástrica, de las enzimas pancreáticas y a la reducción de la liberación de la insulina. La curva de doble sobrecarga de insulina tratada con calcitonina se dispara a los 90 minutos con una curva francamente diabética, elevándose al menos un 100 por 100 de las cifras iniciales. Conocido el incremento de calcitonina que hay en el embarazo pudiese estar en relación con la calcitonina ese alto número de curvas diabetogénicas que aparecen en el embarazo.

Por otra parte sabemos que el ion calcio juega un papel importante en la secreción de la insulina. Si se deplecciona de calcio un organismo, la células beta del páncreas no producen insulina hasta que se suministra el ion calcio y seguidamente se estimula las células pancreáticas con glucosa, apareciendo un incremento acumulativo de calcio que puede estar en relación con fenómenos de permeabilidad de membrana, de migración o exocitosis.

También señalan CRISTIANSEN y cols. (263) la acción hipocalcemiante del glucógeno, que es ejercida directamente y sin intervención de la calcitonina (los iones cálcicos inhiben la secreción de glucagón).

Cuando el calcio sérico aumenta en un 10%, se produce inmediatamente una elevación de secreción de calcitonina al doble o triple de lo normal, manteniendo la calcemia un mecanismo de retroalimentación. Este incremento de calcio determina otro de calcitonina que controla la situación en pocas horas hasta la normalidad. En primer lugar entra en acción la calcitonina, que es de acción rápida (menos de una hora), con lo que nivela la calcemia de forma rápida. La PTH lo hará mas tarde (varias horas después), controlando a largo plazo los restos de la hipercalcemia aparecida.

El empleo de la calcitonina es mas importante en la mujer menopáusica que en el hombre, que como ya dijimos tenía una mayor concentración de esta hormona en plasma. Pero es fundamental su empleo en dos enfermedades: en las hipercalcemias cancerosas y en las enfermedad ósea de Paget. En ambas normaliza los niveles de calcemia. Pero cuando se emplea de forma muy sostenida la calcitonina se produce un aumento compensatorio de la PTH, un hiperparatiroidismo secundario que se evita administrando conjuntamente calcio con calcitonina (261). Pero frenada la resorción, la unidad ósea de remodelación (BRU) tiene una menor DMO. Con calcio y calcitonina en hueso se recalifica solo en un 2% anual pero solamente durante 18 meses (264), porque después aparecen los anticuerpos (de los que ya hemos tratado anteriormente) y hay que descansar de esta hormona durante una larga temporada de tiempo en que se pueden recuperar nuevamente los receptores óseos de la calcitonina (262), que se combina también con la administración de fosfatos.

Sin embargo hay que recordar con OVERGAARD (1989) (265) que así como este tratamiento es útil en las fracturas de hueso

trabécular, sobre el cortical, prácticamente muy poca cosa se consigue.

Cuando se va a prescribir esta medicación hay que ver previamente si está indicado su empleo, puesto que la medicación es cara. Hay que hacer previamente un estudio de posibles causas alérgicas que contraindiquen la medicación y luego recordar que además presenta molestias nasales, gástricas, etc. que pueden invalidar total o parcialmente su empleo. Normalmente, aunque estas molestias son evidentes, no suelen incapacitar al paciente para su utilización.

6.4.3.- Somatotropina: La hormona del crecimiento es un péptido de 191 aminoácidos que segrega el lóbulo anterior de la hipófisis de forma pulsátil. Esta secreción viene determinada por dos péptidos hipotalámicos el GHRH o factor de liberación de la somatotropina (ST) y la somatostatina (SS) que inhibe la liberación de la hormona del crecimiento (GHRH).

A nosotros, en el presente trabajo, nos interesa destacar la acción que esta hormona tiene sobre el hueso y el tejido cartilaginoso, que se mide valorando por RIA, la somatomedina C (factor de crecimiento insuliniforme I - IGF-1-) que es la hormona básica del grupo de las somatomedinas, descubiertas a partir del año 1974 por distintos autores. Pero el que aisló la C fue VAN WYK (266), que es un péptido que estimula el cartílago de la rata hipofisectomizada y de otros animales, con un peso molecular de 7.600.

Las restantes cuatro somatomedinas son la A, descubierta por HALL y cols. (266) en 1975 con un P.M. de 7.000 y menos activa que la C. La B, de menor P.M. solamente tiene 5.011 con 3 a 4 péptidos distintos de los anteriores y no estimula a los fibroblastos humanos, ni de la rata y por lo que algunos autores creen que no sería una auténtica somatomedina (Ig F-2). Completan al grupo las

NSILA-S de P.M. 5.800 y la MSA de P.M. de 10.000 (266). La Ig F-2 esta mas proxima a proinsulina y relaxina que a la Ig F-1.

Caracteriza a las somatomedinas que se integran en este grupo, la posibilidad de desarrollar las células del cartílago y de los fibroblastos y tener propiedades insuliniiformes. La hormona somatotropa actúa a nivel del hígado y de algunos osteocitos liberando esta somatomedina C, actuando sobre el hueso y consiguiendo la proliferación de los osteoblastos, por lo que su acción es esencialmente antiosteoporosica. Actúa sobre los ribosomas y eleva el RNA, estimula la síntesis del DNA, aumenta la producción de la proteína colágena y no colágena, en todo el organismo, libera de ácidos grasos del tejido adiposo, para crear energía, disminuye la utilización de la glucosa y en virtud de todo ello aumenta la longitud del hueso mientras no estén cerradas las epífisis, lo que determina un crecimiento longitudinal del mismo y por tanto de la estatura. Si las epífisis ya se han cerrado, entonces se produce un engrosamiento transversal del hueso, que lo hace mas denso y mas compacto, si bien se han descrito anomalías de la osificación de la masa ósea en enfermas tratadas con hormonas del crecimiento y por relleno incompleto de la matriz ósea. El periostio tiene un enorme desarrollo (caso de la acromegalia).

Los estrógenos actúan mejorando la liberación de somatotropina en hígado y posiblemente también sobre el riñón. Los estrógenos, la somatomedina C y la calcitonina son tres hormonas que actúan conjugadamente para la regeneración ósea. Sin embargo ALOIA y colbs. (264) Y BUNNETT (268) vistos los resultados con calcio, calcitonina y STH en la osteoporosis así como los estudios de la DMO creen que es preferible tratar la osteoporosis sin incluir en el tratamiento hormona somatotropa. De todas formas hay un decremento de la producción de STH cuando hay un estímulo hipoglucémico bajo y en las climatéricas que no reciben al mismo tiempo estrógenos, que como ya hemos dicho en otros apartados de este estudio, la respuesta aislada de esta hormona da unos resultados de osificación deficiente (261).

La maduración sexual se da cuando la somatomedina C empieza a decrecer, porque los tejidos de conjunción están ya soldados. La somatomedina retrasa la pubertad y los estrógenos la aceleran. Posiblemente el IGF-1 sus propios receptores aunque también podrían estar inducidos por los receptores de estradiol, en presencia de esta hormona, como sucede experimentalmente en los ensayos con ratas inmaduras a las que se les agrega estradiol (272).

Influyen en la concentración plasmática de somatomedina C una serie de factores, como son la edad, sabiendo que la edad y el post-climaterio hace descender esta cifra, así como el estado en ayuno (48 a 62 horas) reduce extraordinariamente el nivel de somatomedina C, los estados crónicos de desnutrición que se recuperan totalmente cuando cesa el estado nutricional alimenticio (266). Dado que la activación se hace en el hígado, en las insuficiencias graves, cirrosis y hepatectomía parcial, aumentando la regeneración del tejido hepático. Los hígados procedentes de ratas hipofisectomizadas, tienen menor liberación de somatomedina. En este sentido se trata de un ensayo similar al que se ve en el empleo de los antagonistas del GnRH que se usa en clínica para tratar ciertos procesos hiperestrogenicos (miomas, endometriosis) en donde hay una supresión temporal del eje hipofisario que entre otros síntomas produce desmineralización ósea, aumento del cociente calcio urinario/creatinina, amenorrea, hipoestronismo e hiposomatomedinemia C (270) y (271).

También se utiliza la GnRH en combinación con la HMG y HCG en el tratamiento de algunas enfermas con baja estimulación ovárica (fenómenos anovulatorios persistentes) en atención a que la GH induce la liberación de IGF-1 hepática que aumentaría el nivel de receptores en las células de la granulosa. Acción directa de la GH sobre los receptores específicos del ovario y elevación de los niveles intraováricos de IGF-1 fenómenos que influyen en la estimulación ovulatoria del ciclo (273).

6.4.4.- Andrógenos: REIFENSTEIN y ALBRIGHT (1947) (296) demostraron que los anabólicos tenían una acción beneficiosa sobre el balance del calcio, con un efecto similar al que tienen los estrógenos, frenando la resorción ósea.

Ya hemos visto que la testosterona desciende ligeramente en el ovario post-climatérico y todavía el descenso es mas acusado en la mujer ovariectomizada bilateralmente, pero las cantidades de testosterona en suero varían muy poco a lo largo de la postmenopausia, pero sin embargo segun las experiencias de SCHWEIKERT y colbs. (277) los andrógenos se transforman en los tejidos diana del hueso en 5-alfa-dihidrotestosterona y ésta en androstendiona que pasaría posteriormente a ser DHEA y DHEA-S, ZONDEK (274) hace mas de 60 años dio a conocer la transformación de los andrógenos en estrógenos. Años mas tarde STEINACH y KUN en 1937 demuestran que después de una dosis de testosterona, se incrementa la dosis de estrógenos en plasma, y WEST (1956) demuestra que el incremento de estrona y estradiol en orina de mujeres ovariectomizadas se había producido por efecto de la administración de una inyección de testosterona, antes de ser practicada la ovariectomia. Pero los experimentos definitivos nos los dan SIITERI y Mc DONALD (298) quienes inyectaron a mujeres postmenopáusicas un andrógeno radiactivo y apareció en la orina de aquellas mujeres, como respuesta a las dosis administrada, un estrógeno radiactivo, con lo que quedó demostrada la posible transformación de andrógenos en estrógenos por conversión extraovarica. En 1969 MATTINGLY y HUANG (299) consiguen con precursores radiactivos en ovarios postmenopáusicos transformar la testosterona en metil-testosterona, androstendiona y DHEA-S y de aquí llegar a las hormonas estrogénicas que valoraban en sangre periférica.

Los andrógenos tienen en el climatérico dos funciones fundamentales: una es la formación de matriz ósea, recalificando el hueso, siendo su primera acción el frenar la acción de la PTH con lo cual reduce o anula, segun los casos, la fase de resorción. La otra

función es la creación del músculo, en función de su efecto anabolizante, por ahorro proteico, con aumento del nitrógeno total (141).

HENNEMAN y WALLACE (243) vieron que los andrógenos eran eficaces para conservar la masa ósea. GORDAN (252) afirmó que con el empleo de estas hormonas había fracturas 10 veces mas frecuentes que con los estrógenos solos; eran los años en que se creía que el hueso carecía de receptores estrogénicos (297), hablándose de que el efecto metabolico era por mecanismos "indirectos" que posteriormente no se confirmaron. De los trabajos de SCHIWEIKERT y cols. (277) se dedujo que los andrógenos tenían una acción selectiva sobre unos posibles receptores situados en la masa ósea y que se transformaban por la 5 alfa reductasa en 5 alfa-dehidro mandrolona, oxandrolona, etc. con lo que al ser mas laxa su unión a la globulina ligadora, tendrían estos anabolicos mas efecto osteogénico y metabolico (ahorrador de proteínas) que virilizante y que era en esto precisamente en lo que se diferenciaban estos cuerpos de la testosterona.

Desde el punto de vista de la postmenopausia, que es el problema que aquí nos ocupa, recordaremos el largo período de tiempo en que el síndrome menopausico fue tratado con andrógenos, a los que mas tarde se les unio un estrógeno para evitar las virilizaciones que estas hormonas producían en mujeres en pleno climatério y que evidentemente curaban este síndrome, pese a que se producían molestias secundarias después de un reiterado uso de estas hormonas androgenicas. GORDAN (252) señaló que solamente un reducido grupo de pacientes podían seguir estos tratamientos androgenicos/estrogenicos durante un período superior a dos años sin que apareciesen síntomas de evidente virilización.

Ya vimos en el capitulo 4, como descendían los andrógenos en la postmenopausia, ahora añadiremos el efecto de la castración bilateral sobre la producción de estas hormonas (60). La androstendiona, el DHEA y su sulfato (DHEA-S) ya solo son en

estas enfermas de procedencia suprarrenal, como lo demuestra con la inhibición de estas hormonas previo tratamiento con ACTH. En el esquema n° 48 destacamos la influencia de la menopausia y castración sobre este grupo hormonal.

HORMONAS FASE FOLICULAR PRECOZ POSTMENOPAUSIA		
Testosterona	200-400 pg./mg.	200-400 pg./mg.
DHEA-S	1.200-3.000 pg./mg.	110-610 pg./mg.
Androstendiona	900-2.800 pg./mg.	400-1.800 pg./mg.

Figª N°47.- VALORES NORMALES EN POSTMENOPAUSIA

Siguiendo a CHANG y JUDD (276) el efecto de la ovariectomía en mujeres premenopáusicas y en castradas da los siguientes valores de hormonas plasmáticas:

		TESTOSTERONA
ANDROSTENDIONA		
PREMENOPAUSICAS	275 pg./ml.	1.000 pg./ml.
OVARIECTOMIZADAS	110 pg./ml.	900 pg./ml.
POSTMENOPAUSICAS	200 pg./ml.	800 pg./ml.

Figª N° 48.- INFLUENCIA DE LA MENOPAUSIA Y CASTRACIÓN EN LAS HORMONAS ANDROGENICAS (276)

Así como la androstendiona desciende casi a la mitad de su valor normal después de la menopausia, la ovariectomía tiene mínimas consecuencias, toda vez que la gran producción de androstendiona en la postmenopausia está en la suprarrenal y no en el ovario. Sin embargo, la testosterona sérica no desciende mucho en la menopausia, pero si lo hace notablemente (60%) en la relación con el ovario premenopáusico y casi un 50% en comparación con el

ovario de la postmenopáusica, mientras que la pérdida del DHEA-S en la ovariectomía se considera en un 25%.

No es de extrañar este déficit de andrógenos en la ovariectomizada, toda vez que sabemos desde los trabajos de FIENBERG y COHEN (277) en el hilio del ovario hay unas células específicas que producen enzimas capaces de producir andrógenos en los ovarios próximos al climaterio.

Sin embargo, GORDAN y colbs. (252) demostraron en el año 1973 que no era igual la conservación de la masa mineral ósea que se puede alcanzar con los estrógenos, que es muy superior a la que se obtiene con los andrógenos. Ya en 1957, HENNEMAN y WALLACH (243) que para mantener un balance óseo positivo era preciso el empleo de estrógenos mejor que los andrógenos. Y GORDAN y colbs. pudieron observar que con el empleo sustitutorio de andrógenos había 10 veces más fracturas que cuando se empleaban los estrógenos equinos conjugados.

Se intentó sustituir el andrógeno por los anabólicos androgénicos que tenían un evidente efecto regenerador de la masa ósea. Este grupo está representado entre otros por los anabolizantes estanoizolol, metandrostenolona, el etanozolol (Winstrol), la oxandrolona (Anavar) y la mandrolona (Durabolin), creando todos ellos de forma significativa el depósito de masa mineral cálcica. Además de la inhibición de la resorción (efecto contrario al PTH), aumenta la masa ósea total porque disminuye el calcio urinario, con lo que se eleva el calcio sérico, permaneciendo inhibida la función de la PTH en suero, conduciendo todo ello a una reducción de la resorción ósea. Este efecto se puede controlar por biopsia ósea o viendo como se eleva la fosfatasa alcalina, que es un marcador de la formación ósea. El balance cálcico es positivo. Las alteraciones de la función hepática, si se producen por sobredosificación, son reversibles como casi todos los efectos hepáticos esteroideos heterocíclicos 17-metilados. La bilirrubina en suero también se eleva, así como la fosfatasa alcalina y otras enzimas hepáticas.

Puede haber retención momentánea de sodio, reducción de las lipoproteínas de alta densidad y ocasionalmente puede haber hasta hepatomas, pero si se tiene un control riguroso del enfermo, no suelen presentarse mas que ligeros signos virilizantes y alguna discreta elevación de transaminasas.

Este grupo anabolizante presenta una acción directa sobre el hueso que fue demostrada in vitro por VAISHNAV y colbs. (1984) (278). Estas sustancias actúan sobre la masa ósea, pero además presentan un marcado efecto sobre el anabolismo proteico, por lo que tenían en común estas sustancias y la hormona del crecimiento, el ser ahorradoras de proteínas, creadoras de hueso, reducen las pérdidas del calcio urinario y de las heces y tener efectos anabólicos. El problema está en su poder de virilización en unas mujeres con altos niveles de hormonas androgénicas. El efecto indeseado de la virilización está dissociado del efecto anabolizante y cuanto mayor distancia haya entre estos dos factores, menor será el poder virilizante de la hormona empleada. El efecto androgénico estará en función de la cuantía de alfa 5 reductasa capaz de asociarse a las células receptoras de andrógenos, después de sufrir una transformación para pasar de la 5 alfa reducción a la 5 alfa-dehidro-mandrolona. Cuanto mayor sea la transformación acaecida, mas intensos serán los efectos virilizantes. CHESNUT (279) comprobó que este aumento del calcio producido por el estanozolol perduraba durante dos años, confirmados por YATES y colbs. (280).

Sin embargo, hoy en día, la gran mayoría de autores son partidarios de la terapia sustitutiva de estrógenos/progesterona en el tratamiento de la osteoporosis.

6.4.5.- Progesterona: Siendo la progesterona un esteroide que se haya en la vía de transformación del pregnano al androstendieno, testosterona y transformación aromática a los estrógenos y considerando que es una hormona que se produce en el compartimento luteínico por un lado y del intersticial por conversión

de la delta-5-androstendiona y de la testosterona, según el esquema de los compartimentos hormonales ováricos de HANET (61) era lógico pensar que la progesterona también tendría algún efecto osteogénico sobre el esqueleto. Si bien se desconocía si este efecto era directo sobre receptores en la masa ósea, y por tanto independientes de los estrógenos, o por el contrario su actuación osteogénica era simplemente derivada de la posible transformación de los precursores hormonales en estrógenos.

Como ya hemos visto en su momento, la menopausia desde sus comienzos se caracteriza por una insuficiencia luteínica, quedando las cifras de esta hormona en plasma simplemente a modo testimonial. Sin embargo, se sabía que la administración de noretindrona en mujeres climatéricas con esta carencia progestacional, producían un ahorro de la pérdida del calcio urinario y se reducía el ritmo de la pérdida de la masa ósea (282).

Desde el punto de vista osteoblástico, los gestagenos se pueden utilizar de dos formas distintas: la secuencial, en donde va unido a un estrógeno (terapia de sustitución) y, aisladamente en un numero importante de mujeres que por haber padecido carcinomas estrógeno/dependientes no se pueden utilizar mas gestagenos puros y preferentemente gestagenos naturales (esto es los gestagenos derivados de la 19 nortestosterona y los gestagenos puros derivados del C-21), mientras los primeros tienen al menos un efecto anabolizante como derivado testosteronico, los segundos parece ser que actuando aisladamente no serían capaces de disminuir la perdida de la densidad mineral ósea.

Con respecto a la administración secuencial de estrógenos/progestagenos se distinguen dos resultados. En la primera parte del ciclo los efectos son típicamente estrogénicos, con excreción de hidroxiprolina y ahorro del calcio urinario y descenso de la Gla-proteína, propia del efecto estrogénico, pero en la segunda parte en que se administran los estrógenos y los gestagenos, hay un aumento (no disminución como con los estrógenos) de la Gla-

proteína y que en el criterio de CHISTIANSEN y colbs. (281) traduciría un efecto anabolizante producido por la progesterona, que pudiesen tener efectos inhibitorios sobre la resorción a nivel de los receptores osteopénicos. Así el linestrol en dosis de 5 mg. reduce la pérdida de la masa ósea con dosis de 5 mg. mientras que el acetato de megestrol, con dosis de 80 mg./día evita esta pérdida de masa ósea. NOTELOVITZ (224) prefiere utilizar la medroxiprogesterona 5 mg./día durante 15 días al mes.

Con respecto a los progestagenos puros administrados solos sin terapia complementaria de estrógenos, solamente se emplean en los casos que hay una seria *contraindicación estrógeno/dependiente*; si no, se utilizan las terapias combinadas que dan mejores resultados. A este respecto, hay que recordar que las dosis altas y mantenidas de progestagenos, producen una reducción en el número de receptores estrogénicos tanto del útero como fuera de él, lo que puede complicar aun mas la situación osteoporósica.

6.4.6.- Hormona Paratiroidea: Ya nos hemos referido a distintas funciones esenciales de esta hormona al tratar de los osteoclastos , del metabolismo del calcio y de la vitamina D. En este momento, nos resta mencionar las distintas acciones farmacológicas de esta hormona, puesto que abordar toda la patología del paratiroides, se sale de los concretos límites de este estudio, centrado en el estado postmenopáusico.

Se trata de una hormona íntimamente ligada con el metabolismo óseo, la vitamina D, el metabolismo del fosfato y de la calcitonina fundamentalmente, así como de los restantes factores que intervienen en la osificación que hemos ido mencionando a lo largo de este estudio.

La glándula paratiroidea produce dos hormonas: la hormona preproparatiroidea que es un precursor y la paratiroidea (PTH) que es un polipéptido compuesto por 84 aminoácidos que tienen una porción amino-terminal biológicamente activa y unos fragmentos

COOH terminales que son inactivos. Es la porción fragmentaria que tiene menor actividad y duración que la parte intacta y activa de la hormona.

La concentración en plasma es normal entre 14 y 60 pg./ml. Siempre que en una densitometría se sobrepasan las pérdidas óseas por encima de un 30%, está indicado el solicitar un estudio de las hormonas del tiroides y paratiroides, para prevenir complicaciones solapadas o silentes.

La función de la PTH es mantener la renovación del turnover óseo a través de la resorción y renovación, sobre todo del hueso trabéculas que es más frágil que el hueso compacto, previa movilización del calcio y fosfato previamente existente.

Sobre el riñón, la PTH aumenta la hidroxilación de la 1,25 (OH) D₃, aumenta la depuración renal del fosfato y la resorción del calcio filtrado.

Sobre el intestino, actúa indirectamente por intermedio de la forma activa de la vitamina D₃, (1,25 (OH)₂-D₃); evitándose la pérdida intestinal de calcio que es ahorrado en favor de la resorción.

A nivel celular, estas actuaciones son mediadas por los receptores de membrana específicos, que actúan sobre la adenilciclasa, aumentando la concentración intracelular del AMP-c.

En el criterio de REEVE y cols. (282), la acción del PTH sobre el hueso es compleja y no completamente conocida. Para PARFITT (192) la administración de esta hormona durante cierto tiempo produce un aumento de las unidades BRU (de remodelación ósea). Los osteoclastos aumentan, así como los osteoblastos, para que estas unidades puedan funcionar una vez incrementadas, pero sin embargo, no se tiene conocimiento de que su efecto hormonal tenga actividad sobre estas estructuras osteogénicas. De lo que no hay

duda, es que para que funcione bien la reestructuración ósea hace falta previamente una correcta fase de resorción ósea. En este sentido, EASTELL y RIGGS (261) incluyen dentro de este turnover a la calcitonina, vitamina D y PTH, aunque la función de la PTH y calcitonina sean antagónicas.

Se ha empleado en la remineralización del hueso trabécular (osteoporosis climatérica) la h-PTH (la hormona humana, no la sintética) viéndose que el hueso se remineralizaba con 500 unds. al día de PTH sin que hubiese incremento del calcio sérico, ni aumento de la absorción o balance positivo, pero evidenciando esta remineralización por el incremento del hueso trabécular de la cresta iliaca (283), lo que indica que esta remineralización se ha hecho a expensas tan solo del hueso cortical.

Otros autores (SLOVIK y cols.) (284) creen que es preferible la respuesta obtenida con h-PTH y vitamina 1,25 (OH)₂D₃. En caso de depresiones más intensas de la resorción, se emplea, junto a estos medicamentos, los difosfanatos.

Aunque a nosotros en el presente estudio solo nos interesan los problemas relacionados con la menopausia, sin embargo, es importante hacer un repaso panorámico de la fisiopatología del paratiroides, toda vez que se producen imbricar los cuadros de las osteoporosis climatéricas con las enfermedades paratiroides, que al menos deben ser conocidas.

6.4.6.1.- La edad: es un parámetro a tener en cuenta en la secreción del PTH. Es sabido que esta hormona aumenta su nivel en suero, con la edad. Por tanto al haber menos PTH, habrá menos resorción y el hueso perderá contenido mineral óseo. Esta pérdida no está en relación con el calcio iónico, que por otra parte, también está disminuido. Tampoco tiene relación directa con el fosfato, que también está descendido, así como también hay un descenso de la absorción intestinal del calcio.

Cabría esperar que el anciano con niveles altos de PTH, tuviera una resorción ósea mas intensa y que en todo caso lo que estuviese enlentecido, fuese la remineralización; pero por lo visto son problemas que obedecen a causas distintas. La remineralización está disminuida por factores que frenan la formación y secreción de los osteoblastos, tanto de índole general (hormonas y vitaminas) o de índole local (proteínas, citoquinas, prostaglandinas, etc.), como ya vimos en su momento.

El problema de la osteopenia del anciano está en que el calcio que sale del hueso como consecuencia de la acción de los osteoclastos, no se absorbe, sino que es incorporado al plasma y de allí es eliminado por la orina y por las heces como consecuencia del déficit de vitamina D (25(OH) D₃), que es la forma circulante. La forma activa en que se transforma la vitamina circulante después de una doble hidroxilación que forma la 1,25 (OH)₂ D₃ es escasa para actuar en el hueso y producir la reabsorción cálcica en intestino y riñones, con lo que el organismo se empobrece en calcio. Indudablemente, para llegar a esta situación colaboran otros factores como es la alimentación de la persona mayor, la falta de fotosíntesis de la vitamina en la piel y el escaso contenido graso de la dieta necesario para la absorción de las vitaminas liposolubles que también falla. Por eso, los niveles de vitamina D en estos enfermos suelen oscilar entre 5 y 30 ng./ml. cuando años atrás llegaban a tener hasta 50 ng./ml.

Por otro lado, también hay una falta de fosfatos en estos pacientes. El aporte normal calcio/fósforo debería ser P/Ca = 0,65 que es la proporción en que se encuentran estos elementos en el hueso, cuando la realidad es que con los hábitos alimenticios actuales (la llamada dieta americana) es todo lo contrario, un predominio del calcio sobre el fósforo, teniendo necesidad de ser corregida esta anomalía farmacológicamente, toda vez que el osteoblasto es mas sensible a la pérdida de niveles de fósforo que de calcio.

6.4.6.2.- Hipoparatiroidismo: Son cuadros raros y sobre todo en la postmenopausia. Casi todos los casos de tetania paratiropiva, con signo de CHEVOSTEK positivo (contractura de la musculatura del ojo, boca y nariz) se deben en su gran mayoría a intervenciones tiroideas en que accidentalmente se ha lesionado alguna paratiroides, algún caso de aplasias, hipoplasias de la glándula y que por tanto la lesión viene de tiempo atrás. El hipoparatiroidismo hereditario es una enfermedad de rara presentación. Este síndrome cursa con hipocalcemia que desencadena trastornos neuromusculares casi siempre, hiperfosfatemia, descenso de la vitamina D, mejorando el cuadro clínico con la administración exógena de la misma. En algunos casos, como en las formas hereditarias la hormona PTH puede presentar elevaciones unas veces y en otras hay cifras normales.

6.4.6.3.- Hiperparatiroidismo: Lo hay primario y secundario. En el primario casi un 80% de casos se trata de adenomas, un 15% de hiperplasias (sobre todo de células principales 12%) y de carcinomas que pueden oscilar entre el 4 al 5%. Cursan con hipocalcemias, avitaminosis D, retención de fosfatos, mala absorción del calcio intestinal, aumento de la PTH y unas calcinurias mas o menos intensas según el grado de avitaminosis D que presente. En algunos casos, sobre todo en los hiperparatiroidismos primarios puede haber normocalcemia y pérdidas muy controladas de calcio. En los estadios muy precoces de las formas primarias puede, incluso, haber hipercalcemia, por destrucción excesiva del hueso.

La expresión mas frecuente de esta afección suele ser la insuficiencia renal crónica. En estos casos, (que cursan con hiperfosfatemia) la pérdida ósea urinaria se debe a que la forma dicálcica no pasa a tricálcica, porque el riñón en hiperfosfatemia no permite la normal actividad de la enzima 1-alfa-hidroxilasa que es la que produce la segunda hidroxilación que va a transformar la vitamina D en su fracción activa.

Otras afecciones de este paratiroidismo secundario son las avitaminosis D con malaabsorción del calcio intestinal o renal, la calculosis renal casi siempre seguidas de infecciones urinarias reiterativas, inmobilizaciones persistentes, hipertiroidismos, síndrome del exceso de leche, del exceso de alcalinos y de vitamina D₃ y tumores destructores de importantes zonas óseas.

No todas estas formas tienen un cuadro clínico y analítico determinado y de fácil diagnóstico. Hay tres cuadros clínicos que conviene conocer:

1°.- Cuadro solapado, que se descubre de forma casual tras una amplia batería de analíticas o densitométricas.

2°.- Cuadro indeterminado de debilidad, fatiga inexplicable, donde se descubre a veces una nefrolitis sin sintomatología calculosa e infecciones recurrentes.

3°.- Hipercalcemia intensa, pérdida de peso, vómitos, debilidad, dolor óseo, incluso fracturas múltiples. Muchos de estos cuadros se pueden dar con hiper o normocalcemia e hiper o normocalciuria. Por tanto el laboratorio no siempre diagnostica estas lesiones.

Mientras que las formas clínicas que se diagnostican en edad temprana tienen un alto porcentaje de formas asintomáticas, a medida que las lesiones son más crónicas y la mujer más vieja, la sintomatología suele ser más florida y de más fácil diagnóstico.

La decalcificación ósea con pérdidas cálcicas crónicas pueden llegar a producir huesos profundamente desestructurados, como son las antiguas osteitis fibroquísticas o enfermedad de VON RECKLINHAUSEN caracterizada por quistes pequeños y múltiples en la masa orgánica del hueso, reparado con tejidos osteoide y no óseo que compromete gravemente la densidad mineral de los huesos

corticales. El 50% de la sintomatología de estas pacientes es de tipo esquelético y renal.

6.4.7.- Resumen hormonal de la osteoporosis postmenopáusia:

En la postmenopausia el déficit estrógeno produce frenaje de los osteoblastos con un aumento de la reabsorción (osteoclastos) con lo cual la calcitonina que está funcionalmente en un mismo plano hormonal con los estrógenos, también baja. Esto conlleva a un descenso del calcio óseo lo que produce un aumento de la PTH al objeto de intentar elevar el calcio sanguíneo, pero como hay un déficit de vitamina D₃, no hay reabsorción del calcio empobreciéndose el organismo, lo que conduce a la osteoporosis postmenopáusia, con aumento de la excreción de fosfato por la orina.

El equilibrio óseo viene dado por una primera línea de:

Hormonas principales: Estrógenos, calcitonina y vitamina D₃.

Una segunda línea de hormonas: Somatomedina, andrógeno y tiroides.

Como contrapartida tenemos las hormonas que conducen a la osteopenia:

Hormona principal: Paratiroidea.

Segunda línea en casos de hiperfunción: Hipertiroidismo.
Hiperfuncionamiento.

LINDSAY (300) representa gráficamente esta secuencia en el cuadro de la figura nº 49.

BOTELLA LLUSÍA representa este equilibrio hormonal en torno a la matriz ósea en el siguiente esquema, que nos hemos permitido modificar en mínimos aspectos (ver figura nº 50).

Las hormonas creadoras de hueso, y fundamentalmente los estrógenos, al ser administrados a la mujer osteopenica, desciende el calcio, los fosfatos y la fosfatasa alcalina del suero, descendiendo igualmente la pérdida de calcio urinario y desciende también la hidroxiprolina. También podemos valorar la respuesta de las pérdidas de Ca/Cr en orina (Índice de 0,6) o cuando pasan el estradiol de 100 pg., en cuyo caso el Índice de Nordin no pasa de 0,1 a 0,2, por tanto, los estrógenos reducen la pérdida Ca/Cr en algo más de dos tercios de las pérdidas iniciales.

Como veremos más adelante, en nuestros protocolos, el hiperparatiroidismo no es una enfermedad frecuente en la postmenopausia. El índice de valoración en sangre de nuestras enfermas está en todos los casos dentro de la normalidad, lo que tiene un valor importante puesto que nuestras enfermas no fueron preseleccionadas, sino que representaban la clientela habitual de una consulta de menopausia.

VII.- DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

VII.- DIAGNOSTICO DE LA OSTEOPOROSIS:

7.1.- VALORACION DE LA PERDIDA OSEA:

7.1.1.- Introducción.- Como ya vimos en el Capítulo II, mucho antes del descubrimiento de los Rayos X ya había descrito DONATUS (1597) un cuadro clínico muy próximo al criterio actual de la osteoporosis. La exploración y las autopsias fueron perfeccionando los cuadros clínicos, hasta que en 1885 POMMER diferencia histológicamente la osteoporosis de la osteomalacia.

En los años 60, se empleó la técnica de CHALMERS (285) en la valoración de la densidad ósea mediante el estudio del peso de las cenizas (valor equivalente al del peso del hueso) calculado sobre fragmentos conocidos de hueso anatómico, técnica que se completaba con la investigación de las trabéculas en estudios radiológicos, que tenían el inconveniente de que solamente eran positivos con pérdidas importantes de masa ósea.

Desde los trabajos de BOORDIER y cols. en 1964 de valoración del volumen absoluto del hueso trabécular, se paso a los estudios de medición manual por medio de un integrador ocular de tipo Zeiss I, que medía 25 puntos comprendidos en un circuito concreto conocido, que valoraba la sección transversal del hueso trabécular, en base a 64 campos con 1.600 puntos. Así se confeccionaron unas tablas de comparación con el caso estudiado que tan solo tenían un error absoluto inferior al 1% (años después la densitometría fotónica dual llegaría igualmente los errores de un 1%).

Pero estos estudios eran muy laboriosos y complejos. La casa METALS RESEARCH fabricó un aparato automático, el QUANTIMENT 750 que cuantificaba con un computador analizador de imágenes, el estudio sobre 500.000 puntos de imágenes en donde la computadora va unida a un microscopio óptico y a una cámara de televisión (287).

Pero la solución del problema no podía fundamentarse en el manejo de complejos aparatos. Se precisaba de técnicas mas sencillas, incruentas, de mas rápida observación, que separasen las faltas de densidad trabécular, de la cortical, con un índice muy bajo de errores, accesibles al uso clínico, de baja irradiación al paciente y de un costo aceptable para la gran mayoría de pacientes.

De esta forma, se desarrollaron una serie de aparatos destinados a medir la densidad mineral ósea por técnicas no invasoras o sea que no precisan de la penetración corporal como las biopsias óseas y por tanto permiten el empleo repetitivo del estudio varias veces al mismo paciente; citando solo las mas importantes, tenemos:

RADIOGRAMETRÍA (RG)

FOTODENSITOMETRÍA RADIOGRAFICA (RD)

ABSORCIOMETRÍA FOTÓNICA SIMPLE (SPA) En español:AFU

ABSORCIOMETRÍA FOTÓNICA DOBLE (DPA) En español:AFD

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC C) con ANALISIS DEL CALCIO TOTAL DEL CUERPO POR ACTIVACIÓN DE NEUTRONES (TBC-NAA) En español:TTC-MMOT (masa mineral ósea total.

7.1.2.- Diagnóstico por Rayos X: Son técnicas inactuales. No diagnostica precozmente la osteoporosis hasta que las descalcificaciones son muy importantes (por encima del 30% de perdida de masa mineral ósea no aparecen claramente en las radiografías). En otras ocasiones, solo se diagnostican cuando se inician ya las lesiones óseas, principalmente en tejido trabécular. Siempre hay una mayor radiación de los tejidos estudiados. Además el diagnostico radiológico, en fases no muy avanzadas, es de difícil

interpretación y muy insegura valoración, no dándonos nunca el dato concreto de la densidad ósea.

7.1.3.- Absorciometría fotónica simple: Llamada así porque emplea tan solo un fotón único. Consiste en un haz de rayos estrecho, de menos de 6 mm., utilizándose como fuente de la energía fotónica única un haz colimado de I-125 o el Am-241, empleándose una energía de radiación de 70 Kev. que da un buen contraste entre tejido óseo y tejidos blandos. La radiación se detecta con un colimador por escintilación de la radiación y el resultado de la fuente fotónica sobre el hueso, pasa a un ordenador que permite imprimir la gráfica y los datos de la densitometría. Cuando se emplea el I-125 para un hueso superficial, como los del antebrazo, con una radiación de tan solo 27 Kev. es suficiente. Pero si se trata de zonas más profundas donde hay interpuesto una masa de tejido blando entonces hay que ampliar la fuente de energía, que puede ser Am-241 a 60Kev. (288). En los tejidos muy profundos, se puede disminuir el grosor del tejido blando por la compresión o en otras zonas, con bolsa de agua o gel que de una mayor homogeneidad de la zona explorada.

Las ventajas de este método sobre el de doble fotón son el empleo de menor energía (radiación baja de 27 Kev.), de coste mucho más barato, que se hace las exploraciones muy rápidamente (10 minutos) y que la radiación de la piel es mínima (2-5 mR) (289). Sin embargo, tienen dos inconvenientes que las invalidan para un estudio generalizado de la osteoporosis; uno es que las técnicas de fotón único solo diagnostican bien las osteopenias de los huesos corticales de la mano, carpo y calcáneo, que son tres lugares en donde no suelen presentarse osteoporosis, al menos importantes. Por otra parte las mediciones de los huesos interpuestos en grandes zonas de tejidos blandos, como son la cadera, la columna lumbar y demás patología profunda son inseguros, no distingue bien la pérdida cortical de la trabéculas y el error de predicción oscila entre un 5 a 10% en el radio y calcáneo.

7.1.4.- Absorciometría fotónica dual: La densitometría de doble fotón utiliza dos fuentes distintas de energía que se aplican en dos proyecciones distintas sobre el tejido a valorar. Una en sentido AP y otra en P. Con ello se pueden determinar el contenido de mineral óseo del hueso y el tejido blando que lo circunda. En el primitivo aparato desarrollado en 1969 en la universidad de Winsconsin se utilizaron la asociación de dos fuentes: el I-125 y el Am-241; después se empleó el Am-241 y el Cs-137 y hoy se emplea el Gd-153 (Gadolinio 153). La energía producida está entre 50 y 100 Kev., con una radiación sobre piel de 10 mR (mrem), se tarda de 20 a 30 minutos en hacer una exploración de columna, se puede estudiar el cuerpo entero, la composición corporal, la columna, cadera, fémur y cualquier otra parte del cuerpo. No produce alteraciones en el tejido graso como con el aparato de fotón único y el índice de error esta en $\pm 1\%$. Los resultados vienen dados por unidades de superficie (gr./cm^2). La valoración se hace mediante un "software" específico con imágenes de seis colores. En el estudio se pueden separar de los valores del hueso estudiado, los posibles errores por concreciones óseas pélvicas, la proyección de las costillas sobre las vértebras o de las apófisis espinosas sobre huesos de la pelvis. En los modernos aparatos, se pueden estudiar las vértebras de forma lateralizadas, lo que arroja nuevos datos en la patología de las desviaciones de la columna vertebral. Indudablemente la exploración con este aparato es mucho mas cara porque el coste del mismo por un lado y de los isótopos por otro, es de un precio tan elevado que hace unos 10 años en Europa había muy contados aparatos de este tipo.

7.1.5.- La absorciometría de doble energía de Rayos X: Es uno de los últimos aparatos densitométricos. Se diferencia del anterior en que la fuente de energía no está en dos isótopos, sino en un tubo de Rayos X con emisiones constantes de 70 a 140 KV. con un sistema emisor de energía superior entre 500 a 1.000 veces el modelo anterior. La radiación sobre piel es de 300 a 5.000 rM. No tiene gastos de conservación pero es mucho mas caro que el anterior. El índice de precisión es similar al DPA. Las exploraciones se hacen con gran rapidez: el cuerpo entero se tarda en estudiar 14 minutos,

la columna 7 minutos y 5 minutos la cadera. También tiene cabezal vasculante y se puede hacer estudio de diversas patologías vertebrales. Las imágenes tanto en pantalla como en papel, son de gran calidad. El LUNAR DPX-L que es el modelo que hemos empleado nosotros es de este tipo.

7.1.6.- Tomografía computerizada cuantitativa: Cuyas siglas son TCC (QTC en inglés). Solamente presenta una ventaja sobre las anteriores técnicas y es la posibilidad de separar gráficamente las pérdidas corticales de las trabéculares. Por lo demás, el aparato es mas caro, se tarda mas en hacer las exploraciones, las radiaciones que recibe la paciente son mayores. El índice de errores es ligeramente menor. Como tomógrafo que es, se ha conseguido el poder hacer "cortes" para el estudio del hueso que llegan a 0,25 mm.

7.1.7.- Exploración digital por ultrasonidos: Se trata de un aparato sencillo, barato , portátil y de fácil manejo, que fundamenta la valoración de la D.M.O. en la velocidad de propagación de los ultrasonidos en la masa ósea, que aumenta en función de la densidad ósea. A menor densidad, mayor aumento de tiempo en la transmisión de la velocidad del ultrasonido. Una sonda emisora y otra receptora son las encargadas de medir esta velocidad en el tejido óseo.

Esta exploración se realiza en la metáfisis distal de la primera falange de los últimos cuatro dedos, que parece ser que tiene una estructura similar a la de las vértebras. Nos parece una evaluación incompleta puesto que como mas adelante veremos hay diferencias notables de unas a otras vértebras y de unos a otros huesos. Nosotros no lo hemos utilizado.

7.2.- DENSITOMETRIA: Con este densitómetro de doble fotón (AFD) podemos investigar una serie de datos importantes en la osteoporosis. En aparato nos sirve para:

Valorar el riesgo de fracturas.

Cuantificar la intensidad de la osteoporosis.
Vigilar la respuesta al tratamiento.
Estudio de las metabolopatías óseas.
Estudio de la obesidad como factor pronóstico de la osteoporosis.

Describiremos las técnicas mas importantes:

7.2.1.- Composición corporal: El poder determinar tanto en gramos como en porcentajes, la cantidad de tejido graso, tejido muscular y óseo del cuerpo humano, separando aisladamente la composición corporal de los brazos (dra. e izq.), de las piernas (dra. e izq.) del tronco (dra. e izq.) así como el valor total del calcio óseo estimado en gramos y los valores de la totalidad del cuerpo humano, nos permite el poder distinguir los grados de obesidad de unas mujeres con otras y sobre todo y fundamentalmente, en qué parte del cuerpo está preferentemente depositado el tejido adiposo, o sea, si se trata de una obesidad torácica o superior o pelvitrocanterea o inferior y es una obesidad global. Estos porcentajes de grasa están no solo en función del tejido adiposo depositado, sino también en función de la corpulencia (peso y altura), pues como mas adelante veremos con el mismo I.M.C. puede una mujer estar catalogada con un grado de obesidad o ser de peso normal, según la altura de la paciente. Como sabemos que las mujeres con abundante tejido adiposo se defienden mejor de la osteoporosis por transformación periférica de la androstendiona y el DHEA-S en el tejido graso, es evidente que al conocer la cuantía e importancia de esta grasa, estamos sentando unas bases pronosticas y terapéuticas en la lucha contra la fragilidad ósea.

Sabemos que el calcio total representa aproximadamente el 37% del contenido mineral óseo, por lo tanto tendremos la posibilidad de relacionar el MOOT (mineral óseo orgánico total) con el CaOT (calcio orgánico total), deduciéndose de ahí las demás consecuencias osteoporoticas, según vemos en la fig. nº 47.

Hay otros densitómetros, como es el NORLAND XR-24 (con fuente de doble energía de R.X). que imprime directamente sobre el papel además de la arquitectura ósea, la masa corporal con la que queda de forma muy representativa el tipo de obesidad de la paciente. Sin embargo, para fines de investigación el aparato LUNAR DPX-L que aporta datos de más difícil lectura y cuantificación para estudios de investigación, así como el número de puntos de imagen tanto por tejidos como en la totalidad, que se han empleado en el estudio.

7.2.2.- Estudio de la totalidad: Esta es otra de las posibilidades de valoración de la densitometría. El aparato presenta el esqueleto de la paciente dividido en ocho compartimentos que son: cabeza, tronco dra., tronco izq. columna vertebral, brazo dra., brazo izq. pelvis y piernas las dos juntas. El aparato NORLAND divide el organismo: en cabeza, tórax y abdomen (con pelvis), brazos y piernas suministrando los siguientes datos: masa total en gramos, tejido graso, tejido muscular, porcentaje de grasa CMO en gramos y en %. También en esta faceta nos parece más completo el aparato por nosotros empleado. Los datos de la DMO se expresan en ($gr./cm^2$). Estos datos se comparan con los que tendría un adulto joven sano y con los valores que tendría un adulto de las mismas características, pero sano (edad, sexo raza, etc.) expresados en porcentajes, con lo que en un rápido examen se puede saber si hay carencia de densidad ósea así como su importancia. En el informe quedan reseñadas todas las características empleadas en la exploración. Es un esquema en colores, que se sitúa dentro de un gráfico de coordenadas la DMO en función de los años, localizando en un círculo la situación en que la enferma se encuentra con respecto al gráfico, que viene en seis colores distintos según la mayor o menor pérdida de densidad ósea que exista. La franja azul claro indica la normalidad; todos los valores superiores a la normalidad se aproximan por arriba al color verde intenso y cuando salen de la banda azul por abajo indican descenso del contenido óseo que será más intenso cuanto más se aproxime al verde claro, amarillo, naranja o rojo que es la zona más hipocálcica del gráfico y que representa valores de un -40% en

relación con el color verde, si bien la línea de osificación normal tiene un sentido descendente "fisiológico" a medida que aumenta la edad de la paciente. Ver figª nº 48.

Esta técnica nos permite obtener un estudio completo de la pérdida media del contenido mineral óseo en cabeza, brazos, piernas, tronco, columna vertebral, abdomen (pelvis) y costillas, con un simple golpe de vista a la gráfica, dándonos el porcentaje (hipercalcemia o hipocalcemia) directamente sobre segunda columna, que compara los resultados obtenidos con los de un adulto sano, de análogas características al estudiado. Las cifras que no traspasen el 100% indican una osteoporosis mas o menos manifiesta.

Presentamos algunas de estas gráficas que nos pueden ayudar a comprender las variaciones de la DMO (figª 51, 52, 53 ,54 y 55).

7.2.3.- Estudio del fémur: El fémur se estudia haciendo referencia a tres puntos de máxima importancia, el cuello femoral, el triángulo de WARD situado en el cuello en una línea que va por encima del trocánter mayor cortada por un haz de la fuente de energía (isótopo o RX) que incide sobre el cuello con una angulación de unos 53 a 55°. Se marca en el gráfico como un pequeño paralelogramo que indica la altura y la anchura de lo que se ha dado en llamar "región de interés" (RDI). El otro punto estudiado en el fémur es el trocánter mayor. Parece ser que el triángulo de WARD es la zona que mas precozmente denota la pérdida de la masa ósea. La pérdida de calcio en esta región es un signo de alarma de la osteoporosis, pudiendo aparecer cuando todavía no hay déficit de calcio en otros huesos. También en este examen regional de la pelvis se comparan los valores actuales con los del joven y del adulto de iguales características que la persona estudiada. La lectura se hace en porcentajes directamente y los gráficos traducen la densidad ósea de la zona explorada y la situación de la paciente en el eje de las coordenadas entre DMO y edad, tal y como expusimos en el apartado anterior.(ver figura nº 53).

Para el estudio del triángulo de WARD, se marca el cuadrilátero de la zona o "región de interés" que puede ser de 55° hasta perpendicular al eje neutro de la zona marcada, haciéndose sobre ella pases sucesivos y paralelos de 10 minutos de duración. A veces esta maniobra hay que repetirla porque la desviación diagonal del colimador impide una buena absorción de la zona (250). Para lograr un mejor desplazamiento en superficies irregulares, se usa un cabezal basculante que se adapte bien a estas superficies, produciéndose así una amplia movilidad con un "barrido" completo.

7.2.4.- Columna lumbar: Debido a que el peso del cuerpo se condensa mas en la columna lumbar que en la dorsal, se estudia esta zona, que por sufrir mayor presión es donde que hay mayor cantidad de fracturas vertebrales (289 y 290).

La fractura de vertebras lumbares es típica de la osteoporosis de la postmenopausia y por tanto está implicada en su desencadenamiento un deficit de estrógenos. Hoy se pueden diagnosticar muy precozmente y tratar adecuadamente (291 y 292) gracias a la densitometría (DPS) (293), (294) y (295), comprobándose que hay una relación directa entre densidad y resistencia ósea y todo ello, se relaciona tambien directamente con las fracturas.

El estudio densitométrico de esta región es similar a los anteriores en cuanto a técnica de estudio, valoración de resultados, comparación con el adulto joven y la mujer de igual edad, etc. Aquí se estudia fundamentalmente la densidad ósea de las vertebras de la 1ª a la 4ª ambas inclusives, tanto en sentido anteroposterior como lateral. Se aprecia las desviaciones de la columna y donde están situadas las máximas pérdidas de contenido mineral. Tambien se estudian los espacios intervertebrales entre la L₁-L₂, la L₁-L₃; la L₁-L₄, despues la L₂-L₃ y la L₃-L₄. Así vemos las pérdidas (si

existen) de cada una de las vertebrae lumbares y su situación y profundidad lesional dentro del cuerpo vertebral.

Esta técnica se puede repetir cada 6 a 12 meses, según la importancia de las lesiones, para hacer un seguimiento de la eficacia del tratamiento instaurado. El procedimiento es indoloro y exento de peligros. La radiación a la paciente, como vimos al principio, es mínima, mientras que el beneficio de una buena recalcificación o el saber porqué no se recalcifica una parte del sistema óseo es muy importante, porque pueden evitar las temidas fracturas óseas que tan profundamente incapacitan a las pacientes.

7.3.- FRACTURAS OSEAS: Hasta que no se extendió el uso de la densitometría, la osteoporosis se diagnosticaba después del accidente agudo que producía la fractura, que era cuando la paciente iba al médico, quien al hacerle una radiografía comprobaba la fractura espontánea. Era un diagnóstico tardío en donde muy poco o quizá nada se podía hacer por aquel enfermo.

Hoy las grandes lesiones e incapacitaciones que produce esta enfermedad y los elevadísimos costes que la misma reporta a la sociedad, es el motivo de que se busque e intente curar esta enfermedad antes de que se presente.

Como la problemática de la osteoporosis ha salido del concreto marco de la medicina para entrar en el campo de la sociología y de la economía, no es preciso insistir mucho en los datos epidemiológicos de esta enfermedad que tiende a extenderse de año en año a medida que los índices de supervivencia humana se incrementan en una sociedad mayoritariamente femenina, cuando es la mujer, con su carencia de hormonas estrógenicas, las que están más desprotegidas frente a la osteopenia.

La importancia numérica de estos enfermos nos la da una reciente estadística del Reino Unido (155) en donde se calcula que el número de personas mayores de 65 años será en el año 2031 de

13,6 millones (22% del censo activo) mientras que en 1987 esta población era de 9,6 millones (16% del censo de aquella población). Calculando que en el Reino Unido cada dos años hay un incremento de población de 4,3 millones de personas y que mayoritariamente este incremento es de ancianas, la importancia del tema queda constatada.

En EE.UU. el problema es mas importante debido a su mas amplia población. Así, en el año 1984, hubo en USA 1.220.000 fracturas por osteoporosis que produjeron unos costes de 6.000 millones de dolares (3.000 millones solamente en hospitalizaciones). En el año 1985 los gastos por este mismo concepto subieron de 6.000 a 10.000 millones de dolares (301 y 302).

En España, según datos del INE de 1985, había 7.259.564 de mujeres entre la peri y postmenopausia, que representaba un 36,6% del total de las mujeres censadas en aquel entonces (poco mas que una tercera parte). Entre nosotros, todas las mujeres tienen un riesgo del 30% de padecer una fractura osteoporosica lo que viene a representar que valoradas en conjunto todas las fracturas de este tipo, hay una incidencia de 27 a 82 fracturas por cada 100.000 habitantes. Esto representa unas 33.000 fracturas por osteoporosis en mujeres que ocupan 767.800 camas de hospital de agudos por año, para lo que hay que proveer 2.100 camas de forma permanente que suponen unos 17.000 millones en gastos directos y 25.000 millones de gastos indirectos, mientras que para el año 2020 se supone que estos gastos estarán duplicados (65.000 millones de pesetas). Como hemos visto, las mujeres tenían a los 75 años 2.800 fracturas de las extremidades, mientras que los hombres tan solo tenían en esos años y a la misma edad 1.000 fracturas. En Inglaterra, (HIPE) según se ve en la gráfica nº 22, en 1985 las fracturas de fémur entre las mujeres, llegaron a 14.000 fracturas a los 75 años, mientras que los hombres, en igual período y edad, solo tuvieron 3.000. Mas adelante, al tratar de las fracturas de cadera, veremos que la mortalidad de estas enfermas es muy elevada, así como las

consecuencias residuales y secuelas por que suelen curar con defecto.

Los costes de estas fracturas se han disparado en todo el mundo (183) pasando de 29,2 millones de dolares/año para fracturas de cuello de fémur en 1985 a 34,9 millones que se espera costaran estas fracturas en el año 2000 y 51 millones de dolares que supondrán los costes en el año 2020; o sea, que mientras la subida ha sido de 5,2 millones de dolares en 15 años, la futura factura de los 20 años siguientes, se elevara a 16,1 millones de dolares/año.

7.3.1.- Tipos de fracturas: Citando varias estadísticas americanas (183) vemos que las fracturas osteoporóticas en cuanto a su frecuencia se refiere se pueden agrupar de la siguiente forma:

- 44% Fracturas vertebrales.
- 19% Fracturas femorales.
- 14% Fracturas distales de radio.
- 23% Fracturas en otros lugares.

RIGGS y MELTON (167) publicaron en 1986 la incidencia en hombres y mujeres de los tres tipos mas frecuentes de fracturas osteoporóticas, que en resumen son:

Tipo fract.	85 AÑOS				75 AÑOS			
	Mujeres %		Hombres %		Mujeres %		Hombres %	
Vértebra	4.000	40%	-	-	2.250	54%	-	-
Cadera	2.750	28%	2.100	21%	800	19%	250	6%
Colles	900	9%	100	1%	750	18%	100	2%
TOTAL	7.650	77%	2.200	22%	3.800	91%	350	8%

Evolución de las fracturas según la edad.

Pero comparando no solo el sexo y la edad, sino la raza y dentro de la blanca-caucasica los matices de la alimentación, sol, ejercicio de las mujeres de unas naciones con otras, veremos que de unos a otros autores hay notables diferencias, como era de esperar.

En las gráficas nº 22, 44, y 45 vemos estas diferencias entre pacientes americanas (Minesota), inglesas, danesas (303) o incluso las diferencias dentro de España de las mujeres del norte y del sur de la península.

Tipos de fracturas: Aquí solo nos vamos a referir a las fracturas de tipo osteoporótico y preferentemente las postmenopáusicas, dejando aparte las lesiones activas por accidentes de circulación o de otro tipo, que a nosotros, como ginecólogos, no nos interesan.

7.3.1.1.- Fractura de Radio: La típica fractura de la osteoporosis es la del extremo distal del radio, la llamada fractura de COLLES. Es la mas frecuente en la perimenopausia (48-50 años) teniendo su máxima prevalencia en torno a los 5 años siguientes de la menopausia, llegando a tener hasta un 15% de incidencia frente a cifras de tan solo 1 al 2% en los hombres, como acabamos de ver hace un momento. Pero ademas a los 75 a 85 se elevan de nuevo a un 18 y 9% respectivamente.

Este tipo de fracturas suelen ser poco invalidantes y de todas ellas las menos costosas y de mas rápida recuperación. Muchas de estas lesiones son perimenopáusicas. Se asocian a una caída pero tienen un componente osteoporotico. Según NORDIN y colbs. (1984) la mayor incidencia se presentan a los 60 años siendo el 90% de los casos postmenopáusicas. La lesión puede ser solo del extremo distal del radio pero otras veces se asocia con lesión de la apófisis estiloides del cubito. Presentan la típica distorsión del brazo en forma de tenedor.

7.3.1.2.- Fracturas vertebrales: Se inician después de la menopausia; es la típica lesión axial del hueso esponjoso. Son las

vértebras lumbares las que soportan un mayor peso y presión, que esta en función de la antigua Ley de WOLFF (siglo XIX) (130) que decía: que las fuerzas tensiles de los huesos pueden producir cambios en la densidad, mejorando la masa mineral ósea. De esta forma las vértebras por el peso que soportan y en función de su densidad ósea pueden deformarse en cuña o aplastarse y llegar al estallido del cuerpo vertebral. Este proceso puede ser asintomático, sobre estas vértebras en cuña y que suelen corresponder a las últimas dorsales, cuando no hay dolor intenso. La vértebra D₁₂ a L₁ son ya más dolorosas y las consecuencias de su fractura o aplastamiento puede tener consecuencias más graves. Las lesiones de las vértebras lumbares son muy graves y dolorosas. Cada fractura de vértebra hace perder a la paciente 2 cm. de altura y puede llegar a lesionarse hasta 6 vértebras.

También pueden estas fracturas producirse por traumatismos y por metástasis de tumores. El diagnóstico se hace porque este tipo de lesiones no afectan a otros territorios óseos y por tanto no hay osteoporosis. Si aparecen varias lesiones decalcificantes, indudablemente se trata de una osteoporosis unida o no a otro accidente sobreañadido. La densitometría en estos casos nos resuelve el diagnóstico.

Esta osteoporosis se inicia en la postmenopausia con el déficit estrogénico, pero día a día se va completando por osteopenia por acción del envejecimiento apareciendo las fracturas y aplastamientos ya en plena edad senil, por lo que la incidencia de este tipo de lesión se incrementa pasando a ser una osteoporosis senil. De estas fracturas vertebrales participan tanto los hombres como las mujeres y la silueta que presentan es la de unas personas que han perdido altura, aparece la doble joroba o "cifosis de las viudas", se hunde el tórax en la pelvis, con lo que da un vientre prominente y discreta inclinación hacia delante del cuerpo, al desplazarse el centro de gravedad de la persona como consecuencia de la doble rectificación de la columna. El problema de estas mujeres casi nunca es quirúrgico; se trata de aliviar los dolores,

evitar nuevas decalcificaciones, mejorar la movilidad y evitando que el deterioro corporal siga una evolución indeseada. Como de los 75 a 90 años las hormonas estrogénicas no están indicadas, el problema terapéutico se centra en reactivar la osificación, frenando al mismo tiempo la resorción para compensar el cuadro clínico que ya no podrá recuperarse en su totalidad nunca, pero que hay intentar mejorar.

En el esquema de URIST (141) se comprueban todas estas anomalías corporales secundarias a la osteoporosis vertebral. Fig^a n^o 56.

La incidencia de este tipo de fracturas es del 2,7% en las mujeres de 50 años, del 20% en las de 70 a 74 años y de mas del 50% por encima de los 75 años.

Pasados los 80 años puede haber mas de un 80% de vértebras lesionadas y pueden llegar las fracturas hasta un 60% de mujeres. En los hombres el porcentaje de estas fracturas es muy pequeño, oscilando entre el 1 al 2% todo lo mas.

El resultado deformante de estas lesiones es importante porque con las molestias propias de estas deformidades están las incapacidades propias de su avanzado estado senil con unas posibilidades de recuperación muy limitadas.

7.3.1.3.- Fracturas de fémur o cadera: Este tipo de fracturas, aunque sean osteoporóticas, son en las que menos intervención tiene el Ginecólogo, siendo esencialmente traumatológicas. Desde el punto de vista femoral pueden ser subcapitales, transcervicales, basales y pertrocanterea, pero como el procedimiento quirúrgico es la osteosíntesis o la artroplástia, no llegan al ginecólogo, por que los traumatologos no suelen emplear mas que el calcio y calcitonina y en algunos casos la vitamina D₃ y en mínimas ocasiones los fluoruros, pero las hormonas esteroideas y anabolizantes no suelen emplearlas como elementos de reconstrucción ósea.

El primer síntoma de la decalcificación del fémur, es la osteopenia de este cuadrilátero que se marca en el triángulo de WARD como región de interés (RDI). Cuando hay una decalcificación importante en esa zona, ese es el momento de prevenir una futura fractura femoral, después de producida, ya está la enferma fuera del ámbito ginecológico.

Estas fracturas se inician en el post-climaterio tardío y enlazan con la osteoporosis senil. A los 65 años, WYLIE (304) ha visto que en la mujer blanca presenta fractura de cadera en un 1% de mujeres. ZWART (183) calcula que cuando la edad es avanzada, una de cada tres mujeres presenta fracturas de cuello de fémur, mientras que los hombres de igual edad solo tienen una de estas fracturas por cada seis varones. La frecuencia es tan grande que en EE.UU. hay 29,2 millones de personas de más de 65 años con este tipo de fractura, esperándose que haya 39,4 millones en el año 2000 y 51 millones de fracturas de fémur en el año 2020.

La importancia de estas lesiones viene dada no solo por tan elevada lesionabilidad, sino también por la alta morbi-mortalidad de estas lesiones y las consecuencias de las personas que aun perviviendo, quedan con las facultades físicas muy reducidas.

Del 13 al 15% de estas fracturadas mueren dentro del Hospital. El 43% de las fracturadas (50% del 85% que salió del Hospital) mueren en el transcurso de los 5 años siguientes como consecuencia de la lesión inicial. Se calcula que en España hay 33.000 fracturas de fémur al año del total de 170.000 fracturas de toda clase y localización.

Cada autor da cifras poco concordantes. En la gráfica nº 22, se ve la estadística inglesa sobre 43.230 fracturas de fémur y en mujeres eran 33.790 (78,2%) mientras que en hombre solamente había 9.440 (21,8%). Las diferencias venían a ser de algo más del doble en mujeres que en hombres hasta los 65 años, para aparecer

un gran desfase, con un punto máximo a los 75 años en que la cifra se dispara y llega a haber 14.200 (82,5%) fracturas en mujeres y 3.000 (17,4%) en hombres, o sea mas de 4,5 veces es superior la incidencia en la mujer anciana, a la del hombre.

El origen de tan alta mortalidad y siniestrabilidad de estas fracturas de fémur o cadera se debe a que se trata de personas ancianas, a veces en la proximidad de los 80 a 90 años que tienen que permanecer un largo período de tiempo en cama con el peligro, además, de embolismos, neumonías, úlceras por decúbito, etc. La hospitalización suele durar unas 4 semanas en los casos con una buena evolución.

Hay que recordar que LINDSAY y cols. (305) señalaron ya en 1976 que la masa mineral ósea se empobrecía en 3 mg./mm. al cabo de 5 años si la menopáusica no recibía suplemento estrógeno (estos autores utilizaron el mestranol); pero además, las menopáusicas que tenían DMO normales (42-43 mg./mm.), sufrían importantes pérdidas de esta masa ósea, a los 5 años de haberseles suprimido los estrógenos (306); datos que fueron contrastados por densitometría fotónica dual y por estudios de las pérdidas de los índices de NORDIN tanto Ca/Cr (molar) como el OHP_r/Cr (molar) en orina de 24 horas (238).

Por tanto si a una post-climaterica que ha estado sometida un largo período de años a tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos/progesterona) por osteoporosis postmenopáusica, se debe recordar que la interrupción hormonal no va a dejar las cosas como estaban en el momento de la suspensión hormonal, sino que van a sufrir un fuerte retroceso y que después el recuperar las cifras de la recaída, van a ser un problema de imposible solución.

7.3.2.- Quien debe tratar la osteoporosis: Como ya dijimos al comienzo de esta Tesis, no pretende la Ginecología establecer una nueva frontera con la Osteología; cada especialidad tiene sus justas indicaciones y en el terreno de la osteoporosis, que parece lugar de

encuentro con otras especialidades, también cada una tiene unas concretas posibilidades. El traumatólogo será el encargado de restablecer la arquitectura ósea reduciendo las fracturas, por medio de artroplastias, etc., el endocrinólogo continuará tratando los casos de hiperparatiroidismo, acromegalia, hipertiroidismo, patología del crecimiento, etc., pero el estudio de la peri y postmenopausia solo puede estar en manos del ginecólogo porque antes de instaurar un tratamiento hormonal sustitutorio, deberán hacer un estudio exhaustivo del estado pretumoral de la mujer, durante estos años de su vida crítica, tanto en lo que respecta a los posibles tumores del área genital o mamaria, como también a los restantes factores que reducen la conservación de la salud femenina durante ese tercio final de la vida de la mujer.

El American College of Obstetricians and Gynecologist (307) hizo unas cuentas para conocer la opinión de las mujeres de 65 años en adelante sobre sus preferencias para elegir el medico principal para todos aquellos problemas de conservación de la salud, envejecimiento, lucha contra enfermedades importantes graves, vigilancia del cáncer y demás problemas que aparecen en la mujer en este ultimo tercio de su vida; contestaron en un 80% de casos que deseaban ser tratadas por el tocoginecólogo que siempre las había asistido. Como quiera que ese cometido solo lo realizaban el 66% de los ginecólogos, es de esperar que en estos últimos años las cosas hayan evolucionado. Las funciones a realizar son:

- 1.- Despistaje precoz de todo cáncer genital y del área mamaria.
- 2.- Prevención de la arterioesclerosis y del infarto de miocardio en mujeres seniles.
- 3.- Patología del aparato sexual senil.
- 4.- Estudio de la inmunidad en la mujer mayor.
- 5.- Patología del cerebro que envejece. En este campo tendrá a veces que consultar con un neurólogo.
- 6.- Patología postmenopáusica en donde va incluido desde la atrofia del aparato genital y en especial de vulva y vagina; la

atrofia del aparato urinario, la osteoporosis, el estado psicoafectivo con ansiedad y/o depresión, la vigilancia de la nutrición y ejercicios de movilización corporal, etc.

Todo ello requiere un estudio multidisciplinario y por tanto la integración en un equipo ginecológico geriátrico.

El antiguo internista o generalista puede estar integrado en uno de estos equipos geriátricos, pero no tiene capacidad suficiente para afrontar la totalidad del estudio de la mujer en su último tercio de la vida.

En 1981 el American College of Physicians Medical Practice Commite (308) programó que los ginecólogos que hiciesen medicina primaria en el post-climaterio deberían revisar al menos una vez al año a sus pacientes aunque no tuviesen sintomatología alguna. Las necesidades mínimas según la edad de estas mujeres tienen distintas indicaciones basados en cuatro importantes estudios de salud (309, 310, 311, 312 y 313) y en donde se consideran los siguientes parámetros (308):

1.- EXAMENES CLINICOS: Peso, presión arterial. Estudio de mama, pelvis y recto. Papanicolau y eventualmente biopsia de endometrio o citología endometrial.

2.- ANALISIS: Recuento de sangre, Hytachi, analítica hepática, trigliceridos, colesterol, lípidos, calcio, fósforo, creatinina, análisis de orina, sangre en heces y análisis químicos según necesidades.

3.-PRUEBAS ESPECIALES: Colposcopia, citología, sigmoidoscopia, mamografías, electrocardiograma.

4.- INFECCIONES E INMUNIDAD: Tuberculosis, sífilis según antecedentes. Vacuna de la influenza, tétanos y difteria.

5.- APARATOS: Vista y oído.

Pero este estudio está incompleto, porque faltan las determinaciones de hormonemia, densitometría y estudios bioquímicos del metabolismo óseo porque en los años que se propusieron estos estudios, no se conocían aun estas técnicas mas modernas.

7.4.- MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL TURNOVER

OSEO: Ya dijimos al comienzo de este estudio que había que buscar métodos de diagnóstico del remodelamiento óseo mas baratos que la densitometría (DPA) y una amplia determinación de valores hormonales. Para ello, hay que ver que es lo característico de cada una de las dos fases fundamentales del hueso: la neoformación ósea o remodelamiento y la resorción, presidida cada una por los osteoblastos la primera y los osteoclastos la segunda. Así pues estudiaremos aquellas sustancias que son esenciales para recrear el hueso y cuales son las que aparecen periféricamente en la fase de resorción, dejando a un lado las técnicas valorativas cruentas que ya no tienen indicación clínica actual.

Para su estudio dividiremos los marcadores de formación o remodelamiento de los que nos indican una actividad de erosión ósea o resorción.

7.4.1.- Marcadores de remodelación: Estos son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y el péptido procolageno I que se investigan en suero y la hidroxiprolina total no dializable que se determina en orina de 24 horas. Los tres primeros son marcadores directos, porque investigan productos elaborados por los osteoblastos y el urinario es solamente indirecto, valora productos óseos puesto en libertad por el hueso.

ROBINSON (314) describió a principios de siglo, la existencia en los huesos de unos fermentos (las fosfatasas) que serian los encargados de la actividad calcificadora, desdoblando el éster hexosa-fosforico, habiéndose sabido desde el principio la

importancia de estos fermentos en la osificación. La acción de estas fosfatasa era destruir las sustancias inhibitoras y liberar los radicales de fosfato, químicamente activos en los complejos orgánicos.

Estas fosfatasa se encontraron en varios tejidos (intestino delgado, músculo, hígado, riñones, pancreas, etc.) pero sobre todo en las epífisis y zonas subperiosticas próximas a los centros de osificación. A través del P-nitrofenil-fosfato, se divide en dos isoenzimas, de una sale la fosfatasa ósea y de la otra la hepática, después podremos encontrar otras isoenzimas alcalinas que desde el punto de vista del presente trabajo, no nos interesan, como son la intestinal, la placentaria, la renal, etc. Con los años, aumenta la cantidad de fosfatasa alcalina, siendo también mayor en la mujer senil que en el hombre. CRILLY (315) comprueba que la mujer postmenopáusica tiene cifras hasta un 40% superiores cuando es postmenopáusica que cuando es perimenopáusica. En la edad senil (90 años) la fosfatasa se eleva hasta un 30% en comparación con jóvenes de 30 años ($r = 0,31$, $p 0,001$).

Las osteopatías metabólicas como las ocasionadas en el hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, metástasis óseas de tumores o vértebras aplastadas de osteoporosis, producen elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica.

Sin embargo, DELMAS (316) considera que la mayor parte de las pacientes con osteoporosis postmenopáusica tienen cifras de fosfatasa alcalina sérica normales y que, solamente en casos de grandes fracturas o lesiones por aplastamiento vertebral, pueden dar cifras altas de fosfatasa alcalina. HULTH y cols. (317) vieron con respecto a la fosfatasa alcalina sérica, que mientras que las mujeres normales tenían valores de 2 a 8 unds., cuando había lesiones radiológicas de osteoporosis, esta fosfatasa alcalina subía a $6,7 \pm 2,0$ U. y en 12 casos en que densitométricamente había osteoporosis, aunque las biopsias iliacas fueron normales, la fosfatasa dio valores entre 10 y 14 U.

Así, mientras que en unos grupos la fosfatasa alcalina en postmenopáusica se incrementó en un 27% (Z de +0,97, p 0,001), en otros grupos (318), no se puede seguir la osteoporosis climatericas por medio de la fosfatasa alcalina tomado éste como marcador de la formación ósea. Sobre todo en grandes procesos de resorción ósea como es la enfermedad de Paget, pero en la clínica de la osteoporosis postmenopáusica a los detractores anteriormente citados hay que unir las experiencias de SHIDRIN (319) que no ve una correlación significativa entre la fosfatasa alcalina del suero y la formación ósea obtenida por biopsia ósea. A iguales conclusiones llega WHITE y colbs. (320). Quizá ello se deba a que a la fosfatasa alcalina le falta especificidad y los resultados entre la fosfatasa ósea y hepática quedan imbricados. Por eso, se trata de buscar un método que aísle unos resultados de los otros.

Mientras que la fosfatasa alcalina de origen placentario o intestinales, no es tan sencillo separar las de origen óseo de las hepáticas, las óseas solamente tienen mínimas diferencias, que son: ser más sensible a la inactivación por la urea y ser más termosensible a 56°C que las otras isoenzimas. De esta forma se pueden separar y valorar cuantitativamente la fosfatasa alcalina de origen óseo, pero el procedimiento es de difícil análisis y lleva mucho tiempo de realización, lo que restringe su utilización. Se emplea para su valoración muestras de suero y no de plasma para evitar la inhibición enzimática que producen algunos anticoagulantes. También hay que evitar sueros libres de hemólisis. La fosfatasa permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente, en caso contrario hay que congelarlos.

Las cifras de fosfatasa alcalina cambian en función del método utilizado, así tenemos que la normalidad está en:

Unidades del Sistema Internacional (adulto)	70 a 300 U./L.
Técnicas de BODANSKY	2,0 a 5,3 U.
Técnica de KING-ARMSTRONG	5,0 a 13 U/100 ml.

Pero estas cifras no son estables en el suero. La fosfatasa alcalina aumenta paulatinamente desde los 30 años, sobre todo en la mujer, mientras que en el hombre: aumenta igualmente después de la menopausia y además hay una serie de incrementos debido a enfermedades tanto óseas (osteomalacia, enfermedad de Paget, etc.), enfermedades hepáticas, pancreáticas y renales, infartos de pulmón, intestinales, esplénicos, cardíacos, metástasis óseas tumorales entre otras muchas enfermedades que cursan con fosfatasas alcalinas elevadas. Por el contrario, la cifra desciende de los límites normales, en el hipotiroidismo, hipofosfatemias, carencias de zinc, B₁₂, etc. Hay también una amplia serie de medicamentos que alteran más o menos estas fosfatasas. Existen incluso quienes admiten cambios estacionales aumentando estas entre los meses de Enero y Mayo (321).

La relación entre fosfatasa alcalina, osificación y estrógenos es la siguiente: Como hechos probados tenemos que por un lado en la postmenopausia descienden los estrógenos y por otra parte se elevan las fosfatasas alcalinas. Si tratamos con estrógenos sustitutorios a las climatéricas, las fosfatasas no se elevan, incluso descienden cosa que ya sabíamos que pasaba en la pubertad. Por otro lado, los estrógenos estimulan la producción de osteoblastos y éstos son los que producen entre otras sustancias las fosfatasas, por tanto cuanto más fosfatasas habrá una menor remineralización ósea, por eso se ha visto que cuanto más alta sea la cifra de fosfatasas alcalinas mayor riesgo tendrá la menopáusica de producirse fracturas osteoporóticas; de ahí que en un principio nos sirva la elevación de estas fosfatasas como índice de osteopenia, siempre con todas las reservas que hemos citado de tantas enfermedades que hacen subir o bajar las fosfatasas sin que el aumento sea exclusivo de la isoenzima ósea. Por tanto no es fácil, ni seguro, el afirmar una osteoporosis tan solo por el dato de una elevación de la fosfatasa alcalina.

7.4.1.1.- La Osteocalcina: Ya hablamos de esta proteína ósea no colágena en el capítulo 6.2.2.3. y allí dijimos que se llama también BGP (Bone Gla Protein) y en español PGH (Proteína Gla del Hueso) compuesto por 49 aminoácidos con el componente GLA, que es el ácido gammacarboxiglutamico que le permite unirse fácilmente a los compuestos cálcicos. Es una vitamina K dependiente y lo mismo que las fosfatasas, es de origen osteoblástico.

Debido a la presencia del gla, la osteocalcina se fija tanto al calcio como a la hidroxapatita. Esta proteína es sintetizada por los osteoblastos, desempeñando un importante efecto estimulador la vitamina D₃ (1,25 (OH)₂ D₃), mientras que la PTH tiene un efecto inhibitor en esta síntesis, favoreciendo la resorción e inhibiendo la remineralización del hueso. Solo se encuentra en los tejidos remineralizados incorporándose al hueso después de sintetizada; su efecto dura solo 12 horas. Su presencia se detecta por RIA en suero en valores entre 2 y 7 ng./ml., se elimina por orina en forma de pequeñas proteínas, pero no se ha detectado BGP en orina, posiblemente por degradación interviniendo posiblemente en esta degradación los osteoclastos que los desdobra en oligopeptidos cortos, de forma similar a como le pasa al colágeno. Tiene un volumen similar al de la insulina (P.M.= 5.000), pasando un 15% liberada a la circulación y el 85% restante al hueso, fijandose en la masa mineral. En el hueso humano la osteocalcina incorporada a la masa ósea es de 0,1 mg. por gr. de hueso, lo que representa que un 30% pasa a la circulación y un 70% se incorpora al hueso. (316). PARFITT y Colbs. (207) habían dado las cifras de 15% para la osteocalcina que pasa a la circulación y el 85% para la que se fija en el hueso.

Las distintas técnicas analíticas hacen que los valores tomados como normales oscilen entre el 4,2 y 7 ng./ml. (316) o entre el 2 y 13 ng./ml. (209, 210 y 322), habiendo otros autores (323 y 324) que dan cifras obtenidas en antisueros, en individuos

normales que llegan a los 15 y hasta los 40 ng./mg. o sea que los valores oscilarían entre 0 a 15 y 0 a 40 (323 y 318).

En los casos en que hay un alto turnover (hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, etc.) la osteocalcina esta alta, mientras que en el hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, etc. con turnover óseo bajo, la PGH también esta baja. En varias osteopatías metabólicas y después de un tratamiento de un hiperparatiroidismo primario, las cifras de osteocalcina sérica no se corresponde con el estado de resorción ósea. En estos casos la osteocalcina refleja mas el estado de la formación ósea que la resorción, por tanto en estos casos, tampoco son útiles los controles de osteocalcina sérica.

A medida que avanza la senilidad las cifras de osteocalcina sérica se duplican desde los 40 años que se viene a tener unos 4,4 ng./mg. a 8,9 ng./mg. que se tendría a los 90 años. En estos años el incremento de PGH es proporcional a los datos densitometricos, de la fosfatasa alcalina y de la hidoxiprolina urinaria. Todo ello concuerda con un turnover aumentado que conduce a la perdida de la masa ósea del anciano.

En la menopausia hay aumento de la osteoclasina, que se detiene si la paciente recibe tratamiento estrogenico. En los casos de ovariectomia doble, a los 6 meses la osteocalcina empieza a elevarse durante los dos primeros años. En estos casos suele haber concordancia entre la fosfatasa alcalina y la osteocalcina.

En las fracturas vertebrales y en ciertas osteoporosis postmenopáusica la osteocalcina suele ser normal o ligeramente mas elevada, sin correlación con los criterios clínicos, por lo que DELMAS (316) propone la biopsia iliáca. En algunos casos la osteocalcina refleja fenómenos de neoformación del hueso trabécular, pero no de la resorción. Con índices de baja actividad osteoblastica la osteocalcina da cifras muy bajas.

La osteocalcina disminuye en la osteoporosis después de los tratamientos con estrógenos, con calcitonina, después de intervenido el hipertiroidismo o el hiperparatiroidismo. Se eleva después del tratamiento de fluoruro sódico (que pasan de $3,3 \pm 1,2$ a $7,2 \pm 2,2$ ng./ml. (p 0,01) sin modificarse la fosfatasa alcalina sérica. También aumenta al doble, después de un tratamiento de dos semanas con calcitriol.

7.4.1.2.- Otros marcadores: PÉPTIDO DE EXTENSIÓN CARBOXITERMINAL DEL PROCOLAGENO I, SERICO.

Antes de la formación de las fibrillas, el precolageno se desdobra en péptidos de extensión aminoterminal y los de extensión globular carboxiterminal. Este ultimo a su vez se desdobra a partir del procolageno tipo I (pcoll-1-C). Lo produce también los osteoblastos y se corresponde equimolecularmente con el colágeno. La presencia de este pcoll-1-C indica formación ósea, pero no resorción. SIMON y Colb. (324) han medido por histomorfometria viendose que en los individuos con osteopenia u osteoporosis las cifras del procolageno I eran inferiores a la encontrada en personas normales de la misma edad. Se valora periféricamente por RIA. También se puede valorar por medio de la hidroxiprolina no dializable en orina, puesto que como todo tejido colágeno se metaboliza en hidroxiprolina (OHPr). Se sabe que todos estos polipéptidos no dializables se elimina por la orina en el desdoblamiento del colágeno recién formado, pero solamente un 10% de la OHPr de la orina precede del pcoll-1-C. La fracción de hidroxiprolina de las 24 horas de orina esta formada por la hidroxiprolina dializable y no dializable, es un índice de formación ósea pero la sensibilidad de la prueba no es muy especifica.

Las otras proteínas especificas, como son la osteonectina, sialoproteina ósea y proteoglicanos (325), que algunos de ellos tienen funciones especificas en el tejido óseo, podrían ser valorados para la formación y degradación del contenido de matriz ósea, pero parece mas practico y no menos riguroso el hacerlo con las

fosfatasa ácida y alcalinas; por tanto ahora, no tienen utilidad clínica, porque no tenemos medios de diferenciar estas proteínas de las que proceden del ambiente plaquetario (326).

7.4.2.- Marcadores de la resorción ósea: Se trata de estudiar si tenemos algún marcador válido de realización no muy compleja, inerte y asequible para el estudio de grandes masas de población. Hasta ahora solo teníamos la biopsia ósea que hoy tiene escasísimas indicaciones, la densitometría que hemos quedado que era cara y los marcadores directos (fosfatasa ácida tartrato-resistente en plasma) y como métodos indirectos la Hidroxiprolina total, Hidroxilysina, Piridolina, el ácido Gamma-carboxiglutamico, los estudios de la eliminación cálcica y los índices de NORDIN respecto a los cocientes Ca/OHPr y Ca/Cr en donde todo se desarrolla en función del aclaramiento de creatinina.

7.4.2.1.- Fosfatasa ácida tartrato-resistente en plasma: Se trata de una fosfatasa similar a la alcalina pero con un pH ácido. Se da en varios tejidos del cuerpo humano, fundamentalmente en próstata (su determinación es la base del reconocimiento del semen en las violaciones), en plaquetas, bazo, eritrocitos, pero a nosotros por el momento el grupo que nos interesa, es el de esta fosfatasa en el hueso, que la sintetizan los osteoclastos en el momento de la resorción, por lo que es un marcador directo de esta función.

Las fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) se eleva en un gran número de enfermedades, el cáncer de próstata, las leucemias (células peludas), en bazo, hígado y pulmón, en gran número de osteopatías (enfermedad de Paget, metástasis óseas) en enfermedades endocrinas como el hiperparatiroidismo y hipertiroidismo, en la inmovilización prolongada de un paciente, etc. Otro problema más lo da el que la FATR lo da tanto las células osteoblasticas como los osteoclastos, aumenta con la menopausia (más de 50 años) significativamente ($p < 0,001$) en relación con la edad adulta pudiendo llegar estas elevaciones a más de un 20 a 25% de la concentración normal. El hipotiroidismo y el tratamiento

estrógeno hacen descender la cifra en plasma. Hay métodos de laboratorio para ir descartando las fosfatasa ácidas de las plaquetas, prostata, etc. pero mas complejas. La conservación de la sangre ha de hacerse a menos de 70°C para su perfecta conservación. Se ensayan los métodos con antisueros y anticuerpos monoclonales para el aislamiento de la isoenzima ósea (316). En la osteoporosis esta enzima esta aumentada (327) mientras que la relación y contenido de fosfatasa alcalinas y ácidas en la relación con la densidad mineral ósea esta en relación inversa (mas FATR cuanto menos DMO).

En resumen: puede admitirse como un remodelador óseo subiendo o bajando la FATR en función de la formación o resorción ósea. Concretamente es superior a la PGH en las osteoporosis en pacientes en diálisis puesto que el resultado no esta en relación con la función renal.

7.4.2.2.- La Hidroxiprolina: (OHP o OHPr).- Este aminoácido procede de la degradación del colágeno por hidroxilación postransaccional en el seno de la cadena péptida. Es un aminoácido del grupo amino (NH) y no amino (NH₂). Como quedo dicho paginas atrás, el colágeno se encuentra de forma mayoritaria en el hueso (del 58 al 60%), seguido del colágeno existente debajo de la piel. Dentro del hueso se transforma en fibras de colágeno del hueso. Este colágeno óseo es cinco veces mas activo que el resto de los colágenos orgánicos, por lo que aparece preferentemente en la orina en una cuantía del 70 al 80% del calcio óseo siempre que por fenómenos de resorción hay eliminación de esta OHP de origen óseo. Cuando la OHP llega a la circulación y pasa por el hígado, el 75% del contenido total es eliminado por la orina, sin ser reemplazado posteriormente para la recuperación del colágeno. El hígado transforma las dos terceras partes del colágeno en CO₂, urea y agua, quedando tan solo una cuarta parte estructurado en OHP libre, como péptidos dializables y solamente hay un 10% que constituye la fracción no dializable. La fracción libre y la dializable,

en menos intensidad, pueden ser recuperadas por resorción en el tubulo renal. Esta fracción parcialmente recuperada no es nuevamente admitida en la renovación del colágeno, por lo que al final es eliminada por vía urinaria.

La hidroxiprolina es un marcador de la función ósea porque al ser destruido el hueso es liberada la OHP no dializable, que es por tanto un marcador indirecto de la formación ósea, mientras que la fracción libre y la unida a péptidos dializables son índice de la actividad metabólica del colágeno del metabolismo del colágeno óseo.

La hidroxiprolina puede ser valorada también en sangre en cualquiera de sus tres fracciones, bien ligada a las proteínas, a los péptidos o en su forma libre, por lo que no es muy valorativa estas determinaciones, salvo en los casos de los pacientes urémicos por las razones ya apuntadas (329).

Para la valoración de la OHPr es preciso someter previamente a la paciente a una dieta de 48 horas de alimentos carentes de gelatina. El ayuno total de mas de 12 horas parece que evita las confusiones de la valoraciones elevadas por dietas inapropiadas. Pero como ademas hay un ritmo circadiano elevado de eliminación, muy alta durante la noche, se acostumbra a evitar alimentos exentos de gelatina las 24 horas antes y mantiene la dieta un día mas para mayor seguridad. Los alimentos prohibidos por contener gelatina son: las carnes, aves y caza, pescados, mariscos, caldos, potajes, alubias, garbanzos, lentejas, habas, conservas, salsas, dulces y helados, frutos secos, bebidas alcohólicas o licores. Estando permitidos los quesos, los huevos, leche, yogur, legumbres verdes, naranjas, manzanas, peras, pan blanco, agua gasificada o normal, vino hasta 100 cc., zumos de naranjas, por lo menos durante 48 horas antes de la prueba.

Las cifras normales de hidroxiprolina son:

Hidroxiprolina libre en sangre: 1,3 a 5,0 mg./ml.
en orina: 2,0 mg./ 24 horas.

Hidroxiprolina total en orina: 10 a 60 mg./ 24 horas.

A título recordatorio citamos las cifras de Prolina en adultos es: en sangre 10 a 33 mg./ L. y en orina de 93 a 786 mg./ 24 horas.

Hay que recordar que las cifras reseñadas fluctúan, puesto que cuanto mas reabsorción, al destruirse el hueso, mas colágeno se destruye, con lo que hay mas prolina libre y por tanto aumenta la hidroxiprolina urinaria. Así, en las personas ancianas que pierden hueso, la OHPr será mas alta que en las personas jóvenes, perderá mas hueso la mujer anciana que el varón y mas la ooforectomizada bilateralmente que la no castrada. Por tanto en todos estos hipogonadismo hay mayores perdidas oseas, con una cifra mas elevada de hidroxiprolina (333).

Pero el problema no es tan sencillo, DELMAS (316) dice que en ocasiones hay que recurrir a la absorciometria de fotón doble para aclarar perdidas, pero por otra parte hay varios autores y mas adelante veremos nuestros resultados, en muchas de las enfermas con osteoporosis manifiesta sin embargo la hidroxiprolina era completamente normal. A estos mismos resultados llevo MOSKOWITH y colbs. (329) y WHITE y colbs. (320) entre otros autores. Sin embargo hay un 30% de pacientes en que si se da esta correlación entre perdida ósea y elevación de hidroxiprolina (330), sobre todo en el grupo de las grandes perdedoras de hueso como lo son las hiperparatiroidismos, corticalismos (334), hipertiroidismos, etc. Sin embargo KLEIN y colbs. (331) si han visto que la hidroxiprolina aumenta en las perdidas óseas y se reduce en los tratamientos cálcicos, comprobando GALLAGHER y colbs. (332) que hay una correlación lineal ($r = 0,59$, $p < 0,001$) entre hidroxiprolina urinaria e índices de reabsorción, así existe relación entre la OHPr y la reabsorción así como con respecto a la D.M.O. y ambos parámetros con la fosfatasa alcalina.

BORDIER y cols. en 1970 vieron ya que la resorción ósea estaba mas en función de la actividad de las células que del número de las mismas (tanto osteoblastos como osteoclastos). Así describieron una relación positiva entre resorción activa y cifra de OHP urinaria, mientras que la resorción inactiva estaba en función de una actividad osteoblastica retardada, considerandose así una respuesta perezosa o tardía de los osteoblastos para rellenar las lagunas producidas por la resorción; por tanto, cuanto mas baja es la actividad de la superficie activa de formación ósea, mas elevada será la superficie de actividad de la resorción.

Así en el climaterio habrá una correlación negativa entre la D.M.O. y la OHP. Se elimina menos OHP/Cr cuanto mas masa ósea haya. En la fase rápida de la pérdida del climaterio, la concentración de la OHP/Cr es mayor y en la fase de pérdida lenta, esta cantidad será menor. Sin embargo DELMAS (316) considera que esta correlación no es muy manifiesta y por tanto, valorativamente poco clara. En este sentido, PALACIOS (177) considera que tanto los índices de Ca/OHP y Ca/Cr así como los marcadores bioquímicos son poco útiles en la clínica de la osteoporosis, así como las pruebas físicas excepto la ADP, QCT.

NORDIN describio los índices que llevan su nombre en donde se corrige las cifras eliminatorias en función de una posible insuficiencia de filtración glomerular; estos índices son:

$$\text{Ca/Cr} = \text{Valor normal: } 0,2 \text{ a } 0,3$$

$$\text{OHP/Cr} = \text{Valor normal: } 0,010$$

Pero estos índices están alterados por la situación postmenopáusica. En las mujeres que tienen concentraciones de estradiol de menos de 50 pg./ml. el cociente del Ca/Cr es de 0,6, mientras que en las mujeres con estradiol por encima de los 100 pg. este cociente se reduce a 0,15.

El índice de resorción osteoblastica patológica para la OHP estaría por encima de 0,017 mg/100 a 2,02 mg./100. Sin embargo para HANEY y colb. el índice de resorción esta en 0,4 mg./Kg./día, pero en un grupo de 34 fracturas este índice estaba en 0,34 mg./Kg./día. Por otra parte el índice de Ca/Cr que habíamos dicho que el valor medio era entre 0,15 a 0,2, en un grupo de 58 mujeres climatéricas, el 66,66% (2/3) de las fracturas por aplastamiento tenían unos índices de Ca/Cr de 0,32. De todo ello se deduce que todos estos marcadores tienen una utilidad muy reducida.

7.4.2.3.- El Glucósido de Hidrolisina urinario: La hidrolisina es un aminoácido procedente del colágeno y de ciertas proteínas proximas al colágeno. Lo mismo que este tiene una fracción ósea y otra destinada a la piel y tegumentos. A nosotros en este trabajo nos interesa la galactosil hidroxilisina que es destinada al hueso y que también es la fracción mas importante, como sucedía con el colágeno. La otra es la glucosil-galactosil-hidroxilisina. Ambas fracciones glucosiladas de la hidroxilisina en su degradación no se pueden reutilizar y son eliminadas por la orina. Son un marcador de la degradación del colágeno. Tiene poca utilidad por ahora en clínica porque para la valoración de las fracciones de sus glucósidos hace falta un analizador automático de aminoácidos, que no todos los laboratorios disponen, ni resulta practica su determinación, MORO y colbs. (334 y 316).

7.4.2.4.- Piridolina: Es otro grupo de los aminoácidos del colágeno que aparece después de la destrucción de este, en estado maduro. Las enzimas de la lisina (lisina, lisin-oxidasa y lisin-piridolina) producen la deoxipiridolina (D-Pyr), la hidroxilisilpiridolina (piridolina, Pyr). Esta ultima es especifica del hueso y del diente. Se encuentra en el tejido óseo, dentina y tejido conjuntivo. también se destruye y elimina por el riñón, sin que pueda ser reutilizada.

Se sabe que las cifras de Pyr y D-Pyr se elevan entre un 62% a un 82% en la menopausia y el tratamiento sustitutorio de

estrógenos retorna las cifras a la normalidad. La dosis de placebo tampoco descende las cifras elevadas (336). Clínicamente no interesa recurrir a estas técnicas teniendo a mano la densitometría de doble fotón.

7.4.2.5.- Acido Gamma-Carboxiglutamico (Gla): Ya hablamos de él al tratar de la proteína Gla que junto con la osteocalcina entran en la composición de esta proteína. Se determina en orina, que tiene valores elevados en osteoporosis, tanto la postmenopáusica como las secundarias. Por el momento no tienen valor clínico alguno (337).

En resumen: Estos marcadores bioquímicos pueden tener interés en el seguimiento de los plazos cortos (trimestrales) de los tratamientos, sobre todo aquellos que son de más fácil práctica y más al alcance de muchos laboratorios, no los métodos complicados y que precisen complejos elementos diagnósticos. Todo lo que sea más complicado o más costoso que una densitometría de doble fotón, hoy en día carece de interés, pero además los datos obtenidos no son comparables ni equivalentes en cuanto a su rigurosidad científica.

VIII.- MATERIAL Y METODOS DE ESTUDIO

VIII.- MATERIAL Y METODOS DE ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado con enfermas procedentes de distintos colectivos de la Seguridad Social que constituían el cupo que tenía asignado mi padre , el Prof. D. AUGUSTO PEREIRA MARTINEZ DE ABARIA, asignado como Ginecólogo de estas entidades. Se creó una Unidad de Menopausia dentro de este contingente que venía a representar unas 45.000 cartillas, en donde se pudo planificar una de las primeras consultas que abordaron en Madrid el estudio de la osteoporosis dentro de la Seguridad Social. Yo era el ayudante del Equipo en alguna de estas Cooperadoras y a las restantes consultas asistía como Ayudante honorario del equipo. De esta forma, tuve acceso directo a aquellas enfermas, con lo que mi vinculación al trabajo fue directa y plena, tanto en la parte clínica, como en la experimental.

8.1.- CASUISTICA: El número total de enfermas estudiadas ha sido 182 pacientes, las cuáles han sido sometidas a los siguientes estudios:

8.1.1.- Filiación: Hemos procurado ajustar nuestra casuística a las normas dadas por la Fundación Europea para la Osteoporosis y la División Científica de los laboratorios Sandoz, que fueron coordinados por la Organización Mundial de la Salud (338). Estos datos son:

- Nombre y apellidos de la enferma
- Datos de residencia
- Teléfono
- Fecha de reconocimiento

8.1.2.- Datos sociodemográficos: Edad, trabajo, nivel educativo, sexo, raza, ciudad de residencia.

8.1.3.- Historia ginecológica: Menarquia, tipo de ciclo, número de hijos, abortos, lactancia, menopausia, empleo de anticonceptivos orales, tratadas con terapias sustitutorias, operaciones quirúrgicas.

8.1.4.- Datos somáticos: Peso, altura, superficie corporal, índice de masa corporal (IMC) composición corporal (valoración en gr. y % del tejido óseo, graso y magro, considerando este último como el conjunto de tejidos que no es ni grasa ni hueso, como es la piel, músculos, fascias, aponeurosis y vísceras).

8.1.5.- Enfermedades anteriores: Especialmente gastrointestinales, genitourinarias, musculoesqueléticas, nutricionales, endocrinas, metabólicas, nerviosas, hematopoyéticas, neoplásicas, etc.

8.1.6.- Intervenciones quirúrgicas: Gastrectomías, resecciones intestinales, cirugía vascular (by-pass), del tiroides, amputación de extremidades, etc.

8.1.7- Fracturas anteriores: Antebrazo (Colles), mano, clavícula, húmero hasta el codo, tobillo, tibia, fémur, pelvis, y vértebras.

8.1.8.- Medicaciones: Hormonas de cualquier tipo, ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos, tricíclicos, antisicóticos, anticoagulantes, antiepilépticos, analgésicos, cortisona oral, antiácidos o de protección gástrica, antitumorales (Metotrexate, Tamoxifeno), diuréticos tiazídicos, etc.

8.1.9.- Tipo de vida: Vida activa laboral, vida activa casera, ejercicio físico, reposo en cama, largas convalecencias, ingravidez, diálisis, trastornos alimenticios y dietas carenciales, fumadoras, alcohólicas, tomadoras de xantinas en grandes dosis (te, café, coca-cola, etc.)

8.2.- EXPLORACIONES SISTEMATICAS: A todas las pacientes se les practicó además las siguientes exploraciones de forma sistemática:

8.2.1.-Citología y colposcopia: Hemos dicho que en estas revisiones de la menopausia es un momento oportuno para hacer un

estudio exhaustivo de su estado global de salud. La citología vaginal, además de aprovecharse para un estudio de células atípicas, patologías inflamatorias o mitóticas, nos da un índice hormonal a través del Índice de Maduración Celular, que refleja con bastante evidencia el grado de la atrofia vaginal, sin tener que hacer determinaciones hormonales. La citología endometrial en casos de menstruaciones atípicas, nos puede dar un amplio conocimiento del problema, sin los gastos y problemas de las biopsias endometriales, que se restringen para cuando esta citología lo aconseja.

La colposcopia es también un buen método para revisar este parámetro, al menos una vez al año, pudiéndose descubrir patologías, tanto benignas, como malignas, que habría que tratar sobre la marcha.

8.2.2.- Mamografías: Es otro de los estudios que estamos obligados a practicar a las mujeres hacia los 50 años, puesto que un buen número de pacientes con osteoporosis, van a ser tributarias del tratamiento estrogénico. La necesidad de realizar este estudio se agudiza cuando sabemos que la mujer americana sigue teniendo actualmente una incidencia de padecer cáncer de mama del 6% (339) AL 7% (340) hasta los 60 años, incidencia que se eleva hasta el 11% para las mujeres mayores de 65 años, muriéndose al final por esta causa un 50% de las pacientes. El riesgo actual de la terapia sustitutiva y el cáncer de mama es pequeño, tan sólo un riesgo relativo de 1,59 veces superior al límite de confianza (1,18 a ",10), pero puede llegar a un riesgo de hasta 2,0 veces en tratamientos muy continuados. En la actualidad, como más adelante veremos, se pueden tratar, tanto estas enfermas, como las que tienen mastopatías de alto riesgo, con progesterona, con buenos resultados osteoporóticos y sin aumentar este riesgo para la enferma. Además, estudiando previamente los receptores estrogénicos en el cáncer de mama (342 y 343) para la progesterona (344) y los andrógenos (345), las mujeres operadas de cánceres mamarios pueden tratarse de osteoporosis sin riesgo alguno.

Se practican las dos proyecciones (cráneo caudal y lateral) en las mamografías con magnificación de las imágenes en casos precisos. En la mayoría no es preciso hacer estudio de ecografía de mamas y termografías. Como las exploraciones completas son costosas es preciso hacerlas más económicas, siempre que se pueda. Las ecografías de mamas pueden ser empleadas a lo largo de tratamientos prolongados para el control de las mastopatías fibroquísticas, de riesgo,

8.2.3.- Ecografías ginecológicas: Hoy es un criterio compartido por la mayoría de los autores, al reconsiderar en su conjunto el aparato genital femenino hacia los 50 años por medio de la ecografía para poder descartar una patología importante (maligna o benigna) que por su pequeño tamaño se escapa a la exploración del tacto combinado (345 y 346).

Según RULLIN y PRESTON (347) de 150 tumoraciones anexiales en mujeres postmenopáusicas, había un 3,1% de tumores malignos que tenían menos de 5 cm. de tamaño. Pero para KILLACKEY y NEUWIRTH (348) los tumores malignos anexiales eran hasta los 50 años de un 3,7%; de un 18,9% hasta los 60 años; 38,7% de 60 a 70 años y por encima de 70 años, el 47,3% de los tumores en esos años son malignos. Esto nos obliga a pensar siempre en el cáncer anexial en la mujer mayor y buscarlo ecográficamente de forma rutinaria. Como quiera que estas mujeres ya no se hacen más revisiones periódicas que las de la menopausia, hay que aprovechar para dejar cubierta esta faceta tan importante del postclimaterio y la senescencia.

8.2.4.- Analítica: Hemos mandado practicar a nuestras enfermas los siguientes análisis:

Fórmula recuento, velocidad de sedimentación (autoanalizador Coulter)

Glucosa, urea, creatinina, colesterol total, lípidos (c-HDL, c-LDL y c- VLDL), ácido úrico, bilirrubina directa e indirecta, triglicéridos, proteínas totales, hierro sérico, calcio, fósforo,

magnesio, litio, fosfatasa alcalina, GOT y GPT, gamma-glutamil traspeptidasa (autoanalizador Hitachi).

Orina: sedimento y anormales

Orina de 24 horas: las últimas 12 horas en ayunas y nocturnas previo régimen alimenticio de 28 horas exento de gelatinas (transcrito en el capítulo anterior, al tratar de la Hidroxiprolina). Se pidieron calcio, fósforo, creatinina e hidroxiprolina en orina de 24 horas. En algunas ocasiones solicitamos aclaramiento a la creatinina y test de Nordin (Ca/Cr y Ca/OHP).

En algunos laboratorios de la S.S. no nos hicieron los lípidos cuando el colesterol era inferior a 250 mg.

El litio se empezó a pedir en aquellas enfermas que acusaban crisis depresivas post-menopáusicas, para relacionar ambos parámetros. A las que no aquejaban depresión, no se les solicitó.

El Magnesio tampoco se pidió de forma sistemática, sino de forma selectiva.

8.2.5.- Hormonemia: Se han estudiado sistemáticamente por RIA las siguientes hormonas (realizadas en el laboratorio del Prof. Pérez Vázquez):

Gonadotropinas: FSH, LH, PRL

Estrógenos: E₁, E₂, E₃ (esta última de manera ocasional)

Otros esteroides: Progesterona, Testosterona, Androstendiona y DHEA-S

Otras hormonas: PTH, Calcitonina, Somatomedina C y Cortisol

El PTH se pidió preferentemente en aquellas enfermas que tenían pérdidas de la densidad ósea superiores a un 30%.

El cortisol en algunos casos de tratamientos previos cortisónicos y también en pérdidas elevadas de la densidad ósea.

La Progesterona se pidió pocas veces, porque la tasa en mujeres mayores era sólo testimonial y en las que tomaban tratamiento sustitutorio no reflejaban la realidad.

Por tanto, a la casi totalidad de las enfermas se les solicitó 11 determinaciones hormonales. Las hormonas tiroideas también fueron solicitadas cuando había síntomas de una marcada disfunción tiroidea. Es un grupo de hormonas que está muy estudiado en el climaterio y preferimos no encarecer más el trabajo con pruebas ampliamente estudiadas por muchos autores.

8.2.6.- Densitometría: Ya hemos señalado en páginas anteriores al hablar del diagnóstico desitométrico, que hemos empleado el aparato de doble absorciometría fotónica de la marca LUNAR DPX-L, en el que la fuente de energía en vez de ser un isótopo, es un tubo de R.X. con emisiones constantes de 70 a 140 Kv., con cabezal basculante para captar todas las patologías vertebrales. Las valoraciones se hacen sobre papel impreso en seis colores distintos y todo dirigido con un software específico.

Las determinaciones densitométricas fueron efectuadas por el Prof. Dr. D. José Manuel Pérez Vázquez, que por tener contratados sus servicios con la Seguridad Social y con entidades colaboradoras de la S.S. con las que nosotros trabajábamos, era el que nos correspondía consultar. Se les practicaron dos rastreos a estas enfermas: uno vertical, de cabeza a pies con una resolución vertical de 13 mm., y otro horizontal con una resolución de 6,5 mm. con un rayo colimado de 1,678 mm. de diámetro. Los datos recogidos pasan al ordenador que los graba primero en un disco duro y luego los almacena en un disco óptico. Se autocalibra y autocorrigue por sí sólo, produciendo una irradiación de tan sólo 3 mr., con una precisión de +/- 1%. Tarda muy poco tiempo en la exploración completa (Total Body 14 minutos); la cadera y fémur en 5 minutos y la columna lumbar en 7 minutos. Si el densitómetro es la última generación, con cabeza basculante, al estudiar el hueso no distingue entre el trabecular y el cortical, pero la columna la puede medir en

posición anterior, posterior y lateral, pudiendo eliminarse concreciones cálcicas superpuestas que no se integran en la densidad de la masa mineral ósea. Los resultados vienen dados en gr./cm.^2 , en donde se incluye el posible error que es aceptable en cada determinación, y, que varía, como luego veremos en uno a 2 gr./cm.^2 de unos a otros tejidos óseos, según la consistencia de cada uno.

En cada determinación nos dan dos datos comparativos: el valor que cada determinación tendría en un adulto sano en plenitud de fortaleza ósea (de 20 a 40 años de edad), y el valor medio que tienen los pacientes (en este caso las mujeres) sanas de la misma edad, raza, sexo y peso que la persona examinada, referida en porcentaje, de forma que, los valores inferiores a 100% representan pérdidas óseas más o menos significativas de osteoporosis en la paciente estudiada y los porcentajes superiores a 100% representan una supercalcificación ósea, y por tanto, una ausencia de osteoporosis en aquella región estudiada; porque evidentemente, puede haber pérdida de la densidad ósea en unos hueso y en otros darse el fenómeno contrario.

No es misión del Ginecólogo, ni del clínico en general, el mantenimiento del control de calidad del aparato. Hay aparatos actuales que se gradúan solos, otros que tienen que ser revisados; en estos casos, es la clínica propietaria la que realiza el control mediante los fantomas, que controlan la densidad ósea efectuando lecturas con esos fantomas que tienen una densidad conocida y fija, que permiten la regularización del aparato en caso de existir discrepancias entre ambas mediciones (349).

Nosotros, como Ginecólogos, nos hemos limitado al estudio de las regiones que tienen mayor interés en la osteoporosis menopáusica. Por tanto, no hemos medido las diáfisis de los huesos largos, dividiéndolas en las cuatro regiones (proximales, distales y medias), ni la tibia, el húmero, omoplato, etc. como han hecho otros

autores (350). Nos hemos limitado al estudio de la composición corporal, a la totalidad del esqueleto o economía ósea total, que nos dan una imagen global del estado óseo de todo el organismo (cráneo, brazos, piernas, tronco, costillas, triángulo pélvico -cuello de fémur, triángulo de WARDS y trocanter mayor-, columna lumbar en posición anteroposterior y, ocasionalmente, en proyección lateral) con referencia a la DMO de las cuatro primeras vértebras lumbares y a los espacios intervertebrales que representan los distintos campos de diagnóstico y tratamiento que nos vamos a encontrar en la clínica de la postmenopausia.

Pasemos ahora a describir los distintos criterios que hemos seguido en los estudios densitométricos realizados:

8.2.6.1.-Densitometría del cuerpo entero con composición corporal: Con esta técnica no sólo podemos medir la pérdida de la DMO, sino también podemos hacer una valoración exacta del contenido de tejido adiposo del organismo, tanto en su cuantificación, como en el lugar en el que está acumulado. Esto es de especial interés en la clínica de la obesidad, de las endocrinopatías, de los centros de adelgazamiento fisioterapéutico, y, sobre todo, en el estudio de la grasa en el climaterio femenino en donde es conocida la importancia que tiene esta grasa en la transformación periférica de las hormonas esteroideas, habida cuenta que la osteoporosis post-climatérica se relaciona directamente con esta falta de estrógenos. El control de la obesidad será de excepcional importancia en otras especialidades que no podemos abordar aquí, ya que nos apartaría de nuestro tema fundamental.

Se sabía que después de los 60 años, se producían, sobre todo en la mujer, una serie de alteraciones en la composición corporal, fundamentadas en la pérdida de masa muscular y en la expansión del tejido adiposo. Se pensó que se trataba de un fenómeno de envejecimiento irreversible inducido por el descenso de somatostatina, cuya incrección empieza a decrecer a partir de los 30

años, pero se vio que también descendía el factor I de crecimiento (Somatomedina C) y que no era irreversible, ya que se podía corregir con hormonas. El tejido magro (músculo, vísceras y piel -dermis y epidermis-) aumenta en un 8,8%; desciende la grasa en un 14,4% y el contenido mineral óseo aumenta en un 1,6%, pasando durante el tratamiento a elevarse la Somatomedina C de 300U./L. hasta valores incluidos en el intervalo de 500 a 1500 U./L. que el valor de esta hormona en los hombres jóvenes.

En esta determinación se nos da el valor en gramos y en porcentaje de la grasa, del tejido magro, la suma de tejidos (adiposo y magro) y la densidad mineral ósea (DMO) expresada en gr./cm² y la evaluación del rango con mínimas oscilaciones entre unas y otras regiones estudiadas. La suma de la grasa, tejidos y rango representa el total de los kg. en peso de la persona estudiada. Así, obtenemos los siguientes pesos:

Tejido grasa	25,205 gr.
Tejido muscular	33,117 gr.
Total tejidos	58,322 gr.
DMO	1,884 gr
Valor del rango	1,307 gr.
Total del peso calculado	63,092 gr.
-----	-----
PESO REAL	64,000 gr.

Por otro lado, nos da el calcio total del esqueleto, con lo que tendremos:

Cantidad total de grasa y porcentaje en donde puede haber estereoidogénesis periférica.

Cantidad total del calcio esquelético.

Densidad mineral ósea.

que son los tres elementos que junto con la superficie corporal, o mejor aún, en IMC (índice de masa corporal), nos va a permitir, relacionando estos factores con las hormonas esteroideas, tener el

pronóstico y método terapéutico que vamos a emplear en cada osteoporosis, especialmente en las postmenopáusicas.

Para la obtención de estos datos, el densímetro nos da una serie de valores auxiliares como son: los puntos que atraviesan los dos fotones, tanto cuando atraviesan puntos de aire, como cuando lo hacen en puntos de tejidos o hueso, con el valor del rango de estos puntos, de igual manera que se hacía en las determinaciones anteriores. En un cuadro auxiliar, se expresan las áreas de localización de los cortes. De esta forma, llegamos al conocimiento de la composición de músculos, grasa y hueso de cada extremidad superior, independizada la izquierda de la derecha, y las dos juntas, lo mismo que se estudiará en las piernas, costillas, tronco, etc.

Con estos datos estadísticos, se construye la tabla de DMO de las distintas regiones estudiadas, comparando los resultados con el adulto joven y con el de igual edad y sexo, como aparece en las fig^a n° 51 y 52. En el mismo informe se citan las condiciones basales que se realizó el estudio y por medio del software específico se inscribe una gráfica de coordenadas entre DMO y edad de la paciente, en seis colores distintos, en donde cada color indica una densidad mineral ósea distinta, que como se ve en la gráfica van del 0,790 gr./cm² a 1,270 gr./cm². En la banda de color azul se registran lo que se considera valores fisiológicos, tanto más fisiológicos, cuanto más centrado esté el punto de referencia en la banda azul. En el caso que nos ocupa (ver fig^a n° 52), el punto está desplazado por debajo de la línea media, ya que hay una mínima pérdida de un 4% con un posible error de +/- 3. Como quiera que la DMO está en función de la edad, la banda azul se mantiene horizontal durante los años que corresponden a lo que se ha dado en llamar adulto joven (de 20 a 40 años). Desde los 40 a los 100 años, la curva de la normalidad entra en dos facetas: la primera de caída más rápida hasta los 60 años, y otra, más lenta, que va desde los 60 a los 100 años. A estos valores es a los que se refiere el paciente sano de igual edad, raza y sexo, que es el dato que nos sirve de

comparación para saber si hay pérdidas óseas o se refieren a descensos fisiológicos en función de la edad.

Nosotros consideramos que esta exploración es fundamental porque nos da un resumen de la composición corporal en su totalidad. Después, si hay algún valor muy bajo, podemos hacer un estudio más concreto sobre esa región determinada, ampliando el resumen que nos ofreció la composición total. Por ejemplo, en el presente caso, vemos la mayor pérdida ósea la tenemos en el fémur y pelvis, con un valor medio de -11% que después al ser ampliado pro regiones se mantuvo un valor más alto, que llegó a un -22% en cuello de fémur y a un -11% en región trocantérea.(ver figª nº 53).

8.2.6.2.- Densitometría del fémur: En el compartimento del abdomen/fémur (parte proximal) es donde se producen con alta frecuencia las fracturas del cuello femoral , y de aquí, la importancia de este estudio. La sistemática del estudio es similar a la que hemos descrito en el apartado anterior. En las condiciones basales del estudio sólo varía la anchura y altura de la región del estudio, y el ángulo regional de inclinación de la fuente energética, que es de 54 grados. En el dibujo del hueso quedan marcadas las líneas en donde está situada la región de referencia. La inclinación del tubo de energía radiante evita la superposición de planos en los pases del muestreo. En la gráfica de coordenadas se hace referencia a la DMO del cuello y el valor del factor de referencia (RDI) (Triángulo de Wards). Varía la densidad mineral ósea con respecto a la de otras regiones, teniendo esta región densidades que van desde 1,17 gr./cm.², como valor superior, a 0,45 gr./cm.², como valor inferior.

Situando en este eje de coordenadas la región de interés, el (RDI), que aparece en el gráfico como un pequeño cuadrilátero que se marca entre el ángulo de incidencia del tubo de energía y la perpendicular al cuello del fémur, vemos que, en este caso, hay una notable pérdida de sustancia ósea en los tres parámetros estudiados. Previo al estudio de la densidad, obtenemos el contenido mineral

óseo (CMO) expresado en gramos y las áreas referidas en cm^2 . Así, en el caso que presentamos como ejemplo, tenemos para las tres regiones estudiadas las siguientes densidades comparadas con los valores normales de un adulto sano y una mujer sana de igual edad que la paciente estudiada:

REGION	DMO ADULTO		JOVEN IGUAL EDAD		PERDIDA OSEA	
	gr/cm ²	%	Z	%	Z	%
CUELLO	0.570	61	-3.00	78	-1.34	-22
T. WARDS	0.506	57	-2.88	83	-0.81	-17
Trocanter Mayor	0.578	80	-1.29	89	-0.67	-11

8.2.6.3.- Densitometría de la columna lumbar: Hay dos técnicas: una el estudio anteroposterior de la columna, y otra la del estudio lateral de dicha región. Como hemos dicho, el modelo empleado utiliza el cabezal basculante que le permite adaptarse a las irregularidades y desviaciones de la columna, obteniéndose reproducciones tan detalladas como la que vemos en la fig^a n° 54. Por lo demás, el esquema del valor de referencia es similar a lo anteriormente anotado para el fémur y la composición de la totalidad corporal, con la única diferencia que los valores normales de la DMO oscilan entre 0,470 gr/cm² y 1.420 gr/cm². Como dato comparativo, se toma la DMO del segmento L2-L4, comparándolo con la mujer adulta joven y con la sana de la misma edad (y raza) que la paciente sometida a estudio. Con estos datos se hace un resumen referente a las cuatro primeras vértebras lumbares, y de sus correspondientes espacios intervertebrales. Dicho esquema es el siguiente:

REGION	DMO g/cm ²	JOVEN ADULTO %	IGUAL EDAD %	PERDIDA OSEA %
L1	0,890+/-0,03	80	101	+1
L2	0,936+/-0,03	79	99	-1
L3	1,100+/-0,03	93	116	+16
L4	1,180+/-0,03	100	124	+24
L1-L2	0,915+/-0,03	81	102	+2
L1-L3	0,978+/-0,01	85	106	+6
L1-L4	1,030+/-0,01	89	111	+11
L2-L3	1,017+/-0,02	86	107	+7
L2-L4	1,072+/-0,01	91	113	+13
L3-L4	1,141+/-0,02	97	120	+20

Como podemos ver, las dos vértebras con menor DMO son en esta enferma la L2 y la L4. Pero el tomarse como valor de referencia la L2-L4 no es porque sea el valor más bajo, que en este caso si lo es, sino que se debe a que un buen número de dterminaciones no hacen referencia a L1, sino a la media del segmento L2-L4, que es el más representativo en la columna lumbar.

La proyección anteroposterior da imágenes muy nítidas y de un gran valor clínico, en función del predominio del hueso trabecular que tienen las vértebras, así como a la posibilidad de recortar la silueta de una vértebra con respecto a otra y como sus contornos laterales, destacándose con líneas blancas los perfiles del hueso y el contorno de cada vértebra como podemos ver en la fig^a n° 54.

Hemos dicho que algunos especialistas no marcan la densidad de la vértebra L1. A nosotros mismos, en algunas ocasiones, no nos las han valorado. Se debe a que ciertas vértebras sufren una mayor

compresión y, están sometidas a una mayor sobrecarga, lo que les acarrea una patología lesional, no osteoporósica (hernias discales, osteolisis y aplastamientos), que se dan con más frecuencia en la D12, L1 y L5, que pueden conducir a errores en los diagnósticos. Por eso, se centra el estudio de la columna lumbar en las vértebras L2 y L4, ambas incluidas.

Ocasionalmente, hemos solicitado también la proyección lateral. Tiene muy concretas indicaciones por lo que se utiliza menos frecuentemente que la anteroposterior. Está indicada cuando hay calcificaciones o artefactos cálcicos en otras zonas de la región pélvica superpuestas a la proyección vertebral, y puede dar origen a equivocaciones valorativas de la densidad ósea, dando densidades superiores a las realmente existentes. Además, al tener que atravesar mayor cantidad de tejidos blandos, es un inconveniente. Su utilidad es solamente complementaria a la de la proyección básica; produce aumento de gastos y el coeficiente de variabilidad es alto, lo que justifica su escasa utilización.

Las gráficas vienen referidas a una DMO de 0,25 a 0,75 -0,82 gr/cm², según los casos. La interpretación de la gráfica es similar a lo que hemos dicho en casos anteriores. Solamente en la figura nº 55 se aprecia una notable descalcificación que llega en la Mid² con una DMO de tan sólo 0,299 gr/cm², con una pérdida ósea de nada menos que de un 52%. Como vemos en la representación densitométrica, solamente se valoran las vértebras L2 y L3, tanto en la totalidad de la vértebra, como en las carillas articulares (espacios intervertebrales), como están marcados separadamente en los espacios intervertebrales. El concretar el estudio a L2 y L3 se debe a evitar el posible error de calcificación de la aorta o a lesiones artrósicas, que suelen estar más en otros niveles. Si comparamos las cifras de pérdida ósea en ambas proyecciones, veremos que la proyección lateral da unas cifras mucho más elevadas, así como una DMO más reducida. A la vista de estos resultados, se queda uno pensando cual de las densidades será la real. Indudablemente, la más

cierta es la proyección anteroposterior, que tiene un coeficiente de variabilidad más bajo.

8.2.6.4.- Grados de osteoporosis: Cuando presentemos nuestros resultados, los encuadraremos entre los límites densitométricos y de pérdida ósea en comparación con la mujer sana de igual edad, en varios grupos fraccionados para poder estudiar mejor la magnitud del desorden metabólico. Otros autores (347), encasillan sus resultados en dos grandes grupos: normalidad, considerando como tal a las vértebras que pueden soportar una presión energética de 75 kpm. y una DMO de $1,25 \text{ gr/cm}^2$, que viene a representar el valor medio de una vértebra de un joven entre 24 a 30 años, y lesión severa si la DMO no pasa de $0,750 \text{ gr/cm}^2$ y que produciría una fractura ósea en el 100% de los casos al soportar una carga energética de 75kpm. Pero hay duda de que entre una DMO normal y la lesión grave y severa hay un alto porcentaje de descalcificaciones que quedan sin calificar y que van nada menos que desde una DMO de $1,24$ a $0,751 \text{ gr/cm}^2$, abarcando a un grupo de mujeres desde los 31-40 años hasta los 70-80, que sufren osteoporosis de mediana gravedad, y que, sin tratamiento, evolucionarán hacia la gravedad (lesión severa).

8.3.- EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA: Este riesgo lo determina la posibilidad de padecer la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) o coronariopatía (C.P.), situaciones que conducen a la máxima expresión de la lesionabilidad cardiaca que es el infarto de miocardio. Esta enfermedad se presenta en el hombre, a partir de los 40 años con una frecuencia treinta veces superior que en las mujeres, pero a partir del climaterio (tanto natural como quirúrgico), esta posibilidad de la agresión vascular cardiaca se iguala en ambos sexos; y, a partir de los 65 años, la mujer sobrepasa al hombre en la incidencia de la enfermedad (352).

Como quiera que las hormonas sexuales (estrógenos, gestágenos y andrógenos) pueden alterar la concentración del colesterol y de las

lipoproteínas del plasma, se hace imprescindible el control de estos niveles, cuando se emplean o se van a emplear hormonas. Este ha sido el motivo de incluir en este trabajo un capítulo dedicado a la investigación del perfil lipoproteico de estas pacientes de osteoporosis, ya que muchas de ellas serán tributarias de tratamiento hormonal. Hoy se sabe que el mayor riesgo que corre una mujer climatérica es la posibilidad de padecer una EAC, cuyas consecuencias son mucho más graves que los consabidos riesgos de cánceres, en estas edades de la vida. GRADY y cols. (353) dan una valoración moderna (1992) dan una valoración moderna de estos riesgos que quedan reflejados en la siguiente tabla:

ENFERMEDAD	VALORES DE RIESGO		RIESGO RELATIVO	
	50 AÑOS	RIESGO DE VIDA	DE ENFERMEDAD DE VIDA	
Ca endometrio	2.6 %	0.3 %		
Id con terapia EE	8.32 %	3%		
Id. EE+ prog.		1%		
Ca de mama	10%	3%		
Id. EE+Prog.			1.25 %	1,25 %
EAC	46%	31%		
Id. EE+Prog.			0.65 %	0,65 %
Osteoporosis- Fémur	15.0%	1.5 %		
Id. EE+Prog.			0.75 %	
Acc. cerebrovascular	20.0%	8%		0,96 %

Estas cifras evidencian claramente la necesidad de este estudio paralelo. La falta de estrógenos en estas mujeres produce alteraciones que elevan el riesgo tanto real como relativo de padecer EAC, por elevación del colesterol total que, al sobrepasar los 300mg/dl. en plasma, representa un riesgo de enfermedad vascular coronaria cuatro veces superior al riesgo normal, y que además se incrementa paulatinamente con el aumento de los años, de forma que, a los 65 años, es casi el doble del que se tiene a los 40-48 años.

No podemos entrar en este estudio en consideraciones sobre el mecanismo de elevación del colesterol y de las alteraciones de las lipoproteínas, ya que nos apartaría de nuestro tema central.

8.3.1.- Perfil lipoproteico: A modo de introducción recordamos que el colesterol no es un simple dato de laboratorio. Se encuentra repartido en distintas fracciones de las lipoproteínas, siendo las más importantes en relación con la CP las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que transportan la mayor parte de los triglicéridos y que entran a formar parte del quilomacrón que transporta grasa, colesterol exógeno o dietético, mientras que la VLDL solo transporta triglicéridos y colesterol endógeno (sintetizado en el hígado). La lipoproteína de baja densidad (LDL) transporta todo el colesterol a los receptores específicos periféricos y la lipoproteína de elevada densidad (HDL) intenta reparar el daño producido por la LDL y VLDL (que llevan el colesterol a los tejidos periféricos) y ahora lo retorna al hígado por medio de lo que se ha dado en llamar "transporte inverso del colesterol" (GLOMSET,1968)(354). Este consiste en el aporte al hígado del colesterol en exceso que existe en los tejidos periféricos, con lo que, cuanto más alto sea el nivel de DHL, menor será el riesgo de padecer CP.

La densidad de estas lipoproteínas fue dada por FAHRAEUS en 1988, y es la siguiente:

VLDL (very low density lipoproteins): densidad: 0,96-1,006

LDL (low densidty lipoproteins): densidad: 1,006-1,063

HDL (high density lipoproteins): densidad: 1,063-1,21

Cada una de estas lipoproteínas transporta a un lípido determinado:

QUILOMICRONES: triglicéridos

LDL:colesterol

LDL, VLDL: colesterol y triglicéridos

VLDL: triglicéridos

VLDL, QUILOMICRONES: triglicéridos y colesterol

Los triglicéridos se almacenan en el tejido graso periférico y se desintegran para dar ácidos grasos libres que van a producir la energía en músculo y corazón. Los quilomicrones y VLDL se hidrolizan en el hígado con la lipoproteína-lipasa (LPL). Pero no todos los triglicéridos retornan al hígado, sino que quedan depositados en los vasos arteriales dando ateromatosis, por lo que el aumento de los triglicéridos, transformándose en L1 y del VLDL son factores de riesgo CP.

El colesterol, como es sabido, tiene dos vías de circulación: la exógena, y la endógena. En la vía exógena, el colesterol procede de la alimentación y del sobrante de las quilomicrones: su producción es esencial para que el organismo pueda crear hormonas esteroideas, ácidos biliares y se puedan conservar las membranas celulares. El colesterol de la circulación endógena procede de la fabricación hepática a partir de la síntesis del VLDL que por acción de la lipasa hepática, pasará a LDL previa transformación transitoria en lipoproteína intermedia (IDL). La HDL se forma por la unión de los precursores hepáticos con una apoproteína diferente, además de la conjunción de otros lípidos. La HDL es la fracción "buena" del colesterol encargada de hacer descender su concentración sanguínea y rebajar la concentración periférica del LDL retenida en sus receptores específicos. Es más importante que haya una buena concentración de HDL (por encima de 40mg/dl) aunque el LDL esté elevado. La concentración alta de este HDL se obtienen por varios mecanismos: en el intestino por la acción de la apoproteína asociada a un fosfolípido; por la secreción directa del HDL en forma naciente o a través de la transformación de los remanentes de triglicéridos y quilomicrones. El mecanismo de retirar el colesterol remanente en los receptores periféricos de LDL, se hace por intermedio de la lecitina-colesterol-acetiltransferasa que es el que permite el "barrido" o retorno de parte del colesterol al hígado ("transporte inverso del colesterol), según GRADY y colbs. (353).

Así pues, el mal pronóstico para las enfermedades vasculares del miocardio o cerebro son una cifra alta de triglicéridos, sobre todo con cifras bajas de HDL, las cifras elevadas de LDL y VLDL, y el HDL en cifras inferiores a 40 mg/dl. Por el contrario, son de buen pronóstico, las cifras bajas de LDL y las altas de HDL, ya que alejan al paciente del riesgo de CP.

Hay otros índices capaces de valorar este riesgo como son el cociente de LDL/HDL, que mientras que en el hombre desciende a partir de los 50 años, en la mujer menopáusica se eleva hasta caso tres veces (de 2,0 a 2,7 aprox.), según GREEMBLATT (357), quien además demostró el efecto favorable de la administración de estrógenos sobre la tasa de HDL-C con la que descendía el riesgo vascular propio de este período de vida.

Nosotros hemos dado como cifras normales del colesterol y lipoproteínas en mujeres climatéricas, las siguientes:

	hasta 30 años	30-40 años	más de 50	valores medios
colesterol total	200	220	240	220-250
HDL-C	50	55	70-80	>40
LDL-C	100	130	180	<180
VLDL				
triglicéridos	90	120	140	<35

Pero el riesgo de padecer CP no está solo en que el colesterol sea inferior a 240 mg/dl., los triglicéridos por debajo de 150 mg/dl., y la DHL-C por encima de los 40mg/dl.

El National Heart Lung and Blood tomó el acuerdo de no tratar de forma agresiva a los pacientes que tuviesen menor cantidad de 300 mg/dl. de colesterol total en sangre .

Sin embargo, se ha podido demostrar que todos los infartos agudos se dieron en hombres con cifras entre los 200 a 250 mg/dl. de colesterol total, mientras que la reducción de estos ataques llegó a menos de la mitad de estos casos cuando el HDL pasó de 40 a 65 mg/dl. y casi desapareció con cifras superiores a los 75-80 mg/dl., por lo que es evidente que este HDL-C es mejor marcador de riesgo que el colesterol. Esto lo vemos más claro cuando comparamos el DHL con el LDL. Si la cifra de DHL es inferior a 40 mg/dl. el riesgo no depende del LDL, que da lo mismo que esté más o menos elevado. El riesgo se mide por el DHL, y poco importa que el LDL esté en 100 ó 200 mg/dl.

Indudablemente, el riesgo disminuye en función del tratamiento empleado, bien sea con el gemfibrozilo, el ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico o los fibratos, pero a nosotros lo que nos interesa es valorar la reducción del riesgo con estrógenos y los efectos contrarios de los andrógenos y hormonas anabolizantes, y gestágenos.

Estudiando a las mujeres premenopáusicas, MATTHEWS y cols. (358) demostraron en 1989 que antes de la aparición de la menstruación, el perfil lipídico ya estaba alterado definitivamente, con aumentos de colesterol, triglicéridos, LDL-C y de las apolipoproteínas A y B. El cociente LDL/HDL suele bajar en el climaterio y se eleva con la terapia estrogénica.

Los estrógenos actúan de dos formas distintas sobre la placa arterosclerótica. Por un lado, directamente sobre los receptores estrogénicos de los vasos, especialmente de los coronarios, produciendo la vasodilatación, que además es completada por una serie de sustancias locales que se dan en la intimidad de los vasos, como es el aumento de la producción de prostaglandinas, prostaciclina y del péptido calcitoninogénesis-related, que produce un efecto vasodilatador al resolver el espasmo arteriolar (359 y 360). Como los estrógenos hacen descender los tromboxanos, es evidente que mejorará la vasodilatación arterial (359 y 361). Por otra parte,

los estrógenos aumentan el número de receptores vasculares a la LDL, con lo que este lípido desciende de sus niveles sanguíneo anteriores (361). Además, eleva el HDL-C al no degradarse este lípido ya que la lipasa hepática estrogénicamente está disminuida (362), por tanto, los estrógenos condicionan el aumento de la DHL y VLDL, hacen descender la LDL, los triglicéridos y el colesterol total, lo que evidencia su utilidad durante el climaterio.

Los gestágenos, desde un punto de vista fisiopatológico, tienen una acción contraria al actuar sobre los lípidos, por lo que aumentan el LDL-C, sin modificar sustancialmente el DHL, por lo que sus efectos son desfavorables en esta situación. Por otra parte, la lipasa hepática puede aumentar con el uso de los gestágenos, lo que puede hacer descender el HDL-C. Ahora bien, como quiera que las dosis bajas que se emplean en ciclos artificiales de tan solo 20 mg. durante 10 días de cada ciclo no son considerables, creemos con GREEMBRELL y WEINSTEIN (357), que no suelen producir repercusiones desfavorables sobre el perfil lipídico. Otra cosa es el empleo de altas dosis de gestágenos como las utilizadas en tratamientos de carcinomas endometriales u otras ginecopatías. Los gestágenos aisladamente se pueden utilizar en el climaterio en casos de osteoporosis, de enfermas operadas de cáncer de mama o endometrio, en donde habría que utilizar la progesterona natural, retroprogesterona o medroxiprogesterona, nunca los nor-derivados, que por tener un ascendente androgénico, alteran profundamente el equilibrio de los triglicéridos, colesterol y lípidos.

Finalmente y antes de terminar esta faceta del trabajo, debemos recordar que la enfermedad arterial coronaria no solo es causada por el aumento del colesterol, lípidos y triglicéridos, si no por factores tan fundamentales como: la diabetes, que cursa con mayor frecuencia en el climaterio, el tabaquismo, la hipertensión, y los antecedentes familiares; estos factores señalados junto al climaterio, edad y sexo, son una primera línea de factores de riesgo. En un segundo plano nos encontramos con: la obesidad, la vida sedentaria, los anticonceptivos, el alcohol, el café, así como factores que alteran

la coagulación. Todavía algunos autores (CARMENA y SANCHEZ) (363) agrupan en otro apartado las endocrinopatías (hipotiroidismo), las hepatopatías (hepatitis, colestasis, etc.) enfermedades renales (insuficiencia renal, síndrome nefrótico, disgammaglobulinemias, etc.), lo que es imprescindible recordar en el momento del diagnóstico.

8.4.- ESTUDIO ESTADISTICO: Como el estudio analítico será la base del próximo capítulo, dejaremos para entonces las bases en que se ha fundamentado, evitándose así repeticiones no justificadas.

Se ha aplicado, entre otras, el coeficiente de corrección de Pearson, el test del chi-cuadrado, análisis de varianzas, estudio de anovas comparativas para determinadas variables y rectas de regresión.

IX.- RESULTADOS

IX: RESULTADOS Y CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

9.1.- INTRODUCCION: En la presentación de los resultados, seguiremos el mismo orden expositivo que hemos venido haciendo a lo largo de este trabajo, y que al ser multifactorial, precisará de explicaciones complementarias al final de cada apartado, sin prejuicio del comentario general que se realizará en el capítulo siguiente.

El diagnóstico de la osteoporosis y la importancia de su intensidad lesional no es un problema sencillo , ya que el déficit de la densidad mineral ósea no se reparte uniformemente por todos los huesos de un individuo, ni tan siquiera guarda una relación de similitud entre varias áreas de un mismo hueso. Por eso, nosotros, en este estudio, no hemos seguido las normas que algunos autores MAZESS (351) y WAHNER y PEREZ JARAIZ (208) entre otros recomiendan para diagnosticar la osteoporosis, la osteopenia y el contenido mineral óseo normal, y que serían el partir del la CMOT y de la Z. Score Media (porcentajes, puntualizaciones Z y percentiles por debajo de la normalidad). Así la osteoporosis tendría una Z. Score inferior a -2; la osteopenia inferior a -1 y la paciente normal tendría una Z. Score superior a -1.

Sin embargo, muchos otros autores parten de la DMO en cada hueso, que como lógico, varía de unas áreas a otras, y esta densidad la comparan con la que tendría una persona sana de las mismos años, peso sexo y raza, expresando los resultados en porcentajes y valorándose cada dato densitométrico individual o regionalmente, para posteriormente clasificar los resultados en normales, leves, medianos, importantes y severos según el grado de pérdida de calcio. Este es el procedimiento que nosotros hemos seguido en la interpretación de los protocolos de nuestra casuística, concordando esta clasificación con la valoración del esquema de referencia que aportan los informes del densitómetro LUNAR.

9.1.1.- Características de la muestra:

9.1.1.1.- La distribución por edades: de las 182 pacientes estudiadas, aparece en la figura nº 59, donde se señala además el porcentaje que representa cada uno de los grupos. La media de edad para la totalidad de la muestra es de 53,5 años. Por su importancia a lo largo del presente estudio destacamos también la media de edad de las 105 pacientes del rango 50-65, que fue de 56,5 años y la media de edad de las pacientes senescentes.(con más de 65 años), que fue de 66,3 años.

En la misma figura, puede verse que hay un claro predominio de enfermas climatéricas frente a un mínimo grupo de enfermas seniles.

Para el tipo de menopausia, inicialmente y según las características etilógicas que la motivaron, las pacientes pueden dividirse simplemente en menopáusicas quirúrgicas (24,2%) y naturales (75,8%). Sin embargo, ahondando más en los motivos del cese de la función ovárica, dentro del grupo de menopáusicas naturales cabe diferenciar distintos subgrupos, aunque sea únicamente con una intención descriptiva. Todos estos datos se muestran en la figura nº 60. Aunque es bastante representativa, conviene aclarar que dentro del grupo denominado "hipoestronismos perimenopáusicos" se han agrupado 16 pacientes algo heterogéneas: 6 casos de baches amenorreicos importantes sin franca menopausia, 6 casos de hipoestrogénicas que además tenían antecedente de madre osteoporósica y 4 casos en los que el hipoestronismo estaba desencadenado por un tratamiento de análogos de Gn-Rh.

Finalmente, ha de señalarse que dentro del grupo quirúrgico se han considerado 14 pacientes que fueron tratadas con TAMOXIFEN por haber padecido cánceres hormonodependientes. De este grupo de hará más adelante un estudio y comentario especial.

Combinando el tipo de menopausia con los intervalos de edad, obtenemos la distribución mostrada en la figura nº 61 (enfermas

quirúrgicas y médicas en función de la edad) donde puede verse que, como es lógico, las menopausias quirúrgicas tienden a asociarse a grupos de menor edad, mientras que entre las mujeres más mayores, predominan las menopausias naturales. Mediante el test de la chi-cuadrado con corrección de Yates puede verse que esta asociación en muestra resulta ser altamente significativa ($p < 0,001$).

9.1.1.2.- Valoración antropométrica de la muestra: se hizo a través del peso y la talla. La media y la desviación típica del peso y la talla para cada uno de los tres grupos de edades considerados se muestra en las figuras nº 62 y 63. Como se observa en la figura nº 62 (referida al peso), el análisis de la variada muestra diferencias significativas ($p < 0,05$) de peso en función de la edad; de forma que, a mayor edad, mayor peso. Aunque como se ve en la figura nº 63 las tallas medias tiendan a ser inferiores en edades mayores, no se pudieron demostrar niveles de significación al aplicar el análisis de la varianza.

Es evidente que a través de los pesos corporales se pueden cometer errores valorativos de la obesidad, ya que solamente se enjuicia el peso, pero no la altura con la repercusión que sobre la misma tiene el músculo y el tejido óseo. Puede obtenerse una valoración antropométrica más correcta asociando la talla y el peso mediante el índice de masa corporal (IMC).

9.1.1.3.- Índice de masa corporal: Con arreglo a este IMC se pueden dividir las mujeres en función del grado de obesidad en los siguientes grupos:

<25	Mujer normal, no obesa	Grado 0
25-25,9	Obesidad leve	Grado 1
30-30,9	Obesidad convencional	Grado 2
> 40	Obesidad mórbida o severa	Grado 3

De acuerdo con estas normas, la distribución de obesidad en nuestra muestra de 182 pacientes se expone en la figura nº 64, donde

además se expresa, a modo orientativo, la media del IMC encontrada en cada uno de estos 4 grupos.

De alguna manera, como se ha visto ya en la figura nº 62, la asociación entre obesidad y edad quedó demostrada al valorar simplemente el peso. En dicho análisis estadístico se realizó una Anova, actuando de variable cuantitativa el peso. La asociación entre edad y obesidad se demuestra más fehacientemente si involucramos al IMC. Ello se puede hacer de dos formas:

1.- A través del IMC y sus grados considerados (vide supra), se ha realizado un nuevo Anova en el que la variable cuantitativa ha sido la edad (ver figura nº 65), encontrándose un nivel de significación ($p < 0,01$) ligeramente superior al de la figura nº 62.

2.- Puesto que tanto el IMC como la edad pueden ser tratados como variables cuantitativas, es posible calcular el coeficiente de correlación de Pearson entre ambas variables. La correlación entre edad e IMC es estadísticamente significativa ($r = 0,391$; $p < 0,01$). En la figura nº 66 se muestra la tendencia de esta correlación representándose también la teórica recta de regresión obtenida, aunque obviamente dicho modelo de regresión lineal no tiene aplicación clínica.

9.1.2- Estudio de los diferentes componentes tisulares: El número de mujeres estudiadas en su composición corporal se concretó en 122 caso, porque entre las primeras enfermas no se pedía sistemáticamente todas las pruebas dado el alto costo que representaba un estudio en su totalidad (densitometría completa más la determinación de 11 hormonas por R.I.A.).

9.1.2.1- Estudio valorativo de la grasa corporal: según los datos aportados por la densitometría, la grasa corporal se podría estudiar desde el punto de vista estadístico de dos maneras: bien a través del valor absoluto de la grasa expresada en gramos, o bien a través del porcentaje de grasa. En la figura nº 67 se muestra la distribución de

nuestros 122 casos en función de sendas valoraciones. La representación gráfica de estos datos se ilustra en la número 68.

La totalidad del resto del estudio se ha realizado a través del porcentaje de grasa. De los dos procedimientos, este es el más fácil de entender conceptualmente. Por otra parte, tampoco se puede considerar que el valor absoluto de la grasa expresado en gr., pueda ser un método más científico que el de los porcentajes, debido a que no se puede encasillar a la paciente en uno u otro grupo, ya que, de proceder así, omitiríamos la decisiva influencia de otras variables relacionadas: peso, altura, músculo, contenido mineral óseo y resto de tejidos (cutáneos, fasciales, etc.).

Mediante el test de la chi-cuadrado se ha podido demostrar una asociación significativa ($p < 0,001$) entre el porcentaje de grasa corporal y los grados de obesidad clasificados en función del índice de masa corporal en las 122 mujeres consideradas en este apartado. Por exigencias del análisis estadístico fue preciso condensar en un mismo grupo todas las pacientes con porcentajes de grasa inferior al 30% (total 5) (ver figura nº 69).

A través del análisis de la varianza se puede demostrar también que existe una relación significativa ($p < 0,05$) entre el porcentaje de grasa corporal y el peso de las pacientes (ver figura nº 70). Dada la magnitud de las medidas de dispersión, para obtener significación estadística en este apartado, fue preciso agrupar los grupos extremos de pacientes formando un extremo inferior que agrupa a todas las pacientes con porcentajes de grasa inferiores al 30% (como ya hicimos anteriormente), y uno superior que reúne a las pacientes con porcentajes de grasa superiores al 50%.

9.1.2.2.- Estudio valorativo del componente muscular: de los tres componentes considerados (grasa, hueso y músculo), éste es el menos trascendente, al menos desde nuestra óptica de estudio. Debe recordarse, que el músculo tiene menores oscilaciones como elemento de la composición corporal, y que además su proporción

varía escasamente con la edad. Desde el punto de vista endocrinológico, ha de tenerse presente que la influencia de los estrógenos sobre el posible incremento del componente muscular es mínima en comparación con la influencia que ejercen la Somatomedina C o los esteroides, que incrementan tanto el músculo con el tejido óseo.

En la figura nº 71 podemos observar la distribución de nuestra muestra en función de la cantidad de músculo, cuya representación gráfica la encontramos en la figura nº 72.

Mediante el test de la chi-cuadrado se ha podido demostrar una asociación significativa ($p < 0,001$) entre la cantidad de músculo y los grados de obesidad clasificados en función del índice de masa corporal (ver figura nº 73).

Con el análisis de la varianza se ha demostrado la relación significativa existente ($p < 0,05$) entre la cantidad de músculo y el peso de las pacientes (ver figura nº 74).

Aunque las medias de edad son progresivamente ascendentes y proporcionales a la cantidad de músculo (ver figura nº 75), no se ha encontrado relación significativa entre ambos parámetros.

9.1.2.3- Estudio valorativo del componente óseo: El estudio de la composición corporal por densitometría proporciona dos datos valorativos interesantes para evaluar el tejido óseo: el contenido mineral óseo (CMO) y la cantidad de calcio total en el esqueleto. Ambos parámetros, como es natural, guardan una relación evidente el uno con el otro. Como es lógico, la correlación en nuestra muestra resultó ser altamente significativa ($p < 0,001$) y se representa en la figura nº 76.

En la figura nº 77 se han dividido las pacientes de acuerdo con su CMO. Se muestra el CMO medio para cada grupo, así como el calcio total medio. En las dos últimas columnas se refleja la media

de edad en cada grupo, así como el peso medio. Ya en esta tabla puede verse claramente como tanto el CMO como el Ca total guardan mayor relación con el peso que con la edad de nuestras pacientes, de forma que, a medida que aumenta el peso, aumentan los totales de Ca y CMO. Por el contrario, la relación no es tan clara con la edad, si bien hay que admitir que las mujeres de menor CMO (inferior a 2100), fueron las de edad media más avanzada (57,4 años).

Para evaluar estadísticamente la correlación entre el peso y la edad frente al componente tisular óseo, se hizo un análisis estadístico de los coeficientes de correlación de Pearson para cada caso. Como se expresa en la figura nº 78, en nuestra muestra resultaron significativas las correlaciones entre peso y CMO ($p < 0,01$) y entre peso y Ca total ($p < 0,01$). Sin embargo, estas correlaciones frente a la edad, no fueron significativas. El resultado global que se desprende es que en nuestra muestra la cuantía del componente óseo está más influida por el peso que por la edad de las pacientes. Esto es lógico si tenemos en cuenta que se reunieron mujeres muy heterogéneas en cuanto al origen de su hipoestronismo y en las que además no existía un predominio claro de pacientes seniles.

Las correlaciones que se mostraron significativas se ilustran en las figuras nº 79 y 80.

Finalmente y como colofón de este apartado, en la figura nº 81, se resume la importancia de los tres componentes considerados en función de la edad.

9.1.3.- Estudio comparativo entre obesas y delgadas: para realizar esta parte del estudio, se han comparado las 18 mujeres más obesas del total de la población estudiada, y las 20 más delgadas (sus características se muestran en las figuras nº 82 y 83 respectivamente).

Puesto que se trata de muestras inferiores a 30 elementos, la comparación estadística se ha realizado aplicando el procedimiento de la desviación típica ponderada y estableciendo los niveles de significación a través de la t de Student.

Siguiendo el método expuesto, se han encontrado diferencias casi significativas ($p < 0,1$) en cuanto a la edad entre las pacientes más obesas y las delgadas. Aunque las obesas tuvieron una media de edad superior ($55,1 \pm 8,1$ años) a la de las delgadas ($50 \pm 7,7$ años), la diferencia, como ya hemos dicho, no alcanza niveles de significación suficientes (ver figura nº 84).

Al manejar los distintos componentes corporales las diferencias más significativas (ver figura nº 85) se encontraron al comparar el componente graso ($p < 0,001$). Las mujeres obesas resultaron además tener una cantidad significativamente mayor ($p < 0,01$) de hueso. En efecto, como se puede ver en la figura nº 86, las obesas tuvieron un valor medio de hueso situado en el intervalo $2485,8 \pm 386,5$ gr., mientras que en las delgadas su valor medio de hueso estaba entre $2154,4 \pm 248,6$ gr. Finalmente, en la figura nº 87 se muestra como no se obtuvieron diferencias significativas en lo referente al componente muscular, lo que viene a corroborar lo ya expuesto con anterioridad, respecto a su escasa importancia en lo referente a los aspectos que nos atañen en el presente trabajo.

9.2.- HORMONEMIA: Pasamos ahora al estudio de los resultados de las determinaciones hormonales obtenidas por RIA en una cuantía de 11 a 12 determinaciones por paciente.

El haber estudiado ya la fisiopatología de estas hormonas en el climaterio en los capítulos 6 y 8 nos permite exponer escuetamente los resultados del material estudiado. Así tenemos:

9.2.1.- FSH y LH: como sabemos, el incremento de estas hormonas en la post-menopausia es un fenómeno propio de esta época de la vida. No es por tanto, un hecho patológico. Cuanto más elevadas

están estas gonadotropinas, el frenaje hipofisario es mayor y de una forma indirecta podremos valorar la profundidad de la carencia estrogénica en función de estas elevaciones gonadotropas.(ver figuras nº 88 y 89))

Se admiten, como cifras propias de la post-menopausia:

FSH	20-120 mUI/ml.
LH	20-100 mUI/ml.

Por lo tanto, estas cifras vienen a estar elevadas unas cinco o seis veces por encima de los valores normales de la fase reproductiva de la mujer.

Estas cifras se elevan significativamente para la FSH de 44,78 mUI/ml., en las mujeres jóvenes (castradas o con hipoestronismo importante) de menos de 40 años. La diferencia entre los 40-50 años es discretamente superior, pero, a partir de los 50 años en adelante, la elevación de estos valores es altamente significativa. Esto es natural puesto que en los primeros grupos había alguna paciente perimenopáusicas, un en estos últimos no.

La elevación del LH es discretamente más significativa, pero con resultados inconfundibles.

Si en vez de relacionar estos incrementos hormonales con la edad lo hacemos en función de seis grados distintos de pérdida de la masa ósea, tenemos:

- Grupo 0: integrado por pacientes que no representan ningún grado de osteoporosis. Se les otorga el valor 0 puesto que carecen de pérdida ósea.

- Grupo 0,5: son aquellas personas que sufren pérdidas óseas tan insignificantes, que se las puede considerar como normales. Se incluyen en este grupo, las mujeres que tienen pérdidas inferiores a

un 4% en algún parámetro de los estudiados, sin que éstos puedan pasar de 3. Para muchos autores, estas pacientes son igualmente normales y las incluyen en el grupo anterior. Sin embargo, puesto que entre ambos grupos puede haber algunas diferencias de hasta un 12% como máximo, nosotros preferimos valorarlas en grupos diferentes. A estas mujeres les damos un valor estadístico de 0,5.

- Grupo 1: constituyen este grupo, las mujeres que tienen pérdidas óseas que se sitúan entre un 4% a un 10% en alguno o todos de los parámetros estudiados. Son "osteoporosis leves", y a efectos estadísticos, les otorgamos un valor 1.

- Grupo 2: se trata de pacientes con un grado superior de osteoporosis valorado entre un 11% a un 20% de pérdida de la masa ósea, tanto en uno como en varios de los parámetros. Se trata de una "osteoporosis moderada" que se le ha otorgado un valor de 2.

- Grupo 3: integrado por pacientes con un grado de osteoporosis más intenso, en el que las pérdidas óseas se sitúan en la banda del 21-30% de la DMO. Estos valores pueden ser en uno o varios parámetros. Siempre marca el diagnóstico del grupo, el valor de más intensidad, aún cuando vaya asociado a otras pérdidas de menor cuantía en otras zonas o regiones estudiadas. A los efectos estadísticos, le otorgamos un valor de 3. Este grupo es importante, porque es la antepuerta a la osteoporosis grave, y por lo tanto, no debe bajo ningún concepto, pasar al grupo siguiente.

- Grupo 4: se trata del grupo más grave, ya que padecen la "osteoporosis severa", en donde pueden empezar las fracturas óseas. Se valora por pérdidas superiores al 30% en cualquier magnitud. El pronóstico será tanto más severo, cuantas más pérdidas regionales de esta magnitud padezca la paciente. Para la valoración estadística le otorgamos el valor 4.

En el densitómetro LUNAR, por nosotros utilizado, las pérdidas óseas se dan en porcentajes y reflejando los resultados sobre un

esquema de "referencia" en donde se sitúa con color azul claro las densitometrías que pueden ser consideradas como normales, en una zona verde clara las pérdidas leves, con color amarillo las moderadas, en una banda naranja las pérdidas importantes, y con color rojo, se marcan las pérdidas graves o severas, como podemos observar en las figuras nº 52 a 55.

Hemos creado un índice para dar una fórmula matemática a esta osteoporosis, y de esta forma, otorgando las puntuaciones antes descritas, creamos una cifra compuesta por cada una de las pérdidas óseas ponderadas por su intensidad; posteriormente, esta cantidad la dividimos por el número total de pérdidas óseas y obtenemos una cifra que: si es menor que la unidad, refleja una osteoporosis leve; si se sitúa entre 1-1,5 revela una intensidad de mediana importancia; y, si está cercana a 2, indica que la paciente tiene pérdidas importantes.

Un caso práctico aclarará el concepto. Una enferma tiene:

dos parámetros leves:	$2*1=$	2
dos parámetros moderados:	$2*2=$	4
un parámetro intenso:	$1*3=$	3
dos parámetros mínimos:	$2*0,5=$	<u>1</u>
	TOTAL	10

Valoración global: $10/7= 1,42$ Osteoporosis de mediana intensidad.

A estos grado de pérdida ósea nos vamos a referir de aquí en adelante al estudiar todas las hormonas. Por eso, nos hemos visto obligados a hacer esta salvedad.

9.2.2.- Estrógenos: El que sea un hecho incontrovertible el que los estrógenos están implicados íntimamente en la densidad ósea de la mujer post-climatérica, no es motivo para no estudiar este parámetro.

Lo hemos analizado en función del peso corporal y del IMC, probando que la relación es altamente significativa entre el peso, la grasa, y el IMC, como ya hemos visto. Sin embargo, no parece que haya una relación clara entre los valores medios de estrona (E_1) y Estradiol (E_2), que están notablemente igualados frente a todos los grupos de sobrepeso.

Sin embargo, si estudiamos los estrógenos en función de la edad de la paciente, en vez de atendiendo al peso o la grasa, si hay una evidente relación significativa entre mujeres de menos de 40 años con cifras de E_1 que descienden desde 53,14 pg/ml a 20,15 pg/ml en el rango de mujeres de más de 65 años (ver figura nº 90 y 91). El tejido óseo tiene una correlación positiva con los estrógenos en los grupos de mujeres de menor edad, normalizándose esta diferencia a medida que avanzan los años. El tejido óseo está en función del IMC. Cuanto mayor volumen corporal, más grasa y tejido óseo.

Mientras que en la E_1 hay una mayor variedad hormonal de unos grupos a otros, con respecto a la E_2 , las concentraciones en sangre se han mantenido con un criterio rígido sin ninguna oscilación. Por tanto, el resultado no es significativo.

Las dosis que se admiten como fisiológicas en el climaterio son:

$$E_1 = 25-40 \text{ pg/ml} \quad E_2 = 10-40 \text{ pg/ml}$$

Como quiera que a nosotros nos han suministrado las dosis en de E_2 en nanomoles y no en pg. adjuntamos la tabla nº 91 bis, en donde ofrecemos el cálculo de transformación de unas unidades a otras, y la tabla con las valoraciones más usuales, para así evitar el repetido cálculo matemático.

9.2.3.- Androstendiona (A₂): como ya vimos en el capítulo correspondiente, el E₂ climatérico procede del A₂, que se origina por la transformación periférica en el tejido graso. HUMSEELL habló de que cuanto más años y peso corporal, la transformación esteroidea era más evidente, extremo que CHANG y JUDD no pudieron demostrar en sus estudios.

En la figuras n° 90 y 91, podemos ver que en el grupo de menopáusicas de mayor peso, y en los años más próximos a las post-menopausia, las cifras de A₂ son mas altas, mientras que se ven más elevadas entre las mujeres más jóvenes que entre las de mayor edad; bástenos recordar, que antes de la menopausia la A₂ en sangre oscila entre 0,4 y 4,5 ng/ml, mientras que en la menopausia avanzada las cifras se sitúan entre 0,4 y 3,1 ng/ml.

9.2.4.- DHEA-S: para nosotros, esta hormona es particularmente interesante en la valoración de la osteoporosis. Sabíamos des ABRAHAM y colbs., 1975, que tanto la DHEA como su sulfato, descendían a lo largo del período postmenstrual, llegando a dosis realmente mínimas a partir de los 70 años. Posiblemente, el mecanismo de producción esté centrado en que el E₂ neoformado, active el tono secretor del ACTH que es el encargado de la producción de DHEA-S.

De cualquier forma, hemos visto que con cifras superiores a 500-600 ug/ml no suele presentarse la pérdida ósea. Así vemos en la gráfica n° 91 que en los dos grupos de mujeres jóvenes con edades por debajo de los 50 años, las cifras de DHEA-S son superiores a 745,12ug/ml, mientras que en las mujeres ancianas que sobrepasan los 65 años la cifra de esta hormona era de tan solo 406,42 ug/ml, lo que parece confirmar la teoría de ABRAHAM y colbs (366).

En la misma figura se ve que hay una relación significativa entre los valores de A₂ y DHEA-S, fenómeno no extraño, puesto que la

A₂ es un precursor del E₂ que sería el encargado de elevar el tono secretor suprarrenal.

Por otra parte, hay una evidente relación significativa entre peso, tejido óseo y DHEA-s, como se puede ver en la figura n° 90. Así tenemos que entre una mujer obesa (99,5 kg.) y una normal (54 kg.), el contenido hormonal (DHEA-S) es prácticamente el doble.

9.2.5.- Prolactina: se admite que en la menopausia el valor normal de PRL es de 15 ng/ml y no de 20 ng/ml, como en las mujeres de edad reproductiva. Nosotros hemos estudiado una muestra de 172 pacientes en donde un 9,88% tuvieron cifras comprendidas entre 20 y 99,5 ng/ml. En ningún caso, hubo microadenomas hipofisarios que fueron estudiados exhaustivamente. Tampoco ningún caso, tuvo como origen patología mamaria, que como ya dijimos, se estudió sistemáticamente en todas nuestras pacientes. Prácticamente en todos los casos, el motivo estaba en que las pacientes recibían tratamientos tranquilizantes en base al diazepam y similares, que se normalizaron al suprimir la medicación indicada.

En nuestros casos de hiperprolactinemia, cursaban con dosis normales de estrógenos, todas ellas con cifras por debajo de la normalidad en el climaterio, que como ya hemos dicho, representan más de 15 ng/ml. Solamente se salva de esta norma general, el grupo de pacientes de más de 65 años, en el que la cifra media de PRL es de 17,22 ng/ml, y, por tanto, es una cifra 150 veces superior a las pacientes que no rebasaron los 40 años. Según el criterio de BARLOX y cols. (367), pequeñas dosis de estrógenos en mujeres castradas no modifican el valor de la PRL circulante. Sin embargo, en la figura n° 92, podemos ver que cuanto menor pérdida ósea presenta la paciente, las cifras de prolactina están más elevadas, lo que indica una cierta correlación entre estrógenos (creadores de hueso) y prolactina.

9.2.6.- Cortisol: como es sabido, el cortisol en dosis superiores a la normalidad (en el climaterio ésta se sitúa entre 4 y 24 ug/dl),

conduce a la osteoporosis. En la muestra estudiada por nosotros de 107 pacientes, pues no se hizo sistemáticamente a todas sino de forma selectiva, no hubo ningún caso de dosificación por RIA superior al límite fisiológico. Dentro de la media de los valores encontrados, no hubo diferencias significativas en el grado de intensidad de la pérdida ósea, y una ligera significación, aunque dentro de los valores fisiológicos, entre las mujeres jóvenes (ver figura nº 94) (< de 40 años, con un valor de 14,92 ug/dl) y las ancianas (>65 años, con un valor de 18,14 ug/dl).(ver figura nº 95)

2.2.7.- Testosterona: la testosterona, tanto endógena como exógena, tiene sobre el hueso un efecto de osificación, de aumento de la densidad ósea (STEVENSON y colbs., 368), como ya en 1976 habían postulado BARLOW y colbs. (367), confirmando los trabajos iniciales de ALBRIGHT y REIFENSTEIN (1948), cuando señalaron la hipogonadismo testicular como causa de la osteoporosis masculina. FORESTA y colbs. (369), ya habían demostrado la relación lineal entre testosterona y calcitonina circulante.

Entre nuestros 155 casos de determinaciones de testosterona no se aprecian concentraciones patológicas fuera de la normalidad fisiológica en el climaterio. Tampoco hay diferencias significativas entre los distintos rangos en función de pérdidas más o menos intensas de la densidad ósea y solamente se aprecia una diferencia significativa en cuanto se refiere a los grupos por edades (ver figura nº 96 y 97). La concentración es mayor en las mujeres jóvenes (55,25 ng/ml) de menos de 40 años, cifra que va decreciendo paulatinamente a medida que entramos en los grupos de mayor edad, siendo tan sólo de 38,28 ng/ml en las mujeres de más de 65 años, como consecuencia que la secreción de testosterona ovárica no se produce dentro del ovario senil.

Por otra parte, también es significativo que entre las enfermas estudiadas, haya un grupo de 22 de ellas que antes de este estudio recibieron dosis continuadas, en algunos casos de hasta 5 años, de tratamiento combinado de estrógenos testosterona, como era la

norma terapéutica del tratamiento de los trastornos climatéricos antes del empleo actual de estrógenos/gestágenos. De esas 22 mujeres, hubo un 63,63% que no representaron ningún grado de osteoporosis; un 18,18% sólo tenía menos de un 5% en dos o tres parámetros y por lo tanto, no están consideradas como osteoporóticas por muchos autores, y solamente hubo un 9,09% con lesiones leves o moderadas. Es decir, un total de 81,81% de mujeres tratadas con andrógenos/estrógenos carecían a los 5 años del tratamiento de pérdidas de tejido óseo. Por otra parte, hay que reseñar que estas hormonas manejadas hábilmente, no producen la temida androgenización, que sólo se da en mujeres hipertrícicas.

9.2.8.- Calcitonina: la calcitonina (CT) se admite con concentraciones sanguíneas, dentro del marco fisiológico del post-climaterio, de hasta 150 pg/ml. Nosotros hemos encontrado en todos los grupos estudiados valores muy por debajo de este tope fisiológico. Son dosis de 8 a 10 veces inferiores al tope máximo. Esto podría ponernos en guardia en relación a un posible déficit de esta hormona en estos años. Pero, estudiada esta hormona en función de las edades de las pacientes, el resultado comparativo no es significativo, ni tampoco si se estudia en base a una mayor descalcificación ósea. (ver figura nº 100)

Las cifras de CT circulante aumentan en los momentos en que la mujer está sometida a un stress (crecimiento, embarazo, etc.) y siempre son cifras menores, y con independencia de la edad, alas que tiene el hombre.

Sin embargo, como quiera que la acción de la calcitonina es a nivel celular (osteoblastos) o quizás frenando los osteoclastos, estas funciones no tienen correlación hormonal en sangre periférica, siendo una realidad clínica el que la calcitonina mejora la densidad ósea.

9.2.9.- Somatomedina C: es el factor insulíniforme de la hormona del crecimiento. Tiene un pico de máxima concentración en sangre

en las fases de crecimiento óseo, disminuyendo cuando estas necesidades dejan de ser imprescindibles. Indudablemente, hay un descenso del valor medio en fases avanzadas de la vida de la mujer, sin que se pueda apreciar una relación significativa con respecto a los grados de descalcificación.

La concentración fisiológica de esta hormona es de 0 a 10 U/ml. A nosotros nos han dado cifras extraordinariamente bajas con una media de 0,77 U/ml con un rango de 0,2 a 5,20 U/ml (ver figuras nº 101 y 102). Solamente hemos tenido tres determinaciones por encima de la unidad, una de 1,2 otra de 2,0, y la tercera de 5,2 U/ml. Esto podría indicarnos que en el post-climaterio las concentraciones de Somatomedina-C son mucho más bajas, sin embargo, en los grupos más jóvenes hay unas diferencias mínimamente significativas (0,16 U/ml.).

A la vista de estos resultados, no creemos que la determinación de esta hormona sea necesaria en el seguimiento de la osteoporosis.

9.2.10.- Hormona paratiroidea (PTH): de esta hormona solamente tenemos el estudio de 65 casos. Inicialmente no se pedía sistemáticamente a todas las enfermas estudiadas, siguiendo el principio de la economía. Posteriormente se solicitó a aquellas pacientes que tuviesen pérdidas óseas superiores a un 30% de la DMO.

No ha existido ningún caso con cifras de PTH superiores a la concentración normal (0,2 a 1 ng/ml). De cualquier forma, es difícil la interpretación aisladamente de los resultados de esta hormona que está en interdependencia positiva o negativa con otras hormonas. Así, la secreción de PTH es inhibida tanto in vitro como in vivo por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; aumenta su concentración cuando se eleva el calcio ionizado del plasma y EASTELL, HEATH III, KUMAR y RIGGS consideran que en el 10% de las mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales hay un aumento de PTH.

Nosotros vemos un descenso gradual (ver figura nº 99) en las concentraciones de PTH desde la mujer joven (< 40 años, con 39,=pg/ml) a las más ancianas (>65 años, con 31,) pg/ml). Sin embargo, en los grupos de mayor o menor grado de osteoporosis no hay diferencias significativas (ver figura nº 98). Esta hormona tiene gran importancia, ya que hay pérdidas óseas que nos pueden indicar una afección paratiroidea como origen de la descalcificación.

9.3.- EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA: nuestra experiencia en este sentido ha sido recogida en las tablas nº 103, 104 y105.

En la figura nº 103 presentamos los valores obtenidos de las pacientes que forman parte del grupo de la normalidad, en cuanto al riesgo de EAC.

El 78,58% de las pacientes de la muestra están dentro de los límites de la normalidad y tan sólo el 21,42% sobrepasan las cifras de normalidad dadas en los laboratorios que efectuaron los análisis.

Para un mejor estudio de la muestra, separamos tres grupos según las mujeres fuesen estudiadas en fase perimenopáusica, pero sin haberseles terminado definitivamente las menstruaciones; el segundo grupo corresponde a las pacientes menopáusicas o castradas quirúrgicamente, y un último grupo que reúne a las mujeres seniles con edades superiores a los 68 años. El primer grupo de perimenopáusicas fue estudiado en virtud de tener una hoja de riesgo osteoporótico importante.

Con estos datos, construimos las tablas nº 104 y 105. En la 104, se agrupan las pacientes con cifras analíticas normales con arreglo a las normas dadas para la construcción de la tabla anterior, mientras que en la figura nº 105 se estudian las determinaciones patológicas.

Además en la tabla nº 105 damos el número y frecuencia de aparición de análisis patológicos en atención a las determinaciones

realizadas. Todos estos casos constituyen pacientes con enfermedad coronaria en mayor o menor intensidad, pero todas necesitadas de tratamiento médico, para evitar que estas cifras se mantengan o sigan elevándose en fechas futuras.

Otros autores, con una muestra similar a la nuestra de mujeres post-menopáusicas, presentan una incidencia del 30% de enfermedad coronaria, frente al 21,42% que hemos citado nosotros. Esta pequeña diferencia tiene su explicación lógica, ya que en nuestro grupo hay un porcentaje mayor de mujeres castradas, años de castración sin medicación sustitutiva, senilidad, diabetes, obesidad, etc. (364).

La mayoría de las mujeres estudiadas que tenían un colesterol alto, iban acompañadas de cifras de triglicéridos normales (por debajo de los 150 mg/dl). Solamente en un 27% de los casos había un aumento paralelo de colesterol y triglicéridos, y, tan sólo en un 10% de los casos, hay un aumento de los triglicéridos sin ir acompañado de una subida en otros parámetros. Estos triglicéridos son los que contribuyen a crear la placa de ateroma en las arterias coronarias.

GREMBLATT (356) emplea los cocientes de los lípidos para hacer la valoración del riesgo cardiovascular. Así, se describe el cociente LDL/HDL que de 2,2 pasa a 2,5 después del climaterio. Nosotros le hemos dado más importancia a los valores de HDL-C que deben ser superiores a 40mg/dl para que no haya riesgo cardiovascular. En nuestro grupo de estudio solamente hemos tenido un 1,09% de pacientes con valores de DHL-C inferiores a 40 mg/dl., es decir, realmente patológico. En caso de preferir el estudio del cociente LDL(HDL, siempre es susceptible de poderse realizar, pero el valor de HDL-C creemos que es suficiente en la clínica diaria de estas enfermas.

9.4.- TAMOXIFEN: nuestra experiencia en este sentido es reducida, de tan sólo catorce casos: siete seguimientos de cánceres

de útero (adenocarcinomas de endometrio) operados, y otros siete cánceres de mama igualmente tratados quirúrgicamente más quimioterapia.

La edad de los dos grupos es similar, una media de 56,71 años, en las enfermas tratadas del útero, y las enfermas de la mama con 56,57 años.

Nosotros veíamos que este tipo de pacientes solían tener osteoporosis marcadas (no en todos los casos) y de difícil tratamiento, puesto que no se les podía suministrar estrógenos, y precisamente éstos eran su carencia fundamental, incrementada por los años de suministro de Tamoxifen que mientras dura su ingestión, se reducen los receptores estrogénicos con la consiguiente osteoporosis de etiología estrogénica.

Intentamos sustituir los estrógenos por progesterona (además del calcio, vitamina D₃, calcitonina, etc), pero los resultados no eran los que necesitaban las enfermas.

En el figura nº 106, se condensa el estudio realizado sobre estas catorce pacientes.

Como dijimos anteriormente, al hablar del índice de pérdida ósea, tenemos que en los dos grupos la pérdida está por encima del coeficiente 1,5 que consideramos de osteoporosis moderada. Es decir, que en ambos grupos las pacientes tienen pérdidas próximas a las tasas que consideramos importantes.

También se observa que en ambos grupos, las tasas de estrógenos y androstendiona se sitúan por debajo de la normalidad; el DHEA-S es inferior a 600 ug/ml, cantidad considerada como la mínima necesaria para que la transformación periférica de los esteroides produzcan el aporte necesario de sustancias estrogénicas.

Por otra parte, vemos en el grupo de las pacientes de mama que la cantidad media de gramos de tejido óseo disminuye (2,090 gr.).

Es evidente que no tenemos un número de casos suficientes como para sentar conclusiones definitivas, pero hay una realidad clínica patente aunque no se pueda demostrar estadísticamente. No hemos resistido a la tentación de dejar constancia de estas osteoporosis porque en la bibliografía consultada no hemos encontrado relación o alusión alguna entre el Tamoxifen dado durante largos períodos y la osteoporosis.

9.5.- DENSITOMETRIA: como último punto, nos queda aportar nuestros resultados de este estudio, que los vamos a dividir en tres grupos:

- 1.- Densitometría del fémur (cuello de fémur, triángulo de Wards y trocanter mayor).
- 2.- Densitometría de la columna lumbar
- 3.- Densitometría de la totalidad corporal

9.5.1.-Densitometría del fémur: cadera o fémur son dos conceptos sinónimos en densitometría. En la figura nº 107 damos una tabla de referencia de las lesiones de cuello de fémur, triángulo de Wards (T.W.) y trocanter mayor (T.M.) en la muestra estudiada de 182 pacientes. Como las lesiones están referidas a tres conceptos, tendremos que estudiar 546 puntos de posible descalcificación en 224 casos y 322 zonas en donde no había ningún tipo de osteoporosis.

En la figura nº 110 se va señalando la DMO de los tres factores del fémur expresados en pérdidas de 5% en 5%, de forma que, en cualquier momento, el gráfico nos da la DMO media así como la pérdida media de la DMO.

Si comparamos el número de zonas de osteoporosis y la intensidad de la pérdida ósea, veremos que es el T.W. la zona con mayor descalcificación, y no sólo esto, sino que también es en donde más precozmente se inicia.

Sigue en importancia lesional el cuello del fémur con 75 focos de osteoporosis, siendo, por último, el T.M. la zona menos susceptible de osteoporosis con tan sólo 60 zonas lesionales en la muestra estudiada.

La profundidad lesional queda más claramente expresada en la figura nº 108, en donde se estudió las lesiones aisladamente y de forma concurrente en cada paciente, clasificando los resultados en pérdidas leves (menos de un 10%), medianas (entre un 11-20%) importantes (entre un 21-30%) y pérdidas severas, cuando éstas se elevan por encima del 30%.

Como vemos, en nuestra muestra hay un 41,20% de pacientes (75 casos) que no presentaban ningún grado de osteoporosis en ninguno de los tres parámetros de la cadera. Había 51 casos (28,02%) de lesiones que afectaban en distintos grados lesionales a los tres parámetros, 5 casos (2,75%) que sólo presentaron descalcificación de cuello femoral y, 18 casos (9,88%) que estaban afectadas en el T.W. La lesión más frecuente, por lo tanto, es la del T.W. siguiendo en importancia las lesiones combinadas del cuello y trocanter mayor (6,59%).

Desde el punto de vista de la pérdida de la D.M.O. tenemos:

Sin ningún tipo de pérdida ósea	75 casos	41,20%
Pérdidas leves (< 10%)	48 casos	26,37%
Pérdidas moderadas (11-20%)	33 casos	18,13%
Pérdidas importantes (21-30%)	22 casos	12,09%
Pérdidas severas (> 30%)	4 casos	2,20%
TOTAL	182 casos	99,99%

Si trasladamos estos valores al esquema de referencia del densímetro LUNAR (ver figura nº 53) obtenemos la gráfica nº 109 en donde se comparan: los colores en que se expresan las pérdidas óseas, las cifras del contenido de la densidad mineral ósea, el grado de osificación, así como los valores máximos y mínimos de CDM , expresados en gr/cm^2 que corresponden a cada grupo. De esta forma podremos situar la pérdida ósea sin que venga expresada en el esquema multicolor al que hace referencia el densímetro LUNAR.

9.5.2.- Densitometría de la columna lumbar: ya hemos visto en el capítulo anterior, las causas que nos llevan a elegir la columna lumbar para el estudio vertebral de la osteoporosis, y como, a partir de la 2ª a 4ª vértebra lumbar, se centran las valoraciones de la casi totalidad de los investigadores de las pérdidas óseas de la columna lumbar.

En la figura nº 111 A, damos el número de lesiones registradas en las 4 primeras vértebras lumbares (pérdida total, pérdida media junto con los valores extremos de los distintos grados de pérdida de la DMO en cada vértebra).

Recordemos con ALMIRALL (349) que el umbral de fractura para columna lumbar se sitúa en el valor densitométrico de $0,750 \text{ g/cm}^2$ cuando se aplica sobre la vértebra un impacto energético de 75 kpm., lo que produce la fractura en el 100% de los casos.

Así pues vemos que en nuestros casos solamente se ha aproximado a ese valor la vértebra L2, con pérdidas superiores al 30% y algo menos evidente, pero también bajo, los valores de la L4 con pérdidas superiores al 30%.

Si en vez de valorar las vértebras aisladamente, recurrimos al procedimiento de la medición de segmentos vertebrales, tendremos los valores que se ven en la figura nº 111 B.

Si comparamos los datos obtenidos en las lesiones vertebrales (ver figura nº 111 A), con los obtenidos en los segmentos de columna lumbar (ver figura nº 111 B), veremos que son sensiblemente iguales a excepción de las pérdidas de la vértebra primera, que es la más intensa y que por eso, algunos autores la separan del estudio de la columna lumbar, dando solo cifras correspondientes al segmento (L₂-L₄).

Otra diferencia que se observa entre las dos figuras, es que en la segunda se incluyen los casos que por no tener ningún tipo de pérdidas óseas de la DMO en la columna, se han considerado como desprovistos de osteoporosis a nivel lumbar, lo que no indica que no puedan tener otras pérdidas óseas en otros niveles.

Hemos creído importante incluir el estudio de la figura nº 112, que nos indica la concurrencia de lesiones en varias vértebras en la misma enferma. Este estudio nos separa los casos más generalizados con 3 ó 4 lesiones en distintas vértebras, de los que sólo tienen fenómenos locales de decalcificación, que se pueden deber a otras causas que no precisamente la menopausia.

Sin embargo, la DMO es similar entre las pérdidas entre las vértebras lumbares consideradas aisladamente una a una, y cuando se comparan con el valor medio de las cuatro vértebras lumbares. Las pequeñas diferencias se deben a que en la figura nº 111 A, se observa un valor medio de la DMO algo menor en los grupos de vértebras con pérdidas óseas superiores al 21% en adelante, en relación con los valores presentados en la figura nº 113.

Finalmente presentamos en la figura nº 114 los valores de pérdida de la masa ósea referidos a los casos en que había osteoporosis en las 4 vértebras lumbares (formas generalizadas), en donde se nota una notable incidencia de los casos de pérdidas de más de 21% de DMO. O sea, que suele coincidir la generalización del proceso, con la intensidad de la pérdida ósea valorada en % de la

DMO. Esto nos hace tener presente el que el tratamiento de estas formas generalizadas debe ser más intensivo y duradero porque el índice de lesionabilidad es mayor.

9.5.3.- Densitometría de la totalidad corporal: Hasta ahora, es este capítulo hemos hecho referencia a los componentes de la composición corporal. Ahora vamos a estudiar la pérdida ósea referida a la totalidad corporal y no a un aspecto regional de la densitometría. Para ello sacamos los datos de la gráfica del tipo de la que presentamos en las figuras nº 51 y 52, correspondientes a la densitometría de la totalidad corporal.

En las figuras nº 115 y 116 damos los datos medios resumidos de 9 parámetros estudiados (cuello de fémur, triángulo de Wards, trocater mayor, totalidad corporal, columna lumbar, pelvis en totalidad, brazos y piernas), divididas en los cuatro grados de intensidad de pérdida de la densidad ósea que venimos admitiendo en todos los apartados de este trabajo.

La zona más alta en osteoporosis es el triángulo de Wards, como ya hemos indicado anteriormente. Cuando se estudia la zona de referencia, vemos que es precisamente en este cuadrilátero del T.W. en donde se originan las lesiones más incipientes y también las de mayor intensidad lesional.

En estas tablas no se han citado a las pacientes sin pérdida ósea, puesto que están referidas exclusivamente a las pacientes con osteoporosis. Estas diferencias en las formas de selección hacen que, aunque los resultados sean muy próximos, no sean totalmente comparables.

Así por ejemplo, en el caso de un estudio completo de la pelvis en total body, no es superponible a las tres fracciones de cuello femoral, T.W., y T.M., ya que mientras que en un caso se estudian tres regiones concretas de una enferma, mientras que en el total body se especifica la pelvis en su conjunto, con las capas de aire,

grasa, músculos y tejidos existentes con lo que el foco dual de radiación no está totalmente superpuesto, como en el estudio parcial que tiene menos tejidos interpuestos. Por eso, nosotros siempre hemos dicho que el estudio del total body, es altamente orientativo para el estudio de la osteoporosis en su totalidad, si bien, en caso de déficit importante, se puede recurrir a las otras técnicas mencionadas que como es natural, son más específicas.

Como vemos en ambas figuras (115,116), el fémur y sobre todo el T.W. son las zonas más expuestas a la descalcificación, seguidas de las lesiones en la columna lumbar. Los brazos y piernas, al menos en nuestra muestra, se han mostrado poco lesionales, así como la región central del tronco y costillas (solamente un 20% de pérdida de la DMO).

En la totalidad corporal, solamente hay lesiones de descalcificación leves y moderadas, no existiendo ningún caso de lesiones importantes o severas. Esto es natural porque solamente en casos de muy grave descalcificación se observan pérdidas generalizadas en todo el cuerpo de notoria importancia. La osteoporosis va evolucionando con el tiempo y lo que no se ven en la osteoporosis postmenopáusica, puede verse posteriormente en la senilidad, aunque por el momento no vamos a abordar este problema.

Si resumimos todos estos datos en un cuadro que compendie todos los tipos de pérdidas de la DMO y su intensidad en función de la composición de la totalidad corporal, obtenemos la figura nº 117.

Si este cuadro lo completamos con el estudio de la intensidad y número de zonas de pérdida de masa ósea (ver figura nº 118) nos completa la idea de lo que representa la osteoporosis en nuestra muestra de 182 pacientes, de las que descontamos las 41 que no presentan osteoporosis en grado alguno y nos quedan 141 pacientes; éstas se reparten un total de 642 zonas de descalcificación, lo que viene a representar una media de 4,55 zonas de osteoporosis por

paciente, cuantía importante en cuanto al número de zonas, si bien predominan las lesiones mínimas, leves y moderadas. Este grupo de enfermas fundamentalmente son jóvenes como vimos al principio del capítulo al referir que 105 de las mujeres estudiadas estaban en el rango 50-65, con una edad media de 56,5 años.

Como hemos visto a lo largo de este estudio, la osteoporosis se va gestando lentamente y día a día, por lo que es natural que nuestras enfermas que en la actualidad son postmenopáusicas, puedan sufrir osteoporosis graves en la senectud. Es por esto, por lo que se recomienda que el estudio de esta enfermedad comience cuanto antes, para evitar lesiones posiblemente incurables el día de mañana.

X.- COMENTARIOS

X.- COMENTARIOS

10.1.- COMENTARIOS: para evitar ser reiterativos en los comentarios que suscitan nuestros resultados, los hemos ido intercalando a lo largo de los capítulos 8 y 9, siempre que ha sido necesario aclarar algún concepto o explicar algún resultado aparentemente contradictorio.

Hay un hecho importante que precisa comentario especial. En 1940 ALBRIGHT, BLOMERG y SMITH (133) inician sus publicaciones sobre osteoporosis post-menopáusica, por tanto, llevamos 44 años intentando descifrar enigmas de la osteoporosis, unas veces con resultados positivos, y otras con no tan excelentes resultados.

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial con múltiples etiologías. Unas veces encontramos ancianas con escasa cuantificación de estrógenos y precursores que carecen totalmente de osteoporosis (ni la edad, ni las bajas tasas hormonales han afectado su equilibrio óseo), y otras, por el contrario, nos encontramos grados de osteoporosis marcados en mujeres con dosis hormonales que no hacían presumir el déficit cálcico; en algunas ocasiones las lesiones son múltiples (enfermedad generalizada) mientras que otras mujeres presentan simplemente sintomatología escasa en alguna región.

Este factor es de difícil valoración estadística. En unos casos, el responsable de la buena o mala salud ósea es el papel hereditario, en otros la alimentación, el género de vida, patología asociada (como ocurre en las osteoporosis secundarias), medicamentos tóxicos, y en la actualidad, se le da gran importancia al factor genético.

Según las últimas experiencias del grupo australiano del Instituto Garvan (Sidney), que dirige EISMAN (371), se está estudiando la osteoporosis en función de unos genes. El gen "b" sería el propio de personas con estructura ósea fuerte y compacta, mientras que las

personas poseedoras del gen "B" tendrían, por el contrario, esqueletos de estructuras débiles, en los que la osteoporosis sería su consecuencia a partir de los 50 años. Estos genes estarían en consonancia con la capacidad de las células receptoras de vitamina D. Si el paciente es genéticamente BB, corre el máximo riesgo de fracturas a los 18 meses de la menopausia; si tiene la composición Bb el riesgo será 4 años después, si tiene la bb, el riesgo se puede presentar a los 29 años de la post-menopausia. Esto podría explicar lo que nosotros hemos visto en relación con lo descrito en el anterior párrafo.

Otros autores, (372), sin llegar a este descubrimiento, se habían visto que el suministro de vitamina D de forma continuada y reiterativa, evitaba o retardaba la osteoporosis.

Finalmente, otro grupo de investigadores GREENSPAN (372) vieron que, independientemente de la altura de la caída, o lugar sobre la que sufre el traumatismo, lo que es fundamental, más que la DMO, es la forma de caerse. Utilizan protectores acolchados que defienden a la cadera del posible golpe, lo que mejora la contractura muscular en caso de caída y, así, ésta no puede terminar en fractura.

A la vista de todas estas nuevas valoraciones de la osteoporosis, parece ser que el estructurar los resultados en función de un contenido de la densidad de las hormonas de la paciente, no podría dar resultados estadísticos. Sin embargo, si estudiamos nuestros resultados, vemos que hay una evidente relación entre densidad ósea y hormonas, aunque probablemente, en un futuro cercano podremos disponer de métodos pronósticos más eficaces y selectivos, como por ejemplo, un análisis genético a tiempo.

En este estudio se ve claramente que las fracturas de cadera se dan preferentemente, 90%, entre las mujeres que tienen una pérdida ósea de un 11 a un 15%, unidas a una caída más o menos casual. Osea, que no es preciso grandes pérdidas de la densidad ósea en los casos de caída, sino que, lo que según este grupo, lo que

verdaderamente tiene importancia es la forma de producirse la caída. El hueso se fractura si la enferma cae lateralmente sobre la zona del cuello femoral. Sin embargo, soporta mejor, y sin fracturas, las caídas sobre la zona anterior o posterior de la cadera porque el golpe se amortigua con la contracción muscular refleja.

Por eso, el estudio de la osteoporosis es obligatorio hacérselo a todas las mujeres cuando se inicia la menopausia, y así saber si llegada ésta, preexistía ya un grado previo de descalcificación que va a acelerar la pérdida ósea. Si no es así, las medidas a tomar serán de mas tranquilidad. Si por el contrario, hubo antecedentes familiares de riesgo, hipoestronismos importantes (tanto primarios como secundarios), tratamientos prolongados con análogos del Gn-RH, Tamoxifen, cortisona, etc. el esquema de vigilancia y control en los primeros años de la menopausia, serán más rígidos y reiterativos.

Hoy en España, afortunadamente, se dispone de múltiples centros que practican la densitometría. Creemos que el sistema digital de radiaciones ionizantes siempre que se pueda debe ser sustituido por el de absorciometría de doble energía de R.X. La tomografía computerizada cuantitativa (que separa valores óseos corticales y trabeculares) es un lujo que puede tener indicaciones en campos de investigación o casos concretos.

Hay una serie de pruebas que son imprescindibles realizar y consideramos necesidades mínimas en el estudio de estas pacientes, como son: mamografías, ecografía de pelvis, citología con índice de maduración (con lo que podremos evitar el pedir sistemáticamente las gonadotropinas FSH y LH) (373 y 374), analítica con colesterol, triglicéridos, lípidos, fosfatasa y el control urinario de la OHP y de los cocientes Ca/Cr y Ca/OHP así como aclaramiento de la creatinina para los controles periódicos en casos de osteoporosis importantes. Las hormonas las restringiremos a la detección de E_1 , E_2 , A_2 , DHEA-S. El PTH solamente si las pérdidas óseas pasan del 30%; la testosterona en ciertos casos de virilismo, el PRL en

poquísimos casos sería necesario en cuanto a esta enfermedad se refiere y la calcitonina no nos ha proporcionado resultados ni tan siquiera mínimamente significativos.

A la vista de todas estas nuevas teorías sobre la osteoporosis es conveniente aclarar algunos puntos de los resultados hallados tras el estudio de nuestra muestra.

Así vemos con respecto a las gonadotropinas FSH y LH su marcada elevación en los cuadros de las figuras nº 88 y 89. El cociente FSH/LH es superior al premenopáusico (1/4), llegando en los primeros años de la postmenopausia a valores que se elevan considerablemente hasta los 50/55 años, para posteriormente descender, ligeramente hacia los 60-65 años, y en cantidades mayores a partir de los 70-75 años. La elevación de esta LH determina la producción de la testosterona originada en las células claras del hilio del ovario, que elevan la secreción de testosterona, que posterior y consecutivamente se transformará en A_2 y E_1 (375 y 376). Como vemos en la figura nº 97, la producción no decae en el postclimaterio, por la razón antes apuntada. Solamente cuando baja la producción de LH, también descende la concentración plasmática de T, como es natural, pero ni las gonadotropinas ni la testosterona se relacionan significativamente con las pérdidas de DMO, de forma directa.

Los estrógenos (EE) si tienen relación significativa con la edad de las enfermas (ver figuras nº 90 y 91). Como es sabido el E_1 , es el predominante del climaterio y la concentración de E_2 es muy escasa, tanto en cuantía plasmática, como en la conversión periférica, que como ya hemos visto se transforma a partir de la A_2 , E_1 y T, y en proporciones inferiores a la transformación que alcanza la E_1 . En nuestra casuística hay una evidente relación significativa entre E_1 , E_2 , A_2 y DHEA-S con la edad de las pacientes, descendiendo las concentraciones plasmáticas a medida que avanza

la edad, llegando en todos estos valores a pérdidas superiores al 200%.

En las figuras nº 90 y 91 de nuestro protocolo, vemos como el DHEA-S, tiene una disminución importante en su concentración plasmática cuando más avanza la edad de las pacientes, y, como hemos visto, en cifras superiores a 500 ug/ml, el índice de osteoporosis es muy reducido y por encima de los 600 ug/ml, prácticamente no hay osteoporosis. Esto le da a esta hormona un valor pronóstico que nos obliga a valorarla sistemáticamente, como ya dijimos en el capítulo anterior.

10.2.- DENSITOMETRIA:

10.2.1.- Fracturas óseas.- nosotros solamente hemos tenido dos casos de fracturas que fueron descubiertas en el chequeo realizado, es decir, que eran anteriores a nuestra intervención. Hay que hacer constar, como ya hemos señalado, que tan escasa proporción se debe a que la población estudiada era muy próxima a la edad de la menopausia. El grupo de GREENSPAN (372), del Hospital BETH ISRAEL de Boston, dice que el 90% de sus enfermos afectados, tenían una edad superior a los 70 años, y una media de 72 años.

10.2.2.- Densitometría y obesidad: cuando estudiamos la composición corporal de la totalidad por medio de la densitometría, tenemos ante nosotros un nuevo procedimiento para el estudio de la grasa, su localización, su importancia, cuantía y otra serie de parámetros que posibilita esta técnica, dirigidos fundamentalmente a endocrinólogos y ginecólogos. Hemos reseñado ampliamente al estudiar nuestra muestra, la ventajas del empleo del IMC frente a la superficie corporal. Las tres facetas más importantes de la composición corporal (grasa, hueso y músculo) nos lo da el aparato referido a 8 regiones, de las cuales los brazos, piernas y tronco nos lo separa en derecha e izquierda, para posteriormente sumarlos, obteniendo así el concepto de la totalidad (ver figura nº 51 y 52).

10.2.3.- Valoración de la densitometría ósea: ya hemos dicho en el capítulo 8 los dos sistemas valorativos de la pérdida de la masa ósea, bien calculando la desviación estándar a partir de la puntuación Z, dividida ésta entre D.E., como proponen MAZESS y WAHNER, o bien directamente calculándolo por el porcentaje de pérdida de la masa ósea, cifra corregida con la desviación estándar que proporciona el densitómetro directamente. Es mucho más inteligible para la paciente y para el médico en general el decirles que tienen una pérdida ósea en el cuello del fémur de un 22%, que decirles que la DMO tiene una zona Z de -1,34, que equivale a una importante pérdida de densidad mineral ósea.

En la valoración de la densitometría, como ya dijimos al comienzo del capítulo anterior, es importante la determinación del IMC, del que hablamos suficientemente, y de la valoración de la altura corporal, que juega un papel muy importante en la DMO.

A medida que aumenta la edad, va descendiendo la altura, no son unas pérdidas muy importantes, pero indudablemente son evidentes. Desde la mujer adulta a la anciana han perdido en esta serie 3,35 cm. de altura. Entre la mujer adulta y la postmenopáusica, la pérdida es algo menor, de aproximadamente unos 2,07 cm. y entre la menopausia y la senilidad la pérdida observada es de tan sólo 1,38 cm. Pero el hecho que hayamos observado estas pérdidas tan escasas se debe fundamentalmente a que nuestro estudio está fundamentalmente formado por mujeres jóvenes, comprendidas entre los 45 y 65 años. El volumen de mujeres de más de 70 años sólo es de un 3,29%, y es precisamente a partir de esta edad cuando las reducciones de altura son más significativas. Por otra parte, como esta Tesis va dirigida a la correlación hormonal en el climaterio, tampoco podíamos presentar un amplio grupo de pacientes con osteoporosis senil, que tiene distintos condicionamientos de la postmenopáusica.

En el diagrama sobre las pérdidas de altura de la columna vertebral en mujeres postmenopáusicas y seniles de URIST (141) se advierte que a los 60 años la mujer aún no ha perdido altura corporal ya que todavía no ha empezado a padecer las fracturas vertebrales de aplastamiento. A los 65 años ya hay un descenso de 1,5 cm. porque se empiezan a presentar fracturas de la región dorsal superior, y, a partir de los 75 años, éstas también se presentan en la región cervical. De este modo, las pérdidas de altura pueden llegar a 6 cm. o más. La pérdida total entre los 60 a 80 años, según URIST, es de 2 a 10 cm. El 72% de las mujeres pierden 5 cm. y el 18% llegan a los 10 cm. GRIFFIN (155) cree que aproximadamente hay dos millones de mujeres que padecen osteoporosis con disminuciones de hasta 25 cm. En este tipo de pérdidas de talla, hay un factor racial o al menos nacional, que está en función del clima (días de sol), alimentación, hábitos. Así, encontramos notables diferencias en países como Dinamarca que sólo un 5% de mujeres que a los 70 años tienen estos problemas, mientras que este índice es mayor en Inglaterra, y en Rochester (EE.UU.) es menor, de tan sólo un 2,5% de mujeres a los 80 años.

Con este criterio valorativo hemos realizado todas nuestras operaciones matemáticas pensando siempre que nuestros informes van dirigidos a personas no expertas ni en medicina nuclear, ni en densitometría.

Para tener un patrón valorativo de la pérdida ósea de la totalidad de regiones afectadas por osteoporosis en el estudio de la totalidad corporal, hemos ideado un índice con vistas a poder relacionarlo con los porcentajes de pérdidas óseas. Así, a cada grupo de descalcificaciones las hemos otorgado una puntuación que al final se suman y su total se divide por el número de regiones afectadas de pérdidas. Como las enfermas que no tenían osteoporosis también tenían que estar presentes en el estudio, los valores otorgados han sido los siguientes:

Grados de osteoporosis	Puntos
Sin osteoporosis	0
Osteoporosis mínimas (pérdidas < 5%)	0.5
Osteoporosis leves (pérdidas < 10%)	1.0
Osteoporosis moderadas (pérdidas entre 11-20%)	2.0
Osteoporosis importantes (pérdidas entre un 21-30%)	3.0
Osteoporosis severas o graves (pérdidas > 30%)	4.0

Hemos empleado estos índices y valoraciones para comparar los grados de pérdida ósea en las valoraciones hormonales. Una valoración se hacía en cuanto a la profundidad lesional y la otra en función de la edad, como puede verse en el capítulo correspondiente.

10.2.4.- Diagnóstico y tratamiento precoz: como venimos repitiendo a lo largo de este estudio, la única posibilidad de mejorar los resultados colectivos de la osteoporosis, está en el diagnóstico más precoz posible en los comienzos de la menopausia. El tratamiento hormonal sustitutivo, cuando no tiene contraindicaciones severas (cánceres hormono-dependientes) es el *único método eficaz de reducir la osteoporosis*. En el 1^{er} Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia (Pamplona 1 de Febrero de 1991) (378) se dijo que el tratamiento precoz, antes de los dos años de la menopausia era el único método eficaz. Si se pasaban de los cinco años sin tratamiento muy poco, o nada, se podía hacer por estas enfermas. Esta es una realidad que hay que repetirla hasta la saciedad.

XI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

XI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

Hemos dicho al comienzo de este estudio que no pretendemos crear una nueva frontera en el ya dilatado campo de la Ginecología, extendiendo nuestros conocimientos hacia el campo de la Osteología. La osteoporosis es una enfermedad relacionada con varias especialidades dentro del amplio marco de la patología dentro de la totalidad que en 1.928 enunció NICOLAS PENDE (3).

El American College of Obstetricians and Gynecologist (307) hizo hace unos años unas encuestas para saber quien era el médico que las pacientes buscaban para se tratadas de estos procesos involutivos, contestando el 80% que sus preferencias estaban con el tocoginecólogo que las había tratado durante toda su vida. No querían cambiar de especialista en el último tercio de su vida. Como quiera que actualmente esta función la realizan tan sólo un 66 % de los tocólogos, es preciso incorporar a este campo el 14 % restante, si bien para ello precisa el ginecólogo de una preparación mínima que hemos señalado en capítulos anteriores.

Nuestras pacientes desean un rejuvenecimiento total tanto psíquico como somático; e llegar a una edad más dilatada en las mejores posibilidades que les permita un mayor disfrute de una longevidad creciente.

11.1.- RESUMEN: Se inicia el estudio con una introducción histórica sobre lo que fue el concepto de la menstruación y la menopausia a través de los siglos. El perfeccionamiento del concepto de menopausia se desarrolla a partir de los conocimientos adquiridos con las experiencias de las mujeres castradas bilateralmente, PERSIVAL POTT (32), en 1.750 al comprobar que las mujeres jóvenes castradas no tardaban en cursar la sintomatología de las mujeres climatéricas. SIMON DANIEL TITUS (33) edita la primera monografía sobre la menopausia, siguiendo en 1776 un artículo de FORTHERGILL (34).

GRADENNE (38) es el primer autor que describe en 1812 el síndrome climatérico, dándole el nombre de menopausia. En España son dignos de reseñar los estudios que sobre esta materia hizo MARAÑÓN y, sobre todo, BOTELLA LLUSIA.

Se dedica un capítulo a definir el concepto de menopausia y climaterio, destacándose la importancia que en este sentido ha tenido el gran incremento de la supervivencia femenina. Desde los tiempos más remotos de la prehistoria hasta el siglo XV, la mujer no rebasaba la duración media de vida de los 30 años. Esto hacía que muchas mujeres no conociesen la menopausia. Solamente a partir de principios del siglo XX, la mujer rebasa timidamente la edad de los 50 años. Las mejoras socio-económicas han permitido que actualmente se cifre la supervivencia femenina en 78,6 años.

Como la menopausia está cifrada actualmente en la barrera de los 50 años, es lógico que, cuando la expectativa de vida permite a la mujer menopáusica sobrevivir un tercio de su vida en pleno climaterio, se encarrilen los estudios en dar un contenido más vital esta faceta de la vida, que hasta hace muy pocos años estaba bastante abandonada por médicos sociólogos, etc.

Se estudian las circunstancias que pueden alargar o acortar este tope menstrual de los 50 años, tales como: la raza, la climatología del área geográfica de residencia, la alimentación, los factores genéticos, la administración de sustancias tóxicas el uso de anticonceptivos etc.

Se hace un amplio estudio sobre la endocrinología de la menopausia, sobre el conocimiento del envejecimiento ovárico con su cortejo hormonal de alteraciones de FSH y LH, la insuficiencia progesterona premenopáusica, el fallo de ovulación (anovulación espontánea), el agotamiento de las reservas foliculares, la producción hormonal antes y después de la crisis menopáusica partiendo del esquema de los tres compartimentos ováricos

(folicular, luteínico e intersticial) descritos por MARCH y colbs. (103) en 1976.

Finalmente, se hacen unas reflexiones sobre el sentido ontogénico de la atrepsia folicular. WORLEY (56) acepta que la atrepsia es un mecanismo de destrucción de óvulos que por ser viejos podrían ser genéticamente defectuosos. Por tanto, esta destrucción folicular vendría a ser una defensa fisiológica contra la posibilidad de producirse una descendencia defectuosa. Sin embargo, UTIAN (86) demostró que también esta supervivencia de mas de un tercio de la vida de los seres vivientes no era sólo privativos de la especie humana, sino también otros animales como la ratona (CBA) que vive 150 días después de agotados sus ovocitos. Pero además, en las hembras viejas (102), la incapacidad reproductiva está en consonancia con el déficit de LH, que es el que desencadena la atrepsia ovular unos años antes de iniciarse la menopausia.

Se hace una revisión de la química de los esteroides sexuales como base para el reconocimiento posterior de la posibles alteraciones hormonas de la osteoporosis. Por medio de gráficos estructurales se van considerando las hormonas derivadas de los hidrocarburos con 27 átomos de carbono (colesterol) hasta el de 17 átomos (ciclopentano-perhidro-fenantreno), llegando al grupo básico de las hormonas esteroideas para pasar a los distintos ciclos esteroideogénicos, tanto de RYAN, BOTELLA LLUSIA o el de SPEREOFF y colbs.

Se trata ligeramente la formación extraovárica de estrógenos, mesénquima sexual difuso y de la aromatización periférica de los esteroides como base previa para el ulterior conocimiento de la transformación periférica de los esteroides en la grasa, llegando al climaterio, y dedicándose una mención especial a los tejidos diana en cada esteroide.

Entrando ya en el terreno de la osteoporosis se hace un recuerdo histórico de la evolución del proceso que nos ocupa, citando las experiencias iniciales de MARCELUS DONATUS (1.597), pasando por las de VERNEY (1.751), hasta llegar a las de TOMAS DENMAN (1.787) que relaciona el proceso del desgaste óseo con la pubertad y la menopausia. COOPER (128) relaciona estos procesos óseos con la edad avanzada, que produce fracturas óseas motivadas por pequeños traumatismos, y BRUNS (129) que ya en 1.882 señaló la mayor frecuencia de estas fracturas en mujeres, frente a los hombres que pese a atener una vida más activa tenían unos huesos más resistentes. JIMENEZ DIAZ ya en 1.936 había visto la diferencia fundamental entre enfermedades por reblandecimiento óseo, con pérdida de la forma ósea (osteoporosis), concretando que esta anomalía iba ligada a procesos hipogonadales y tiroideos y era más frecuente su aparición entre mujeres que en hombres.

Pero el mérito fundamental de la sistematización de esta enfermedad se debe a ALBRIGTH y su grupo de colaboradores que iniciaron una serie de trabajos sistematizados en relación con la osteoporosis postmenopáusicas en 1940 (133). Años después denominarían KLOOTZ y VOISIN osteoporosis andropáusicas a la aparición de estas lesiones, idénticas a las femeninas que acontecen en el hombre senil, unos 20 años más tarde que en la mujer.

Se define la osteoporosis como el proceso metabólico más frecuente que se presenta en personas de edad avanzada, sobre todo en mujeres, consistente en la pérdida de la densidad mineral ósea por unidad densitométrica expresada en gr/cm^2 , y que conduce a las fracturas espontáneas de los huesos ante mínimos esfuerzos. Es una enfermedad progresiva y multifactorial que afecta fundamentalmente al campo de la ginecología, geriatría y ortopedia.

Hay que distinguir entre osteoporosis, que es una enfermedad sistematizada, de la osteopenia, que no indica más que hueso escaso, sin prejuzgar si la estructura ósea es o no patológica. Por tanto, no

se deben emplear indistintamente unos conceptos que no son sinónimos.

La frecuencia de esta enfermedad oscila según los diversos investigadores entre un 25-35% (121,180 y 181), dependiendo del estado hormonal, la edad de las pacientes, método de estudio y procedencia del material investigado, así como el estado nutricional de estas poblaciones (176 y 178). Estas lesiones producen fracturas superiores a 1.220.000 casos en EE.UU. (183). En España se calcula que la enfermedad afecta a unas 3.500.000 personas, lo que ha producido 170.000 fracturas con unas consecuencias económicas de 500.000 millones de pesetas. De estas fracturas, un 20% lo son de cadera, que producen una mortalidad dentro del primer años de un 13-15%, ascendiendo ésta a casi un 50% en los cinco años siguientes de producido el accidente. De esta forma, la osteoporosis presenta una nueva faceta, la socio-económica, que obliga a tenerla en cuenta en la confección de todos los planes nacionales de salud.

Hay múltiples clasificaciones de esta enfermedad, desde las más complejas, basadas en criterios etiopatogénicos como la de ZWART (183), hasta las más sencillas que la dividen en primaria y secundaria (167); dentro de las primaria nos encontramos con las de Tipo I o post-menopáusica, y las de Tipo II o seniles (60). Las secundarias han sido recientemente recopiladas por RAPADO (229).

Para el conocimiento profundo de la osteoporosis es preciso hacer previamente unas consideraciones sobre el metabolismo óseo y la histología del tejido óseo.

El hueso como tejido vivo en continua en renovación tiene unas funciones específicas: conservación de la forma del cuerpo, soportar el peso total del mismo, protección de los órganos vitales contra las agresiones externas, permitir los movimientos del cuerpo y albergar la médula ósea y crear los nuevos osteones que revitalizarán el sistema óseo.

Se describen las tres fases de evolución de este tejido (crecimiento, consolidación e involución) y se define lo que se entiende por tejido cortical o hueso compacto, trabecular o esponjoso, ilustrándose estas definiciones con láminas histológicas. El ginecólogo tiene sobre estas materias unos conceptos poco actualizados que es preciso remozarlos antes de plantearse la clínica de la osteoporosis.

Desde el punto de vista estructural, el hueso lo integran: un componente mineral, que representa un 65% de la totalidad ósea, una matriz ósea, 33% de esta totalidad, y un componente celular que alcanza el 2% restante del conjunto óseo.

El componente mineral está formado por sales de calcio (carbonato y fosfato) y pequeñas cantidades de otros minerales (magnesio, sodio, potasio, flúor, sulfato y citrato). La matriz orgánica está formada por fibras colágenas (64%), prolina (33,3%) sustancia fundamental (líquido extracelular) que es un 5%, mucoproteína, condroitin sulfato y ácido hialurónico, más de un 1% de lípidos y otros elementos. Finalmente, el componente celular lo integran los preosteoclastos y osteoclastos, preosteoblastos, osteoblastos osteocitos.

Se hace a continuación un estudio ampliado de los componentes minerales, tanto del calcio como del fósforo, en lo referente a su carencia, la importancia en la dieta, la reabsorción renal, intestinal, y la reutilización del calcio sobrante procedente de la resorción ósea.

Se aborda el problema de la intervención en la osificación del fosfato inorgánico, el magnesio, el flúor, el manganeso, cobre, cinc así como el cociente de Ca/P.

El 30% de la matriz ósea lo constituye en el 90% el precolágeno I y el colágeno I, mientras que el 10% restante lo forman las proteínas no colágenas que son las osteocalcina (del 15 al 25%) ce

las cuales un 15% pasa a la circulación general y el resto se incorpora al hueso. La osteocalcina aumenta con la edad y con el déficit hormonal (climaterio). El tratamiento sustitutorio (estrógenos/progesterona) hace descender estos niveles. Su mecanismo de acción podría ser alejar de la masa ósea a los osteoclastos, acercando a la zona descalcificada a los osteoblastos, lo que frenaría la resorción ósea. Los otros factores no colágenos serían la osteonectina, sialoproteína y proteoglicanos.

Se hace una somera revisión de los factores locales que intervienen en la renovación ósea, para lo que hemos seguido el criterio de GRWEN (188), señalándose la acción de interleukina (IL₁), como activadora de la resorción ósea, así como otras citoquinas: la FAO (factor de actividad osteoblástica), la FNT (alfa-factor de necrosis total alfa), el IFN-gamma (factor interferón linfocitario), que es a su vez antagonista de la IL₁ y FNT. Otro factor local es la FTC-beta (beta 1 y beta 2) que es el factor transformante del crecimiento y que conjuntamente con las prostaglandinas locales van a producir un freno en la actividad basal con reabsorción ósea, aumentando la síntesis del colágeno y de la fosfatasa alcalina, así como la producción de prostaglandinas.

Llegamos así al componente celular, integrado inicialmente por las células progenitoras que se dividen por un lado en preosteoclastos, que pasan a osteoclastos, y, por otro, se forman los preosteoblastos que evolucionarán hacia los osteoblastos, que a su vez terminarán en osteocitos enterrados en la matriz ósea, manteniendo su consistencia.

Creímos imprescindible dedicar una parte del trabajo a la actualización de los conocimientos sobre histología y fisiología de las células óseas, puesto que ya pertenecen a un campo distinto de la ginecología.

El osteoblasto es la célula reparadora que segrega precolágeno, encimas, citoquinas, osteocalcina, etc, que en forma de fibrillas van a formar la masa ósea del hueso, a la que , en una segunda fase, se unirá el líquido tisular, formando así el tejido osteoide o prehueso. Posteriormente, al calcificarse con iones cálcicos y fosfato, se convertirá en hueso. Cuando el osteoblasto pierde su cometido reparador, queda atrapado en el hueso, y se transforma en osteocito integrado en la masa orgánica.

El osteoclasto tiene una función completamente opuesta al osteoblasto. Es la célula destinada a la reabsorción activa del hueso. La PTH aumenta sus posibilidades reabsortivas. Segrega unas encimas que digiere los componentes orgánicos del hueso, menos el colágenos, que tarda mucho más en desaparecer.

Tras estos conocimientos previos, abordamos el concepto de remodelación ósea, estructurado en seis fases:

- QUIESCENCIA: fase de reposo o inactividad
- ACTIVACION: iniciación del ciclo renovador
- RESORCION: fase de erosión ósea consecuencia de los osteoclastos.
- REVERSION: inversión de la fase anterior, aparecen los osteoblastos y se inicia el proceso de recuperación.
- FORMACION: fase en la que se produce la síntesis y remineralización de la matriz ósea.
- NUEVA OSTEONA: creación de unidades de estructuración ósea (BUS).

Sin la actualización de estos conceptos básicos, es muy difícil entender el mecanismo íntimo de las pérdidas óseas y de su recuperación.

A continuación abordamos el problema de la pérdida del hueso cortical y del trabecular, que son la base de la osteoporosis senil, y la postmenopáusica respectivamente.

En consonancia con el enunciado del presente estudio, nos interesa conocer los factores generales determinante de la osteoporosis post-menopáusicas. Así hacemos un estudio en relación con la raza, que como es sabido la blanca caucásica y la amarilla son predisponentes a esta afección, el factor genético, hoy por hoy poco conocido y contradictorio a la hora de enjuiciar los resultados.

La importancia del sexo está suficientemente demostrada desde los trascendentales estudios de ALBRIGHT y su grupo a partir de 1941 y con las estadísticas de HIPE presentadas por GRIFFIN (155) en las cuales se veía que por cada fractura osteoporótica del hombre, corresponden cuatro fracturas femeninas, aunque con el tiempo, al desaparecer las incidencias hormonales, estas diferencias se reducen considerablemente.

La edad es otro factor a tener muy en cuenta en esta enfermedad. Hasta los 30 años, el hueso se enriquece de contenido cálcico, pero viene seguido de un lento decrecimiento de la densidad de la masa ósea. En la perimenopausia se inicia un descenso mínimo de esta densidad, que se hace ya ostensible en plena menopausia en la mujer, existiendo un periodo de descalcificación rápida tras los primeros años de menopausia, para seguir un descenso más tenue entre los 55-65 años. En la senilidad, las pérdidas óseas se igualan ya que el hombre también pierde su actividad hormonal.

El factor nutricional, como ya hemos visto en la exposición de este estudio, juega un papel importantísimo. El hueso necesita una alimentación rica en proteínas (carnes y pescados) además de minerales y vitaminas. Ya vimos como los países del tercer mundo, producen unas razas de baja estatura, con menor densidad ósea, y, por tanto, con mayor propensión a las fracturas. La vitamina D, tanto la procedente de la irradiación solar, como la de la alimentación, es fundamental para la conservación ósea, tal como confirmó la Conferencia de la Comisión Permanente de los Standares biológicos en 1972.

Peso y superficie corporal : Como más adelante veremos al exponer nuestra casuística, el peso, altura y superficie corporal van íntimamente unidos. Si el organismo se compone de tejido óseo, grasa y músculos fundamentalmente, al incrementarse el peso, aumentará uno o varios de estos componentes del IMC (índice de masa corporal). Por otra parte, sabemos que el tejido graso y en menor cuantía el muscular, son la fuente de transformación periférica de los precursores esteroideos en esteroides sexuales (estrógenos y andrógenos), cuyo nivel elevado es susceptible de mantener el rango óseo en un adecuado equilibrio.

El riesgo de padecer osteoporosis se ha sintetizado en una serie de tablas de riesgo de las que cada autor pretende defender la suya como la más rigurosa. Entre estos factores tenemos la inmovilidad, la ingravidez, las endocrinopatías (tiroides, diabetes, y afecciones paratiroides), antiácidos (alumínicos), trastornos digestivos que comprometen la absorción intestinal o renal del calcio y vitamina D y un largo catálogo de enfermedades de las cuales las que a nosotros más nos interesan son los hipoestronismos tanto primarios (TURNER), como secundarios (amenorreas hipotalámicas de las atletas de competición, de los análogos de GnRH y nosotros hemos visto la respuesta osteoporótica de las enfermas que han usado prolongadamente el Tamoxifen).

Hoy es un hecho irrefutable la inducción de la osteoporosis por amenorreas o menopausias precoces, y las que se instauran en los años siguientes al cese de las menopausias fisiológicas o las castracionales.

Tratamos de los siguientes factores hormonales:

Estrógenos: es la hormona más conocida y mejor estudiada desde BRUNS en 1882 (129) a los trabajos de ALBRIGHT (133, 136), seguidos de los de otros muchos autores (242, 238, 240, 243, etc.).

El aspecto más importante del problema fue la confirmación de la presencia de receptores estrogénicos dentro del hueso (235, 243, 60), cuya existencia había sido negada reiteradamente hasta 1987. Se pasa revista a los conceptos de formación ósea en base a la concentración estrogénica, la acción de estas hormonas sobre la osteocalcina y las citoquinas locales, así como los estados osteoporóticos secundarios a procesos hipoestrogénicos (amenorreas primarias, hipotalámicas, anorexia nerviosa, hiperprolactinemias, amenorreas secundarias prolongadas, síndrome del empleo de los análogos del GnRH o el uso prolongado del Tamoxifen, las regeneraciones óseas después de tratamientos hormonales sustitutorios.

La calcitonina tiene una marcada acción antagónica con la PTH, frena la resorción ósea y desciende, por tanto, la hipercalcemia siendo una hormona ahorradora de calcio. Desde el punto de vista hormonal, hay una correlación funcional entre estrógenos, somatomedina y calcitonina que estimula los niveles de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (260). La calcitonina reduce el cepillo o borde rizado de los osteoclastos con lo que se frena la resorción (262), por lo que parece ser que su acción es selectiva con células diana en los osteoclastos para la calcitonina.

La somatotropina u hormona del crecimiento es un conjunto de varias hormonas (Somatomedina A, B,C y MSA) de las que nos interesa destacar la C o factor insuliforme I-IGF del crecimiento que tiene una marcada acción proliferativa de los osteoblastos, aumentando la proteína colágena y no colágena, y estimulando la síntesis del DNA, además de liberar los ácidos grasos del tejido adiposo y disminuir la utilización de la glucosa. Es por tanto, una hormona creadora de hueso y músculo haciendo descender el tejido graso.

Se hace un resumen amplio de la utilización de esta hormona y se recuerda su vinculación con los estrógenos, toda vez que estos aumentan la liberación de somatomedina C del hígado y riñón. Así

pues el calcio, la calcitonina, la somatomedina C, los estrógenos y la vitamina D tienen un efecto regenerador óseo.

Los andrógenos han sido siempre considerados como sustancias anabólicas (creadoras de hueso y músculo). En la mujer postmenopáusicas, los andrógenos suprarrenales y los más reducidos de origen ovárico, son susceptibles de transformarse en neoformadores de hueso mediante la 5-alfa dihidrotestosterona de las células diana del tejido óseo (277), previo el pase por androstendiona, DHEA y DHEA-S. Más adelante veremos la importancia de las cifras de DHEA-S en la prevención de la osteoporosis. Los andrógenos unidos a los estrógenos siempre habían sido empleados para prevenir el síndrome post-climaterico. Como veremos más adelante, entre las antiguas pacientes tratadas con estas hormonas había un 63,63% de mujeres sin ninguna pérdida osteoporótica después de una post-menopausia tardía.

El efecto de los andrógenos es inhibir la reabsorción, ahorrar proteínas y calcio urinario, con lo que se eleva el calcio sanguíneo y la fosfatasa alcalina (marcador de la formación ósea).

La progesterona se suele emplear en la osteoporosis, bien en la administración conjunta con estrógenos en los esquemas de terapia sustitutiva, o bien de forma aislada en las pacientes que por haber padecido tumores hormonodependientes no se les puede administrar estrógenos. Se han utilizado en este sentido el linestrol (281), el megestrol, la retroprogesterona y la medroxiprogesterona (224) con resultados favorables.

La hormona paratiroidea (PTH) es la sustancia encargada de mantener el turnover óseo a través de la resorción y renovación óseo, previa movilización del calcio y el fosfato. Se estudia la correlación de estas hormonas con la vitamina D, y con otras hormonas con repercusión ósea.

Se hacen unas consideraciones clínicas sobre el hiper y el hipo tiroidismo, y se resume este capítulo con dos esquemas que contribuyen a la comprensión de este metabolismo hormonal.

El capítulo séptimo centra en diagnóstico de la osteoporosis, desde la era prerradiológica, hasta los modernos aparatos de densitometría por absorción fotónica dual, con sustitución de los isótopos por tubos de R.X., que es el que nosotros hemos utilizado. Por este procedimiento hemos estudiado la totalidad corporal, la densidad del fémur y la columna lumbar. Se dedica un apartado al estudio de los distintos tipos de fracturas, frecuencia, importancia clínica y socio-económica de la misma y la repercusión que sobre la altura del paciente presentan estas fracturas, según el esquema de URIST (141).

Se hace una mención especial a los marcadores bioquímicos para el diagnóstico del turnover óseo, tanto de los "marcadores de remodelación" (fosfatasa alcalina, osteocalcina y péptico precolágeno I en sangre y la hidroxiprolina en orina de 24 horas) con la significación clínica de cada uno de estos parámetros y su valor diagnóstico en la clínica diaria, como de los "marcadores de resorción ósea" (fosfatasa ácida tartrato-resistente, como método directo y la hidroxiprolina total, hidroxilysina, piridolina y el ácido gamma-carboxiglutámico con los cocientes de NORDIN Ca/OHPr y Ca/Cr, como métodos indirectos), dándose el valor real que cada uno de ellos tiene en la clínica. Pero hoy por hoy, los marcadores bioquímicos no ofrecen la garantía de resultados de la densitometría de doble fotón, si bien pueden ser un medio válido de ciertos seguimientos osteoporóticos.

En el capítulo de material y métodos de estudio, se hace una enumeración de todas las fases de diagnóstico que han recibido estas pacientes constituyentes de nuestra muestra experimental, tales como una histología detallada, citología y colposcopia, mamografías, ecografías abdominales, fundamentalmente de aparato genital, analítica completa, orina, litio y magnesio. Hormonas: FSH,

LH, PRL, E₁, E₂, Progesterona, testosterona, Androstendiona, DHEA-S, PTH,CT, Somatomedina C, y cortisol.

Densitometría de cuerpo entero o de la totalidad, del fémur, de la columna lumbar, costillas y extremidades superiores e inferiores con las particularidades y lo que se puede obtener de cada una de estas técnicas.

El capítulo IX se dedica al estudio de la casuística y análisis de la muestra. Se trata de un grupo de 182 mujeres con edad media de 53,5 años, de las que 105 tenían entre 50 y 65 años. Solo hubo 18 pacientes denescentes (más de 65 años) con una media de 66,3 años. La menopausia fue quirúrgica en el 24,2% de los casos, y natural en el resto.

A través de 29 tablas y gráficos se van estudiando el peso, la talla, dividiendo a las pacientes en grupos de menores de 50 años, entre 50 y 65 años, y mayores de 65 años. Se comparan los resultados con los que se obtienen valorando el índice de masa corporal (IMC) en donde interviene el peso, altura, edad por lo que los resultados son más exactos. Hay un resultado significativo ($P < 0,05$) entre peso y edad, que no es significativo al comparar la talla y edad, pero que vuelve a serlo al comparar los grados de obesidad con la edad ($p < 0,01$). El coeficiente de corrección de Pearson entre IMC y edad es significativo.

Se estudiaron 122 mujeres con la técnica densitométrica de la totalidad corporal, valorándose la composición grasa, medida en gramos, o en porcentaje sobre el peso total. El valor absoluto en gramos no tiene en cuenta otras variables del peso (tejido óseo, músculos u otros tejidos). Hay una intensa relación significativa entre peso y grasa corporal ($p < 0,01$). También hay una relación significativa ($p < 0,05$) entre porcentaje de grasa y peso.

El densitómetro nos señala la cantidad absoluta y relativa de grasa, músculo y tejido óseo. El músculo es un valor más constante

con mínimas variaciones. Se puede ver influido por los esteroides anabolizantes y la somatomedina, pero muy escasamente por los estrógenos. Existe una relación significativa entre músculos y grupos de obesidad (IMC) de $p < 0,01$, y entre músculos y peso corporal $p < 0,05$. Parece que no existe relación entre la edad de las pacientes y el peso en gramos del músculo. Con respecto al tejido óseo, la relación es significativa ($p < 0,01$) entre calcio total y CMO. Hay una evidente relación entre peso, CMO y calcio total.

Sobre la edad influye poco el CMO, sin embargo, a medida que aumenta el CMO, también lo hace el peso y la media del contenido total de calcio. Sin embargo, existe una relación inversa entre el CMO y la edad, ya que a medida que éste descende, la edad se eleva por encima de la media de 57,4 años.

De esta forma no hay correlación significativa entre el CMO y edad, ni entre calcio total y edad. Esta correlación si es significativa en el caso de relacionar peso con CMO, y peso con calcio total, por lo que se puede afirmar que el componente óseo está mas influenciado por el peso que por la edad, quedando demostrado en las dos rectas de regresión (ver fig^a n° 79 y 80), que ilustran gráficamente este problema. Relacionando la edad y el peso medio se ve que hay una relación significativa que no se presenta frente al contenido de grasa, músculo, hueso y calcio total puesto que no había una clara diferencia entre los distintos hipoestronismos estudiados y además el número de pacientes seniles, que es donde se puede observar estas diferencias con mayor claridad, es muy reducido.

El estudio comparativo entre las 18 mujeres más obesas del protocolo, y las 20 más delgadas, nos ha dado unos índices de significación muy reducidos ($P < 0,01$), si bien hay que decir, que el primer grupo tenía una mayor edad ($55,1 \pm 8,1$ años), que las delgadas con ($50,2 \pm 7,7$ años).

Las mujeres obesas tuvieron mayor componente grasa ($p < 0,001$) y mayor componente óseo ($p < 0,01$) ($2458,8 \pm 386,5$ gr.) que las delgadas ($2154,4 \pm 248,6$ gr.), mientras que el músculo no presentó diferencias significativas.

Se hace a continuación un estudio analítico de los valores plasmáticos registrados en las 12 hormonas estudiadas a esta muestra. En todos los casos se ha abordado el problema hormonal en dos proyecciones: la posible influencia del valor hormonal sobre los grados de descalcificación ósea, en donde, exceptuando los estrógenos y andrógenos, los resultados no han sido significativos; y el estudio de estas mismas enfermas en función de la edad (menores de 40 años, entre 41 y 50 años, entre 51 a 65 años, y mayores de 65 años), en donde si obtenemos resultados significativos entre edad y concentración hormonal. Se incluyen 18 gráficas agrupando el estudio de estrógenos, andrógenos, suprarrenales, testosterona, PRL, cortisol, CT, PTH, somatomedina C y gonadotropinas hipofisarias.

Abordamos a continuación, el estudio de los valores densitométricos de fémur (C.F., T.W., T.M.), de columna lumbar y de la totalidad ósea, valorando los resultados con arreglo al criterio sostenido en capítulos anteriores, en función del porcentaje de la pérdida ósea. El estudio queda ampliamente ilustrado en distintas gráficas.

Se estudia en 3 gráficas, los resultados del riesgo cardiovascular en estas pacientes, referido a los valores de colesterol, triglicéridos y lípidos del colesterol (HDL, LDL y VLDL), analizando por grupos de edades las diferencias entre: perimenopausia, postmenopausia y senilidad, mostrando en un cuadro, la incidencia e intensidad de las cifras patológicas obtenidas.

Finalmente se aborda el problema de la posible influencia de los tratamientos continuados e intensivos de Tamoxifen sobre el incremento de las pérdidas óseas. No en aquellas pacientes que por

padecer tumores hormonodependientes tuvieron que utilizar esta droga durante bastante tiempo. Dado que en este aspecto, nuestra muestra no es suficientemente representativa nuestras conclusiones no pueden ser definitivas. Solo hemos tratado dar una voz de alarma para futuras investigaciones.

Exponemos en un capítulo reducido los comentarios de nuestra casuística que no fueron abordados en capítulos anteriores. Tratamos así de evitar, la innecesaria repetición de unos conceptos ya tratados y estudiados.

11.2.- CONCLUSIONES:

I.- Hemos estudiado la correlación densitométrica y hormonal en función de la pérdida de la masa mineral ósea en 182 mujeres.

II.- El estudio óseo se ha realizado con un densitómetro de doble absorción fotónica tipo LUNAR DPX-L con software específico, abordando la densidad ósea de la totalidad corporal en 122 casos y densidad ósea del fémur y columna lumbar en 182 casos. Las determinaciones hormonales (por RIA) fueron la FSH, LH, E₁, E₂ PRL, Testosterona, A₂, DHEA-S, Cortisol, CT y PTH.

III.- La densitometría de doble fotón es la técnica imprescindible para un estudio serio de este problema. Los marcadores bioquímicos de remodelación o resorción no aportan la misma exactitud diagnóstica. Pueden tener utilidad en el seguimiento de casos concretos entre dos densitometrías, pero nunca pueden aportar la información clínica que da la densitometría dual.

IV.- Hoy la osteoporosis es la enfermedad metabólica de mayor incidencia como consecuencia del incremento de la supervivencia humana actual. Es una enfermedad multifactorial que puede acarrear

graves consecuencias. De aquí el interés en su conocimiento tanto de ginecólogos como de osteólogos o geriatras.

V.- Pese a sus múltiples publicaciones, la osteoporosis todavía presenta gran variedad de aspectos sin resolver que acreditan la necesidad de estos estudios.

VI.- Normalmente la mujer al llegar a la menopausia ha perdido de un 1 a un 2% de su masa ósea, pero un 25-30% de las mujeres, llegan a perder cantidades más importantes que son grados más o menos profundos de la osteoporosis.

VII.- Hay dos medios para determinar las pérdidas óseas: calculando la desviación estándar de la media del CMO (Z.Score), o calculando la pérdida de la masa ósea expresada en porcentaje sobre el CMO, previa corrección automática que hace el software del densitómetro. Este último es el procedimiento que nosotros hemos seguido.

VIII.- Con arreglo a esta interpretación, se obtienen los siguientes valores: sin osteoporosis, si no hay pérdidas óseas; osteoporosis leve, cuando las pérdidas no superan el 10% de la DMO; pérdidas moderadas, cuando las pérdidas se sitúan entre el 10 y el 20%; pérdidas importantes, cuando éstas comprenden entre 21-30% y pérdidas severas o graves cuando superan el 30% de la DMO. Este procedimiento es fácil de comprender.

IX.- De esta forma, no hay que clasificar a las enfermas en osteoporóticas (Z.Score <-2), osteopénicas (Z.Score <-1) y normales con un Z.Score >-1. En nuestra clasificación siempre que haya pérdida, independientemente de su intensidad, hay osteoporosis leve o severa, pero nunca osteopenia.

X.- La densitometría de la totalidad nos sirve para el estudio global del esqueleto y el estudio analítico de la cantidad de grasa,

músculo y tejido óseo de una persona, señalando las zonas y los porcentajes de estas pérdidas de la estructura humana.

XI.- Al ser una enfermedad multifactorial, hay una diversidad de focos de osteoporosis (4,5 caso por enferma), lo que indica que es una enfermedad generalizada, que afecta a la totalidad corporal.

XII.- Las dos regiones de máxima osteoporosis son la columna lumbar y el fémur, tanto en incremento de lesiones como en intensidad de las mismas. En los brazos, piernas y tronco la incidencia osteoporótica es mucho menor, tanto en el número de lesiones, como en grado de descalcificación.

XIII.- Las lesiones más precoces de origen osteoporótico se observan primariamente en la zona de referencia del triángulo de WARDS, con un 39,73% frente a un 26,78% de lesiones de trocánter mayor. Se trata de una zona que debe estar siempre vigilada.

XIV.- En el fémur hay en conjunto un 41,20% de pacientes sin osteoporosis, un 43,5% de lesiones leves o moderadas y un 14,29% de pérdidas importantes o severas.

XV.- Las fracturas de columna lumbar tienen un umbral de fractura de 0,750 gr/cm² de DMO. En estas condiciones, sólo hemos tenido un 4,4% de casos, mientras que en los segmentos lumbares, L₁-L₄, L₂-L₄ y L₃-L₄ solamente hubo cinco casos (2,74%) de lesiones severas. Esto se debe a que la población estudiada tiene una edad media de 53 años.

XVI.- La vértebra más descalcificada fue la L₂ seguida de la L₄. Hubo un 39,35% de pacientes con afectación de las cuatro vértebras (L₁ a L₄). Existió concurrencia de lesiones lumbares en el 54,47% de los casos, una sola vértebra afectada en el 11,47% y ninguna vértebra descalcificada en el 33,6% de los casos.

XVII.- La correlación hormonal en relación con la densitometría nos ha dado: no hay correlación significativa entre las cifras medias de FSH y LH y el grado de descalcificación . Si la hay entre el valor medio de estas hormonas y la edad de las enfermas en concordancia con el eje hipofiso-ovárico.

XVIII.- Hay correlación significativa entre el IMC, peso, grasa y tejido óseo, pero no la hay entre estos elementos y las dosis de E₁, E₂, A₂. Sin embargo, si la hay entre dichos elementos y las cifras de DHEA-S hasta el punto de que es difícil encontrar osteoporosis con cifras de DHEA-S por encima de los 500 ug/ml. Sin embargo, si hay una clara correlación significativa en sentido decreciente, entre los valores medios de estas 4 hormonas y la edad. Las concentraciones en sangre de E₁, E₂ y DHEA-S son un 40% solamente a los 65 años de las que tienen las pacientes con menos de 40 años.

XIX.- El valor medio de la prolactina y la intensidad de la pérdida de masa ósea no tuvieron correlación alguna. En el grupo de las mujeres mayores de 65 años la cifra media de PRL se elevó a 17,72 ng/ml, cuando la media del grupo era de 11,65 ng/ml. Hubo un 9,88% de hiperprolactinemias que no eran de tipo tumoral o mamario y curaron suprimiendo los tranquilizantes (Diazepan).

XX.- El cortisol de estas pacientes se mantuvo dentro de los límites fisiológicos en todas ellas. No hubo diferencias significativas ni en función de la edad, ni en atención a la pérdida de CMO.

XXI.- Tampoco hubo ninguna paciente con cifras plasmáticas de testosterona fuera de las aceptadas como fisiológicas. No hubo diferencias significativas entre la concentración plasmática de esta hormona y la pérdida de la densidad ósea. Sin embargo, en función de la edad si se aprecian diferencias importantes. Mientras que las mujeres jóvenes de menos de 40 años tenían cifras de 55,25

ng/100ml., las de 51 a 65 años tenían 44,84ng/100ml. y las mayores de 65 años tuvieron tan sólo una media de 38,28 ng/100ml.

XXI.- Con respecto a la testosterona, hay que hacer constar que en un grupo de 22 pacientes que recibieron antes del estudio y durante años, un tratamiento de testosterona/gestágenos no tuvieron osteoporosis en un 63,63%; presentaron una osteoporosis inferior al 5% en un 18,18% de los casos, es decir, se evitó la osteoporosis en un 81,61% de pacientes de edad avanzada.

XXII.- La calcitonina (CT) se mantuvo dentro de dosis muy bajas con respecto a la cifra fisiológica; pero estas cifras no estaban condicionadas ni a grupos de pérdida ósea, ni tampoco estaba influenciada por grupos de edades.

XXIII.- La Somatomedina C, o factor insuliniforme de la hormona del crecimiento, nos ha revelado muy bajas concentraciones por debajo de lo normal, con cifras medias de 0,77 U./ml. Su concentración plasmática no tiene relación significativa ni con la edad, ni con el grado de pérdida ósea. Indudablemente se sabía que las cifras en el climaterio eran bajas, pero nunca creímos que los valores fuesen tan bajos.

XXIV.- La hormona paratiroidea (PTH) es de difícil estudio ya que entra en el metabolismo de varias hormonas y efectos fisiológicos. La hemos solicitado, sobre todo, cuando las pérdidas óseas eran altas o pasaban del 30%. En ningún caso, nuestras enfermas sobrepasaron el límite fisiológico. No hubo relación significativa con las pérdidas de masa ósea. Hubo una mínima diferencia entre mujeres menores de 40 años, con las mayores de 65, ya que las primeras contaban con cifras de 39,00 pg/ml, y las segundas tenían cifras de 31,90 pg/ml.

XXV.- Así pues nosotros creemos que la correlación hormonal se puede reducir al estudio del Índice de Maduración por citología vaginal, la determinación de E₁, E₂, A₂, y DHEA-S con fines de

abaratarse el estudio. Las otras hormonas, PTH, testosterona, cortisol, etc. serán solicitadas sólo en casos concretos.

XXVI.- Los hipoestronismos intensos o persistentes, la castración quirúrgica precoz, el empleo de análogos del GnRH y la toma prolongada de Tamoxifen, obligan a la búsqueda sistemática de la osteoporosis precoz para prevenirla.

XXVII.- Las fracturas osteoporóticas cuando se producen, no tienen recuperación posible. Las secuelas siempre pueden ser graves o severas. La densitometría de doble fotón es la única posibilidad profiláctica que presenta garantías. Los marcadores bioquímicos de resorción o de reparación son insuficientes por sí solos.

XXVIII.- Siempre que se hagan tratamientos hormonales sustitutivos es imprescindible el estudio de los niveles de colesterol, triglicéridos y lípidos en plasma. En la mujer, con la menopausia y a medida que aumenta la edad se incrementa el riesgo de la enfermedad arterial coronaria. Si el ginecólogo quiere tratar la enfermedad menopáusica es imprescindible que también se preocupe del riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- DE LA PIEDRA , C., TORRES, R. y RAPADO, A.- Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en la practica clínica. I .- Formación ósea. E.M.O.. Vol. 2, nº 2, Abril-Junio de 1990, pag. 5.
- 2.- DELMAS, P. D.- Marcadores bioquímicos del turnover óseo en la osteoporosis.- OSTEOPOROSIS II.- Etiología, diagnóstico y tratamiento.- RIGGS, B. L. y MELTON III, L. J.- Edición CIBA-GEIGY. 1989.
- 3.- PENDE, N.- ENDOCRINOLOGÍA.- Milán, 3ª Edición 1932.- 2º Vol.
- 4.- GOLASTEIN, S.- Medical progress: Biology of aging. N. Engl. J. Med. 285, 1120.- 1971.
- 5.- CALKINS, E.- Envejecimiento de células y personas.- Cline. Obstétricas y Ginecológicas. Vol. 1/1981, pag. 169-184.- Interamericana . Mexico. D.F.
- 6.- PLINIUS.- Citado por FISCHER en BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA MUJER.- De HALBAN, J. y SEITZ, L.- Tomo I, pag. 83. Edt. Plus Ultra.- Eloy Gonzalo 5.- Madrid.- 1929.
- 7.- BOTELLA LLUSÍA, J.- La edad crítica. Climaterio y menopausia.- Edt. Salvat S.A.- Madrid.- 1990.
- 8.- ARISTOTELES.- Historia de los animales.- VII, 5 585, a (citado por FISCHER, J.)

- 9.- AËTIO DE AMIDA.- (S. VI a. d. C.) Traducido del latín por CORNERIUS (1542), por RICCI J. V.- Philadelphia Blakiuton.- 1950.
- 10.- PABLO DE EGIDA.- Citado por I. FISCHER (HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 86, (refª. nº 6)
- 11.- OREIBASIO.- Citado por HALBAN-SEITZ, Tomo I. pag. 87.
- 12.- TRÓTULA DE SALERMO.- "De Egritudinibus de Mulierum". Citado por FISCHER (T. I. del HALBAN-SEITZ pag. 97 y POST, J. B.- Ages at menarche and menopause some Medieval authorities. Pop studies 1971, 25; 83-87.
- 13.- SUDOHOFF, K.- Beiträge zur Geschicchte der Chirurgie im Mittelalter. Leipzig I, 1914, II.- 1918.
- 14.- HILDEGARDA DE BINGEN (Stª Bildegard de Bingen 1099-1179).- "Causae et curae". Citada por FISCHER en el HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 100-103.
- 15.-UTIAN, W.H.- Menopause in modern perspective; a guide to clinical practice.- New york, Appleton. Century, Crofts. 1980.
- 16.- WORLEY, R.J.- Menopausia.- Clinical Obstetrics and Gynecology. 1981 Vol. 24, nº 1, March. pag. 164.- Copyright Under the International Copyright Union. Hamper and Row. Publishers. inc.- Mexico D.F.
- 17.- ADMUNDSEN, DW, DIERS, C. J.- The age of menopause in Medieval Europa. Human Biology, 1973, 45, nº 4, 605-612.
- 18.- MISHELL, JRMD, DANIEL, R.- Menopause: Physiology and pharmacology. Sponsoring. Edt. 1987.

- 19.- MARAÑON POSADILLO, G.- La edad critica. Estudio biológico y clínico.- Madrid.- Edt. Ruiz Hermanos, 1ª Edic. 1919.
- 20.- MARAÑON POSADILLO, G.- El climaterio en la mujer y en el hombre.- Edt. Espasa Calpe.- Madrid 1936.
- 21.- MARAÑON POSADILLO, G.- Oras Completas. Edit. Espasa Calpe, 1972, Tomo VIII.- Madrid.
- 22.- LUIS MERCADO.- "De Mulierum affectionibus".- 1579.- Incorporaba a la Gynaecia de Conrad Gesner, Edt. Gaspar WOLF. 1566.- Dividido en 4 partes, la 1ª habla de la menstruación y sus problemas.
- 23.- LANGLY, WILLEM.- Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 146.
- 24.- HERVEY, WILLIAN.- "Exercitationes generationibus animalium". Londres.- 1651.
- 25.- PARE, AMBROSIO.- Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 141.
- 26.- KOSSMAN.- Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ, T. I. pag 170.
- 27.- ROUSSET, FRANCOIS.- *Traté nouveau de l'hysterotokia ou enfentement cesárien.* Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 132.
- 28.- KERCKRING, THEODOR.- *Anthropogeniae inchnographia.* Amsterdam, 1671.
- 29.- REIHNIER DE GRAAF.- 1672 .- En F, WEINDIER. *Geschichte der gym. Anat.* pag. 140.

- 30.- FASBENDER.- Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ, T. I. pag. 140.
- 31.- BAUHIN, KASPAR.- De ovariis mulierum et generationis historia. Publicada en Leipzig 1680 en "Circulus anatomico-physiologicus".
- 32.- POTT, PERSIVAL.- Chirurgical Observations. London.- 1775 y Sämtl chir. werke. Ed. alemana.- T. II. pag. 530.- 1787.
- 33.- TITUS, SIMON DANIEL.- "Cessation Monstruorum of Menesium".- 1710.- Vrastrilavia.
- 34.- FORTHERGITT.- London.- 1776.- On the proper management at cessation of the menses. Medical observations and inquiries. London 5: 160, 1776.
- 35.- ASHWELL, S.- 1828 A. Practical treatise on parturition comprising the attending circumstances, etc. 101, T. Tegg. Londres.-
- 36.- HALL, M. 1827. Commentarios of some of the most important descases of the famale, pag. 315 Rees, Orme, Brown, & Green. Londres.-
- 37.- LEAKE, J.- Chronic or slow diseases peculiar to women.- London.- Baldwin, 1777.
- 38.- DE GARDENE.- Sur les avis a donner aus femmes qui entrent dans l'age critique X; 11-42, 4°. Paris 1812. n°108,90. Del Index Catalogue of the Library of the Surgeon- General's Office. U. S. Army Firal Series Vol. 5.
- 39.- COLOMBAT DE L'ISERE, M.- Treatise on the disease of famales. Treatiose on the diseases of fermales. Transilated by Meigs CD. Blanchad L. Philadelphia. Lea 1845.

- 40.- CHARASSE , H.- Advice to a wite. Philadelphia-Lippincott.- 1868.
- 41.- BRONER, E.- The menopause In: Cyclopaedia of Obstetric and Ginecology, Vol.V.II, New York. William Wolod. 1877.
- 42.- TILT, E. J.- The change of life in health and disease: A. Practical treatice on the nervons and decline of life 2ª Edt. John Churchill, Londres. 51, 1882.
- 43.- KLENCKE.- 1873. Citado en Hormonoterapia en el climaterio.- Ed. CIBA-GEIGY. 1990.- Barcelona.
- 44.- DENMANN, THOMAS.- Del Hospital de Middlesex, 1787 Citado por FISCHER en HABLAN-SEITZ. T. I. pag. 179 y 205.
- 45.- PROCHASKA, GEORGE.- Citado por STRECKER JR y LAURITZEN CH, en hormonoterapia en el climaterio. Ediciones CIBA-GEIGY.- ANCORA S. A.- 1990 pag. 4.
- 46.- TILT, E. J.- The change of life health and disease. En Churchill del Index Catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office USA; Army First Series Vol. 5.
- 47.- HALBAN, JOSEP.- Citado por FISCHER en HALBAN-SEITZ.- T. I. pag. 164.
- 48.- HITSCHMANN, ADLER y R. SCHRÖEDER.- Citados por STRECKER JR y LAURITZEN CH, en hormonoterapia en el climaterio. Ediciones CIBA-GEIGY.- Ed. Ancora S. A. Barcelona.- 1990.
- 49.- BUTENANDT y DOISY.- 1929 Citados por STRECKER JR y LAURITZEN CH, en hormonoterapia en el climaterio. Ediciones CIBA-GEIGY.- Ed. Ancora S. A. Barcelona.- 1990.

- 50.- LAURITZEN, CH.- Hormonoterapia en el climaterio. Ediciones CIBA-GEIGY.- Ed. Ancora S. A. Barcelona.- 1990.
- 51.- ALLEN, W y CORNER, G.- 1930.
- 52.- BUTENANDT.- 1932.- Sintesis de la progesterona.
- 53.- ARASA, F.- El avance social y su repercusión en la medicina de la totalidad. Conferencia pronunciada en el Congreso de la Sociedad Italiana de Medicina Preventiva y Social en Montecarlo el 25-XI-1967, publicada en Follia Humanística, T. VI, nº 62, Febrero 1968, pag. 133-39.
- 54.- BOTELLA LLUSÍA, J.- Endocrinología de la mujer, 5ª Edición. Edt. Científica Médica, Barcelona.- 1976.
- 55.- YUNG, J. Z.- An introduction to the Study of Man. Oxford. Clarendon Press.- 1971.
- 56.- WORLEY, R. J.- Menopausia.- Clinic. Obstetc. y Ginecolgc. Vol. I/1981, pag. 166.- Interamericana.- Mexico D. F.
- 57.- LYONS, A. S. y PETRUCCELLI, R. I.- Medicine Illustrated History.- Edt. Harry N. Abrams.- Incorporated.- New York.- 1978.
- 58.- PERELLO, J.- Historiascope de la Medicina.- Ed. Carlo Erba.- Barcelona.- 1964.
- 59.- SHERMAN, B. M. Y KORENMAN, S. G.- Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughtout reproductive life.- J. Clin. Invest: 53; 699, 1975.
- 60.- STRECKER, J. R. y LAURITZEN, C.- Hormonoterapia en el climaterio. Vol. I.- Edt. CIBA-GEIGY.- Ed. Ancora S. A.- Barcelona 1990.

- 61.- HANEY, A. F.- Fisiología del climaterio. *Clinic. Obstet. Gynecolog.* Vol. 2/1986, pag. 512-532.- Edt. Interamericana.- Mexico D. F.
- 62.- STANFORD, J. L., HARTGE, P., BRINTON, L. A., HOOVER, R. N. y BROOKMEYER, R.- Factores que influyen sobre la edad de la menopausia normal.- *J. Chronic. Dis.* 40, 995, 1002.- 1987.
- 63.- CABALLERO GORDO, A.- La menopausia y sus problemas.- Grafimad.- Madrid.- 1985.
- 64.- O.M.S.- Datos estadísticos de la supervivencia femenina.- 1990.
- 65.- SCRAGG, RFR.- Menopáuse and reproductive span in rural Niugini. Presented at the Annual Symposium of the Papua New Guinea medical Society.- Port Moresby; 126, 1973.
- 66.- WYON, JB., FINNER, SL., GORDON JE.- Differential age at the menopause in the rural Pujab India *Popul Index*: 32, 328.- 1966.
- 67.- McMAHON, B. y WORCESTER, J.- Age at menopause: United States 1960-62.- Rockville, Maryland: National Center for Health Statistic, Series 11. N° 19, PHS Publication N° 1000.- 1966.
- 68.- WILLET y colb.- Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am. J. Epidemiol* 117; 651.- 1983.
- 69.- FLINT, M.- Cross cultural factors that age of menopause, in Van Keep PA., Greenblatt RB., Albeaux.- Frenet M.(Edts.): *Consensus on Menopause Research.* Baltimore, University Park Press; 73-83.- 1976.

- 70.- FLINT, MP.- *Sociology and anthropology of the menopause*, in van Keep PA, Serr DM (eds): *Female and Male Climateric*. Lancaster, England, MTP Press Ltd; 1-8.- 1979.
- 71.- BENJAMIN, F.- *The age of menarche and of menopause in white southafrican women and certain factor influencing these time*. Afr. Med. J. 34, 316-322.- 1960.
- 72.- TAURELLE, R. y TAMBORINI, A.- *La menopause*.- Ed. Masson.- 1990.
- 73.- FLIUT.- 1989 *Citado por Ripoll Jarauta, A.- Sintomatología inmediata en el Climaterio*.- Tesis Doctoral.- Univ. Complutense Madrid, 1990.
- 74.- CURRIER, A.- *The Menopause*.- New York, D. Appleton & Co. 1987.
- 75.- KIRSCH, E. H.- *The Sexual Life of Women and the Physiological and Hygienic Aspects* (tranlated from German by N. Paul). New York, Allied Book Co. 1928.
- 76.- CRUZ COKE, R.- *Genetic characteristics of high altitude in Chile*. Paper presented at the Meeting of Investigators on population Biology of Altitude. Washington, D. C.- November, 13-17.- 1967.
- 77.- ANDERSENES, TRANSBOL, I. y CHRIANSEN, C.- *Is smoking of menopause?* Acta Med. Scan. 212, 137, 1982.
- 78.- EDMAN, CD.- *The climateric*. En Buchsbaum HJ, dir.- *The menopause*, 23-33 Springer. Berlin.- 1983.
- 79.- GOODMAN, LS. y GILMAN, A.- *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York.- Mc Millan Publishing Co. 1975.

- 80.- BARONJA y colb.- Cigarette Smoking and other correlates of cytologic estrogen effect in postmenopausal women. *Fertil & Esteril*: 50/5; 766-771.- 1988.
- 81.- KHAW, KT., TAZUKES, BARRET-CONNOR, E.- Cigarette smoking and other correlates of Cytologic estrogen effect in postmenopausal women. *N. England J. Med.* 318; 1705.- 1988.
- 82.- JUSZMAN, L., VAN LITH, ND. y ZAUT, YCA.- The perimenopausal symptoms *Med. Gynecol. Soc.*; 4; 268-276.- 1969.
- 83.- Mc KINLYS, S., JEFREYS, M. y THOMPSON, B.- An investigation of the age at menopause. *Br. J. Prev. Soc. Med*; 28:16.- 1974.
- 84.- PUMPIANSKY, R.- Age at natural menopause. *Harefuah*; 77: 531.- 1967.
- 85.- WYSHAK, K.- Menopause in mothers of multiple births and mother of singletons only: *Soc. Biol.* 25; 1:52.- 1978.
- 86.- UTIAN, WH.- The etiology of menopause. In: Utian WH ed. *Menopause in modern perspective: a guide to clinical practice.* New York. Appleton-Century-Crofts; 16.- 1980.
- 87.- COULAM, CB., ANDERSON, SC. y ANNAGEN, JF.- Incidence of premature ovariam failure. *Obstet. Gynecol.* 67604-611.- 1986.
- 88.- RICHARDSON, S., SONIKAS, V. y NELSON, JF.- Follicular depleccion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65; 1231. XII.- 1987.

- 89.- SOBERON, J., CALDERON, JJ. y GOLZIEHER, JW.- Relation of parity to the age at the menopause.- Am. J. Obstet. Gynecol; 96-96-100.- 1966.
- 90.- GRAY, RH.- The menopause, epidemiological and demographic considerations. En Bearh. RJ. (dic): The menopause, 25-40 MTP Press, Lancaster.- 1976.
- 91.- MISHELL, JRMD. y DANIEL, R.- Menopause: Physiology and Pharmacology. Sponsoring Editor. 1987.
- 92.- JUDD, HL., LUCAS, WE. y YEN, SSC.- Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstendione levels in patients with endometrial cancer. AM. J. Obstet. Gynecol. 118; 793.- 1974.
- 93.- HANEY, AF.- Fisiología del Climaterio.- Clin. Stet. Gynecolg. 2; 512.- 1986.- Interamericana. Mexico.
- 94.- CONDE LOPEZ, VJM., LOPEZ FERNANDEZ, M^aN. y colb.- Aspectos historicos y conceptos básicos relacionados con el climaterio y la menopausia.- En: Transtornos afectivos en la menopausia.- Edit. Comite de la prevención y tratamiento de las depresiones.- Barcelona. 1993.
- 95.- GOSWAMY, RK., CAMPBELL, S., ROYSTON, JP., BHAN, RH., BATTERSBY, VJ., HALL, VJ., WHITEHEAD, MI. y COLLINS, WP.- Tamaño ovárico en las mujeres postmenopáusicas.- Br. J. Obstet. Gynecol. 95; 795-801- Agosto.- 1988.
- 96.- SHERMAN, BW., WEST, JH. y KORENMAN, SG.- The menopausal transition: Analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of loder women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42; 629.- 1976.

- 97.- ABRAHAM, GE.; MAROULIS, GB. y MARSHALL, JR.- Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurements of plasma progesterone. *Obstet. Gynecol.* 44; 522-7.- 1974.
- 98.- BAKER, T.- A Quantitative and Cytological Study of Germ cells in Human Ovaries. *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B.* 158; 417.- 1963.
- 99.- BARBIERI, RL., Mc SHANE, PM. y RYAN, KJ.- Constituyentes del humo del cigarrillo inhiben la aromataasa de la célula de la granulosa humana.- *Fertil & Esteril*, 46; 232-236.- Agosto.- 1986.
- 100.- REINDOLLAR, RH., NOVAK, M., THO, S.P.T. y Mc DONOUGT.- Amenorrea de comienzo en la edad adulta: In estudio de 262 pacientes.- *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155; 531-543, Septiembre.- 1986.
- 101.- BONILLA MUSOLES, F., TORRES, JV., RENEN, J. y HERNANDEZ YAGO, J.- How do oocytes disappear ? *Arch. Gynecol.* 1975; 218: 233-241.
- 102.- JONES, EC. y KROHN, PL.- Influence of the anterior pituitary on the ageing process in the ovari.- *Nature*: 185; 1153.- 1957.
- 103.- MARSH, JM., SAVARD, K. y LEMAIRE, WJ.- Stereoidogenic capacities of the Differents Compartiment of the Human Ovary, in the Endocrine Function of the Human Ovary. VTH James: M. serio y G. Giusti, eds., pag. 37. Academic Press. New York, 1976.
- 104.- YEE, CY. y RYAN, RJ.- Specific Blending of LH and HCG to the Ovarian Receptors, in the Endocrine Function to the human

ovary. VTH James: M. serio y G. Giusti, eds., pag. 37. Academic Press. New York, 1976.

105.- EDMAN, CD. y Mc DONALD, PC.- The Role of Extraaglandular Estrogen in Health and Disease, in the Endocrine Function to the human ovary. VTH James: M. serio y G. Giusti, eds., pag. 37. Academic Press. New York, 1976.

106.- BOTELLA LLUSÍA, J., SANCHEZ GARRIDO, F. y ORIOL BOSCH, A.- El origen de los Estrógenos en la postmenopausia.- Acta Ginc. 27, 523.- 1975.

107.- JUDD, HL.- Hormonal dynamics associated with the menopause. Clin. Obstet. Gynecol.- 1976, 19; 775.

108.- MEMBRIVES, JR.- Hipertrichosis ideopática, en Monografías Ginecologicas, T. I. Calatroni, CJ. y Bur GE.- pag. 192.- EL Ateneo Edt. Buenos Aires.- 1972.

109.- GOSDEN, RG.- Biology of the menopause. The causes and consequences of ovarian ageing. Academic Press, London.- 1985.

110.- JUDD, HL., SHAMOUKI, TK., FRUMAR, AM. y LAGASSE, LD.- Origin of serum estradiol in postmenopausal women.- Obstet. Gynecol.- 1982. 59; 680.

111.- REYES, FI., WINTER, JSD. y FAYMAN, C.- Pituitary Ovarian Relationship Preceding the menopause.- Amer. J. Obst. & Gynec. 129, 557.- 1977.

112.- NICOSIA, SV.- Ovarian changes through the life cycle. En MASTRONIANNI, L., PAULSEN, CA., eds: The climateric. New York. Plenum Press.- 1986, pp. 170-190.

113.- CRASEY y Mc DONALD, PC.- Citado por STRECKER y LAURITZEN (60), pp. 12.

114.- CALAF ALSINA, J., GUINOT GASULL, M. y ROCA, B.- Endocrinología de la mujer perimenopáusica en el periodo postmenopáusico, en *Climaterio y Menopausia*, S. Palaciós, Ciba-Geigy, 1992, pag. 16.

115.- RYAN, KJ., PETRO, Z. y KAISER, J.- Saeroid Formation by Isolated and Recombined ovarian granulosa and thecal cells.- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28; 355.- 1968.

116.- SPEROFF, L., GLASS, RH. y KASE, NG.- Endocrinología ginecológica e infertilidad.- Edit. Toray, S.A. Bercelona.- 1975, pp.10.

117.- USANDIZAGA, J.A.- Endocrinología de la menopausia y el climaterio. *Tribuna Med.* pag^a 13 al 18.- 6-XII-1991.

118.- SCHINDLER, AE., EBERT, A. y FRIEDRICH, E.- *J. Clin. Endocrinol.* 35, 627.- 1972.

119.- NAFTOLIN, F., RYAN, FT. y PETRO, Z.- *J. Clin. Endocrinol.* 33; 327.- 1972.

120.- ENRIORI, CL.- Bioquímica de las Hormonas Esteroides, en *Monografías Ginecologicas I.*- Calatroni CJ. y Bur. GE.- Librería El Ateneo. Editorial. Buenos aires.- 1972.

121.- GALLURT MOREIRA, P.- Osteoporosis.- Capitulo 8.- Edit. Amour Farmaceutica 1986. pp: 71-86.

122.- GOLDZICHER, JW. y FARRIS, B.- *Acta Endocrinol.* 54; 452.- 1967.

123.- LITTLE, K.- Bone Behavior.- Academie Press.- London, New York.- 1973.

- 124.- POMNER.- 1885. Citado por Gallurt Moreira.- Osteoporosis.- 71- 86.- 1984.
- 125.- MARCELUS DONATUS.- 1597. Citado por Gallurt Moreira.
- 126.- VERNEY.- "Traté del Maladies des Os".- Paris.- 1751.
- 127.- DENMAN, TOHMAS.- Citado por FISCHER en el HALBAN- SEITZ, T. I. y Deutsch. Archv. JFK. Me. 129.- 1919.
- 128.- COOPER, Sir ASTLEY.- Citado por J. GRIFFIN.- Osteoporosis and the risk of fracture.- Office of Health Economics.- 1990.- Ciba- Geigy.
- 129.- BRUNS, P.- Die Allgemeine hehre von den Knockenbrüchen. Deutsche Chirurgie, 27, 1- 400.- 1882.
- 130.- BASSET CALL.- Efect of force on skeketak tissues. In: Downey JA. and Darling RC.- Edts. Physiological basis of rehabilitative medicine. Philadelphia: WB. Saunders, 1971-283.
- 131.- JIMENEZ DIAZ, C.- Lecciones de patología medica.- Tomo IV, 2ª Edc. Edt. Cientif. Medc.- Madrid- Barcelona.- 1942, pag. 637.
- 132.- MELENGRACHT, E.- 1938 Osteomalacia of the spinal column from deficient diet or from disease of the digestive tract. Acta Med. Scrandinavica: 101; 138-13-1938.
- 133.- ALBRIGHT, F., BLOOMBERG, F. y SMITH, P.H.- Post-menopausal osteoporosis.- Trans. Assoc. Am. Phys. 55; 298-305.- 1940.
- 134.- ALBRIGHT, F., SMITH, P.H. y RICHARDSON, A.M.- Post-Menopause osteoporosis ist clinical fractures. Journal of the American Medical Associations, 116: 2465-2474.- 1941.

135.- ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E.C. y FORBES, A.P.- Conference on Metabolic aspects of convalescence including bone and wound healing. Transactions of the sixth meeting. Josiah Macy Jr. Foundation New York. 148.- 1944.

136.- ALBRIGHT, F.- The effect of hormones on osteogenesis in man. Recent. Prog. Horm. Res. 1: 293-353.- 1947.

137.- ALBRIGHT, F. y REIFENSTEIN, E.C.- Metabolic bone disease: osteoporosis. In: Parathyroid glands Metabolic Bone Disease. Edited by F. Albright y E.C. Reifenstein; pp. 145-204.- Williams & Wilkins, Baltimore.- 1948.

138.- BAUER, W. AUB, JC. y ALBRIGHT, F. - Studies of calcium and phosphorus metabolism. V. study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. J.Exp. Med. 49:145-161.- 1929.

139.- SMITH, P.H.- Osteoporosis: Cause and Manegement. Brit. Med. J. 294; 329-332.- 1987.

140.- ANDERSON, I.A.- Post-menopausal osteoporosis, clinical manifestations and the treatment with estrogens.- Quart. J. Med. 19; 67-96.- 1950.

141.- URIST, M.R.- Tratamiento ortopedico de las osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas.- En: Osteoporosis, T. 1/2 de clinica Endocrinológica, pag. 1-19.- 1974.- Edt. Salvat. Barcelona en donde se citan todos los trabajos del autor sobre osteoporosis desde el 1985, (11 en total).

142.- VICENT, P.J. y URIST, M.R.- Senile and post-menopausal. Reunds of the Teaching Staf. Wadsworth General Hospital, V.A..- Los Angeles. 3; 19-22. 1959.

143.- NORDIN, B.E.C.- Osteoporosis.- Vol. I, T. 2 de la Clinic. Endocrinol. 1974.- Edt. Salvat- Barcelona.

144.- NORDIN, B.E.C., Mc GREGOR, J. y SMITH, D.A.- The incidence of osteoporosis in normal women: ist relation to age and the menopause.- *Quart. J. Med.* 137: 25-38.- 1975.

145.- NORDIN, B.E.C., HORSMAN, A. y AARON, J.- Diagnostic procedures. In: *Calcium phosfate and magnesium metabolism.- Clinical Physiology and Diagnostic procechures.* Edit. ley B.E.C. Mordin pp.469-524, Churchill, Livingstone. New York.- 1976.

146.- NORDIN, B.E.C., PEACOCK, M., AARON, J y colbs.- Osteoporosis and osteomalacia.- *Clin. Endocrinol. Metab.* 9; 1. 1980.

147.- BORROWS, H.J. y GRAHAM, G.- Spinal osteoporosis. Causa unknow *Annals of the Reumatic Diseases.-* 6; 129-145.- 1947.

148.- BAUER, G.C.H., CARLSSON, A. y LINDQUIST, B.- Accretion rato of bone salt in osteoporosis studied, by means of 33 P. *Acta Med. Scandinavica* 128, 139-142.- 1957.

149.- JACKSON, W.P.U.- Osteoporosis of unknown cause in younger people; idiopathic. *Journal of Bone & Joint Surgery.* 40 B- 420- 441.- 1958.

150.- HIOCO, D., MIRAVET, L. y BORDIER, P.H.- Physiopatology and treatment of osteoporosis in younger men.- In: *Bone and Tooth* (Edt. Blackwood), 365-397.- 1964.

151.- SEVILLE, P.D.- Observation on 80 women with osteoporotic spine fractures. In: *Osteoporosis.* Edt. Barzel. U. New York: Grune and Stratton.- 1970.

152.- Síndrome de Osteoporosis de la columna vertebral.- En: Osteoporosis, V. 1, T. 2, pag^a 20-28 de Clinic. Endocrinol. 1974.- Edt. Salvat S.A.- Barcelona.

153.- THOMSON, D.L. y FRAME, B.- Involutional osteopenia, current concepts.- Ann. Intern. Med. 85; 789.- 1976.

154.- NORDIN, B.E.C.- Osteoporosis with Particular Reference to the Menopause. In: The Osteoporotic Syndrome: Defection, Prevention and Treatment. First Edition (Ed. Avioli L.V.) 1983.- Grune and Stratton. New York.- 1983.

155.- GRIFFIN, J.- Osteoporosis and the risk of fracture.- Office of Health Economics.- 1990.- Ed. Ciba-Geigy.

156.- ROBBINS, S.L. y COTRAN, R.S.- Patología Estructural y Funcional.- 2^a Edic. Interamericana.- Mexico.- 1985.

157.- BAUER, W., AUB, J.C. y ALBRIGHT, F.- Studies of calcium and phosphorus metabolism. V.A. Study of the bone trabécular as a readily available reserve supply of calcium. J. Exp. Med. 49; 145-161.- 1929.

158.- ALFFRAM, P. y BAUER, G.C.H.- Epidemiology of fractures of the forearm. Journal of Bone and Joint Surgery, 44A; 105-144.- 1962.

159.- MORGAN, B.- Envejecimiento y osteoporosis, en especial en la Osteoporosis de la columna vertebral.- En: Osteoporosis, V.2, T.1, pag^a. 29 de Clinicas Endocrinológicas.- Edit. Salvat, Barcelona.- 1974.

160.- ARMELAGOS, G.I.- Disease in ancient Nubia. Changes in disease patterns from 350 B.C. to A.D. 1.400 demons trate the interaction of biology and culture. Science: 163; 255-259.-1969.

161.- PERZIGIAN, A.J.- The antiquity of age-associated bone desmineralization in man. *Journal of the American Geriatric Society*, 21; 100-105.- 1973.

162.- PERZIGIAN, A.J.- Osteoporotic bone loss in two Prehistoric Indian populations. *American Journal of Physical Anthropology* 39; 87-96.- 1973.

163.- MEUNIER, P.J.- Valoración del turnover óseo por histeromorfometría en la osteoporosis.- En: *Osteoporosis: Etiología, Diagnostico y Tratamiento de RIGGS, B.L. y MELTON III, L.J.*- pag^a 343, Tomo II.- 1988 Ed. Ciba-Geigy.

164.- WORLEY, R.J.- Edad, Estrogenos y Densidad ósea.- En: *Clinica Obst. Ginecolog.* Vol: 1/1981, pag^a 287.- Interamericana.- Mexico.

165.- MEEMA, H.E., BUNKER, M.L. y MEEMA, S.- Los of compact bone due to menopause.- *Obstetrics and Gineacology* 26, 333-343.- 1965.

166.- JOSANI, C., NORDIN, B.E.C., SMITH, D.A. y SWANSON, I.- Spinal osteoporosis and menopause.- *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58; 441-444.- 1965.

167.- RIGGS, B.L. y MELTON, L.J.- Involutional Osteoporosis.- *New England Journal of Medicine*, 1976-1986.- 1986.

168.- MEUNIER, P., COURPRON, P., EDOUARD, C., BERNARD, J., BRINGUIER, J. y VIGNON, G.- Involución fisiologica senil y rarefacción patologica del hueso.- En: *Osteoporosis, Clin. Endocrinolg.* Vol. 1/2.- 1974.- Edt. Salvat S.A.- Barcelona.- pag^a 80.

169.- ISKRANT, A.P. y SMITH, R.W.- Osteoporosis in women 45 years and over related to subsequent fractures. *Publ. Health Rep.* 84, 33.- 1969.

170.- CHESTNUT, CH.- An appraisal of the role of estrogens in the treatment of postmenopausal osteoporosis.- *J. Am. Geriatric Soc.* 32; 604.- 1984.

171.- HAMMOND, C.B., JELOVSEK, F.R., LEE, K.L., CREASMAN, W.T., PARKER, R.T.- Effects of longterm estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133; 525.- 1979.

172.- LOBO, R.A., Mc CORMICK, W., SINGER, F. y ROY, S.- Depomedroxyprogesterone Acetate compared with conjugated estrogen for the treatment of postmenopausal women. *Obstet. Ginecol.* 63; 1, 1984.

173.- LINDSAY, R., HART, D.M., PURDIE, D., FERGUNSON, M.M., CLARK, A.S. y KARSZEWSKI, A.- Comparative effects of estrogen and progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin. Sci. Med.* 54; 193.- 1978.

174.- IOSIF, C.S. y BEKASSY, Z.- Prevalence of genitourinari symptoms in the late menopause.- *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 63; 257.- 1984.

175.- PRISCITELLI, J.T. y PARKER, R.T.- Cuidado primario de la mujer menopáusica.- *Clin. Obstet Ginecol.* Vol. 2/1986, pag^a 443.

176.- MELTON, J.L. y RIGGS, B.L.- Epidemiology of Age-related Fractures. In: *The osteoporotic Syndrome. Detection, Prevention and treatment. Second Edition* (Ed. Avioli L.V.). 1987. Grune and Stratton, New York.

- 177.- PALACIOS, S. y MENENDEZ,C.- En climaterio y menopausia, capt. 12, pag^a 129.- Edic. Ciba-Geigy.- Madrid.- 1992.
- 178.- Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedades óseas. Asociación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabolicas óseas. Osteoporosis postmenopáusica. Ed. Claus Christiansen. Beente Riis, A. Rapado, 1990.- Pag^a 16.
- 179.- WALLACE, W.A.- The Increasing Incidence of Fractures of the Proximal femur an Orthopaedic Epidemic.- Lancet; 1.413-1.415.- 1983.
- 180.- DAVIS, M.E., STRANDJORD, N.M. y LANZL, L.H.- Estrogens and the ageing process. JAMA.- 196; 219-224.- 1966.
- 181.- GRAN, S.M., POZNANSKY, A.K. y NAGY, J.M.- Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Radiology, 100; 509-518.- 1971.
- 182.- BECK, J.S. y NORDIN, B.E.C.- Histological assesment of osteoporosis by iliac crest biopsy.- J. Pathol. Bact. 80; 391-399.- 1960.
- 183.- ZWART MILEGO, J.- La densitometría ósea un moderno método de diagnóstico.- JANO, V. XLV; 1.050, 37-42.- 1993.
- 184.- HIPE.- Hospital In-patient enquiry, 1985, citado por GRIFFIN (155).
- 185.- DIAZ CURIEL, M.- Fisiopatología de la osteoporosis postmenopáusica.- Cap. 11 de Climaterio y Menopausia.- S. Palacios.- pag^a 119, Edic. Ciba-Geigy.- Madrid. 1992.
- 186.- HEANEY, R.P.- Factores nutricionales en la salud del hueso.- Osteoporosis, RIGGS, B.L. y MELTON, L.J., Tomo II, pag^a 388-404. 198 1989.- Edt. Ciba-Geigy.

187.- GUYTON, A.C.- Tratado de Fisiología Médica.- 6ª Edición.- Interamericana, Mexico.- pagª 1.148- 1984.

188.- GOWEN, M.- Relaciones entre el sistema inmune y la formación y destrucción del hueso.- E.M.O.- Vol. 1, N° 2, Octubre- Noviembre.- 1989.

189.- NISTAL, M.- Atlas de citología e histología humana.- Edt. Marban.- Colc. Libro Slide Médico.- Madrid, 2ª Edición, pagª 21.- 1979.

190.-HAM, A.W. y CORMACK, D.H.- Tratado de Histología.- 8ª Edición.- Interamericana, pagª 421-471.- Mexico.- 1984.

191.- DI FIORE, M.S.H.- Atlas de Histología Normal.- 7ª Edición Edt. EL Ateneo.- Buenos Aires. pagª 26.- 1981.

192.- PARFITT, A.M.- Remodelación y pérdida de hueso.- Fisiopatología de la osteoporosis.- Clinc. Obst. Ginecolg. Vol; 4/1987.- pagª 751-771.

193.- PARFITT, A.M. y DUMCAN, H.- Metabolic bone disease affecting the spine. In: Rothman R. Simeone F. Eds.- The spine, 2 and Ed, Phyladelphia: W.B. Saunders, 1982: 775.

194.- HAM, A.W.- Some histophysiological problems peculiar to calcified tissues. J. Bone Joint surg. 34-A; 701.- 1952.

195.- ROSSMUNSEN, H. y BORDIER, P.- The cellular basis of metabolic bone disease.- N. England. J. Med. 289; 25.- 1973.

196.- HOLTROP, M.E. y WEINGER, J.M.- Ultraestructural evidence for a transport system in bone.- Proc. 4 th Parathyroid Conference. Amsterdam.- Excerpta Medica.- 1971.

- 197.- HAM, A.N.- En Cowdry's Special Citology.- 2ª ED. ro. 2.- New York.- Hoeber.- 1932.
- 198.- PARFITT, A.M.- Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanism and biomechanical consequences. a) Differences between rapid and slow bone loss. b) Localized bone gain. *Calcif. Tissue Int.* 36 (suppl): S 123.- 1984.
- 199.- SEELING, M.S.- Magnesium requirements in human nutrition.- *Magnesium Bull.* 3, 26-47.- 1981.
- 200.- DEULOFEU, R., GIMENEZ, N., MASSÓ, J., BENARROCH, G., MARTIN, J.L. y BALLESTE, A.M.- Magnesio y nutrición.- *Lab. 2.000:* 49, 5-13-50 Febrero.- 1994.
- 201.- ERIKSEN, E.F., STEPHEN, F. y LAWRENCE RIGGS.- Tratamiento de la Osteoporosis con fluoruro sódico.- En *Osteoporosis, T.II*, de RIGGS, B.L. y MELTON III, L.J.- Ed. Española.- Edic. Ciba-Geigy.- pagª 451-470.- 1989.
- 202.- SINGH, A., JOLLY, S.S., BANSAL, B.C. y MATHUR, C.C.- Endemic fluorosis: epidemiological, clinical and biochemical study of chronic fluorine intoxication in Punjab (India).- *Medicina (Baltimore)*, 42; 229-246.- 1963.
- 203.- RIGGS, B.L., SEEMA, E., HODGSON, S.F., TAVES, D.R. y O'FALLOW, W.M.- Effect of fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis: by sodium fluoride. In: *Fluoride and C.A. Baud*, pp 228-232.- Hans Huber Publishers, Barn. Switzerland. 1982.
- 204.- LANE, J.M., HEALEY, J.H., SCHWARTZ, E., VIGORITA, V.J., SCHNEIDER, R., EINHORN, T.A., SUDA, M. y ROBBINS, W.C.- Treatment of osteoporosis with sodium fluoride and calcium: effects on vertebral fracture incidence and bone histomorphometry. *Orthop. Clin. North. Am.*, 15; 729-745- October.- 1984.

- 205.- TAUBMAN, M.B., GOLDBERG, B. y SHER, C.J.- Radioimmunoassay for human procollagen.- Science.- 186; 1.115-1.118.- 1974.
- 206.- DELMAS, P.D.- Bone gla-protein (osteocalcin); a specific marker for the study of metabolic diseases. In: *International Congress on Calcitropic Hormones and Calcium Metabolism*. Edited by M. Cecchetti and G. Segre pp 19-28. ICS 679. Elsevier Science Amsterdam. 1986.
- 207.- PARFITT, A.M. y KLEERKOPER, M.- Diagnostic value of bone histomorphometry and comparison of histologic measurements and biochemical indices of bone remodeling. In: *Osteoporosis*. Edited by C. Christiansen, C.D. Arnaud, B.E.C.N. Ordin, A.M. Parfitt, W.A. Peck and B.L. Riggs, pp-111-120. Aalborg Stiftsbogtrykkeri, Glostrup, Denmark. 1984.
- 208.- PEREZ-JARAIZ, M.D.- Screening bioquímico de la pérdida de masa ósea postmenopáusica.- Tesis Doctoral.- 1993.- Alcalá de Henares.
- 209.- DELMAS, P.D., STENNER, D., WAHNER, H.W., MANN, K.G. y RIGGS, B.L.- Serum bone gla-protein increases with aging in normal women: implications for the mechanism of age-related bone loss. *J. Clin. Invest.* 71: 1.316-1.321.- 1983.
- 210.- EPSTEIN, S., POSER, J., Mc CLINTOCK, R., et al.- Differences in serum bone gla-protein with age and sex.- *Lancet*, 1: 307-310.- 1984.
- 211.- FOGELMAN, I., POSER, J.W., SMITH, M.L. et al.- Alterations in skeletal metabolism following oophorectomy. In: *Christiansen, C., Arnaud, C.D., Nordin, B.E.C., Parfitt A.M., Peck, W.A., Riggs, B.L. (eds.). Osteoporosis*.- Aalborg Stiftsbogtrykkeri. Denmark, pp 519-521, 1984.

212.- STOCK, J.L., CODERRE, J.A. y MALLETT, L.E.- Effects of a short Course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61; 595-600.- 1985.

213.- CANNATA ANDIA, J.B., GÓMEZ ALONSO, C. y DIAZ LOPEZ, J.B.- Nutrición y metabolismo óseo: una realidad obvia pero compleja.- En *Osteoporosis secundarias*. Edit. Aurelio Rapado.- 1.- Ahoemo.- Pharma Consult. S.A. Edipharma S.A.- Barcelona.- 1994.

214.- GUAÑABENS, N.- Osteodistrofía hepática y gastrointestinal.- En *Osteoporosis Secundarias*. Edt. Aurelio Rapado, 1, pp 13-32.- Ahoemo.- Pharma Consult. S.A. Edipharma S.A.- Barcelona.- 1994.

215.- CUMMINGS, S.R., KELSEY, J.L., NEVITT, M.C. Y O'DOWD, K.L.- Epidemiology of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures. *Epidemiological Reviews*, 7; 178-207.- 1985.

216.- SEEMAN, E., HOPPER, J.L., COOPER, M.E., PARKINSON, E., Mc KAY y JERUMS, G.- Reduced Bone Mass in Daughters of women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*: 320; 554-558.- 1989.

217.- FELSON, D.T.- Prevención de las fracturas.- *Hospital Practice (Edts. Español)*, Vol. 4, nº 2, Febrero.- pp 25.- 1989.

218.- De LUCA, H.P.- 25-Hydroxycholecalciferol, the probable metabolically active form of vitamin D.- *Insolation, identification and subcellular location*.- *The Am. J. Cl. Nut.* Vol. 22, nº 4, pp 412-424.- 1969.

- 219.- De LUCA, H.P. y BLUNT, J.W.- The synthesis of 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃.- Biochem. Vol. 8, n° 2, pp 671-674.- 1969.
- 220.- FRASER, D.R., KODICEK, E. y colbs.- Identifacations of 1,25-dihydrocholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. Nature, Vol. 230, n° 1, pp 45-51.- 1975.
- 221.- NORMAN, A.W.- Problems relating to the definition of an internation of calciferon VII. Localization of 1,25 Dihidroxyvitamin D₃ in on parathyroid glande.- Biochem. and Biophys, Res. Communic., Vol. 62, n° 4, pp 781-788.- 1975.
- 222.- TEBAS MEDRANO, P. y PEREZ MAESTU, R.- Osteoporosis.- Ciencia Médica. Vol. V, n° 8, pp 9-17.- 1988.
- 223.- DIEZ PEREZ, A.- Enfermedades endocrino-metabólicas y neoplasicas.- En Osteoporosis secundarias. I.- Edt. A. Rapado Erratzi.- Ahoemo, pp 33-53.- Pharma consult S.A.- Barcelona, 1994.
- 224.- NOTELOVITZ, M.- Intervención del ginecólogo en la prevención de la osteoporosis: enfoque clinico.- En climaterio y Osteoporosis. Clinc. Obst. y Ginecolg. Vol. 4/1987.- pp: 829-839.- Interamericana.- Mexico.
- 225.- HEANEY, R.P.- Importancia de la nutrición para evitar y tratar la osteoporosis.- En Climaterio y Osteoporosis. Clinc. Obst. y Ginecolg. Vol. 4/1987.- pp: 793-805.- Interamericana.- Mexico.
- 226.- BARON, J.A.- Cigarette Smoking and Estrogen-related disease in Women. In: Smoking and Reproductive Health. (Edt. Rosenberg, M.J.) pp: 149-160.- Massachussets: PSG Publishing.- 1987.

- 227.- DANIELL, H.W.- Osteoporosis of the Slender Smoker. Arch. Intern. Med., 136: 298-304.- 1976.
- 228.- SEEMAN, E., MELTON, L.J., O'FALLON, W.M. y RIGGS, B.L.- Risk Factors for Spinal Osteoporosis, in Men. the American Journal of Medicine, 75; 977-983.- 1983.
- 229.- RAPADO ERRATZI, A.- Osteoporosis Secundarias.- 1.- Ahemo.- Pharma Consult. S.A.- Barcelona.- 1994.
- 230.- BRINCAT, M.- Skin and the Menopause. In: R. B. Greenblatt, A. modern approach to the perimenopausal years. De Gruyter. Berlin-New York.- 1986.
- 231.- PUNNONEN, D.R. y RAURAMO, L.- The effect of longterm oral estriol-succinate therapy on the skin of castrated women. Ann. Chirurg. Gynaecol., 66, 214.- 1977.
- 232.- CHALMERS, J.- Distribución de los cambios osteoporóticos en el esqueleto envejecido.- Clin. Endocrinol. Osteoporosis, Vol. 1, Nº 2. pp. 44-61.- 1974.- Salvat Edt. Barcelona.
- 233.- LINDSAY, R.- Esteroides sexuales en la patogénia y prevención de la osteoporosis.- En Osteoporosis T. II de Riggs, B. L y Melton III, L. J. Editado por Ciba.Geigy. Edic. española.- New York, pp. 361-388.- 1989.
- 234.- STEVENSON, J.C.- Osteoporosis pathogenesis and risk factors. Clin. End. & Metabol. 2:87-101.- 1988.
- 235.- Reunión de la Sociedad Americana de Investigación Ósea y Mineral.- J. Bone Mineral Res, 2: (Suppl.1) Junio 1987.
- 236.- KOMM y cols.- Citados por Riggs y Melton III, ref. 233, pag^a 380.

- 237.- ERICKSEN y colbs.- Citados por Riggs y Melton III, ref. 232, pag^a 380.
- 238.- NORDIN, B.E.C.- Treatment of postmenopausal osteoporosis.- Drugs and Therapeutic Bulletin, 13: 484.- 1979.
- 239.- HORSMAN, A., GALLAGHER, J.C., SIMPSON, N. y NORDIN, B.E.C.- Prospective trial of estrogen and calcium in menopausal women. Brit. Med. J.2: 789-792.- 1977.
- 240.- RIGGS, B.L. y MELTON, J.- Diagnosis y Treatment of Osteoporosis.- By Raven Press Books Ltd. New York.- 1989. pp. 380.
- 241.- PACIFICI, R.- J. Bone Mineral Res 1988.- 3, Supl: S 204.
- 242.- DAVIES, M.C., HALL, M.L. y JACOBS, H.S.- Bone Mineral loss in young women with amenorrhoea.- Brit. Med. J. Vol. 301, pag^a 790-793.- 1990.
- 243.- HENNEMAN, P.H. y WALLACH, S.- A review of prolonged use of estrogens and androgens in postmenopausal and senile osteoporosis. Arch. Intern. Med. 100: 715.- 1957.
- 244.- KLIBANSKI, A., BILLER, B.M.K., ROSENTHAL, D.I., SCHOENFELD, D.A., SAXE, V.- Efectos de la prolactina y de la deficiencia de estrógenos en la pérdida ósea amenorreica.- J. Clin. Endocrinol. Metab. 67: 124-130, Julio.- 1988.
- 245.- LLOYD, T., MYERS, C., BUCHANAN, J.R. y DEMERS, L.M.- Las atletas colegiadas con menstruaciones irregulares durante la adolescencia tienen la densidad ósea disminuida.- Obstet. Gynecol. 72: 639-642, Octubre.- 1988.
- 246.- BERGA, S.L., MORTOLA, J.F., GIBTON, L., SUH, B., LAUGHLIN, G., PHAM, P. y YEN, S.S.C.- Amenorreas

neuroendocrinas en las mujeres con amenorreas hipotalámica funcional. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68: 301-308, Febrero.- 1989.

247.- MIGNOT, M.H., SHOEMAKER, J., KLEINGELD, M., RAMANATH RAO, B. y DREXHAGE, H.A.- Fallo prematuro del ovario: In: Asociación por autoinmunidad.- *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 30: 59-66.- Enero.- 1989.

248.- PETERSON, C.R.- Some inherited bone disorders. En: *Metabolic disorders of bone.* Ed. C.R. Patterson, Blakwell Scientific Publications, Oxford.- 1974.

249.- MATTA, W.H., SHAW, R.W., HESP, R. y EVANS, R.- Perdida reversible de la densidad ósea luego de hipoestrogenismo inducido con el análogo de la GnRH buserelina en la mujer premenopáusica.- *Clin. Endocrinol.* 29: 45-51, Julio.- 1988.

250.- CRISTIENSEN, C., CRISTIENSEN, M.S. y TRANSBOL, I.- Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replament therapy. *Lancet*, In: 459-461.- 1981.

251.- MAZESS, R.B. y HEINZ, M.W.- Medicina nuclear y densitometria.- En *Osteoporosis II.*- RIGGS, B.L. y MELTON III, L.J.- pag^a 273-320.- Ciba-Geigy.- 1989.

252.- GORDAN, G.S., PICCHI, J. y ROOF, B.S.- Antifracture efficacy of long-term estrogens for osteoporosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 86: 326-332.- 1973.

253.- GENNARI, C. y AVIOLI, L.V.- Calcitonin therapy in osteoporosis. In: *The Osteoporotic Syndrome* (Ed. Avioli). Grune and Stratton.- New York.- 1987.

254.- COPP, D.H., DAVIDSON, A.G.F., CHENEY, B.A.- *Proc. Can. fed. Biol. Soc.* 4,17.- 1961.

- 255.- MUNSON, P.L., HIRSCH, P.F., HASHJIAN, A.H., Jr y ALIAPOLIOS, M.A.- En: *Methods in drug evaluation*. Eds. P. Mantegazza Z.F., F. Piccinini, North Holland Publ. Co., Amsterdam, pp 467.- 1966.
- 256.- FOSTER, G.V., BAGHIANTZ, A., KUMAR, M.A., SLACK, E., SOLIMAN, H.A. y Mc INTYRE, I.- *Nature*, 202, 107.- 1964.
- 257.- GUTTMANN, S.- En: *Calcitonin*.- Eds. A. Pecile. *Experta Medica*.- Amsterdam-Oxford, Princeton, pag^a 12, 1980.
- 258.- GRUBER, H.E., IVEU, J.L., BAYLINK, D.J. et Al.- Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis.- *Metabolism*. 33: 295.- 1984.
- 259.- FROST, H.F.- Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clin. Orthop*. 143: 227.- 1979.
- 260.- MORIMOTO, S., TSUJI, M., OKADA, Y., ONISHI, T. y KUMAHARA, Y.- *Clin. Endocr*. 13: 135.- 1980.
- 261.- EASTELL, R. y RIGGS, B.L.- Nuevos conceptos en el tratamiento de la osteoporosis.- pp: 819-828, en *Climaterio y Osteoporosis: Clin. Obstet. Ginecol*. V4/1987.- Interamericana-Mexico.
- 262.- BATAILLE, R., TENOUDJI-COHEN, M., ROSSI, J.F.- *Brit. J. Haemat*, 53: 170.- 1983.
- 263.- CHRISTIANSEN, J. y HENDEL, L.- *Scand. J. Gastroent*. 8:81.- 1973.
- 264.- ALOIA, J.F., VASWANI, A., KAPOOR, A. et Al.- Treatment of osteoporosis with calcitonin, with and without growth hormone.- *Metabolism* 34: 124.- 1985.

265.- OVERGAARD, K., RÜS, B.J., CHRISTIANSEN, C. y HAUSEN, M.A.- Effect of Salcatonin given Intranasally on Early Postmenopausal Bone Loss. Brit. Med. J. 229: 477-479.- 1989.

266.- DAUGHADAY, W.H.- Regulación hormonal del crecimiento por la Somatomedina y otros factores implicados en el desarrollo histico.- Clinc. Endocrinol. El hipotálamo y la hipófisis. Vol. 5 N° 2, pp 115-134.- Salvat, Edt. 1979.

267.- BELLANTONI, M.F. y BLACKMAN, M.R.- Osteoporosis: Diagnostico screening y su lugar en los cuidados corrientes.- Geriatrics: 63, 70.- 1988.

268.- BANNETTA, WAHNER, H.W., RIGGS, B.L. y HINTZ, R.L.- Insuline-like growth factors I and II: aging and bone density in women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 59, 701.- 1984.

269.- DAWSON-HUGHES, B., STERN, D., GOLDMAN, J. y REICHLIN, S.- Regulation of growth hormone and Somatomeidic C secretion in postmenopausal women: effect of physiological estrogen replacement. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63: 424-32.- 1986.

270.- ABBASI, R. y HODGEN, GD.- Predicting the predisposition to osteoporosis gonadotropin-realeasing hormone antagonist for acute estrogen deficiency test. JAMA 255:1.600, 4.- 1986.

271.-GUDMUNSSON, J.A., LJUNGHAL, S., BERGQUIST, C., WIDE, L. Y NILLIUS, S.J.- Renovación ósea aumentada durante la inhibición de la ovulación inducida por superantagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65: 159-163.- Junio- 1987.

272.- MURPHY, I.J. y GHAHARY, A.- Uterine insulin-like growth factor-1: Regulation of expression and its role estrogen-induced

uterine proliferation.- Endocrine Reviews, Vol. II, pp 443-453.- 1990.

273.- DE LOS SANTOS, J.M., GOMEZ, E., RODRIGO, J.V., MIRO, F. y PELLICER, A.- Efecto de la hormona del crecimiento (GH) y del factor liberador de la hormona del crecimiento (GRF) sobre las células de la granulosa luteinizadas humanas.- Progs. Obst. Gin. 35: 157-161.- 1992.

274.- ZONDEK.- Citado por AIMAN, J. en Edad, estrógenos y endometrio.- Menopausia.- Clinc. Obstet. y Ginecolg. Vol. I, pp 189.- 1981.- Interamericana. Mexico.

275.- SIITERI, P.K. y Mc DONALD, P.C.- Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Blaschko, H., Sayers, G., Smith, A.D. (Edts.): Handbook of Physiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975.

276.- CHANG, R.J. y JUDD, H.L.- El ovario despues de la menopausia.- En Menopausia. Clinc. Obstet. y Ginecolg. Vol. I, pp 184-195.- 1981.- Interamericana.- Mexico.

277.- FIENBERG, R. y COHEN, R.B.- A comparative histochemical study of the ovarian stromal lipid band, stromal theca cell, and normal ovarian follicular apparatus. Am. J. Obstet. Gynecol, 92: 958, 1965.

277 b.- SCHWEIKERT, H.U., RUFF, W., NIEDERLE, N., SCAEFER, H.E. y KRUCE, F.- Dihydrotestosterone formation in normal and osteoporotic human bone. In Barzel U.S (Edt.): Osteoporosis II, New York, Grune & Stratton, 1979.

278.- VAISHNAV, R., GALLAGHER, J.A., BERESFORD, J.M., POSER, J. y RUSSEL, R.G.G.- Direct effects of stanozolol and estrogens on human bone cell in culture. In: Osteoporosis, Edt. by

C. Christiansen, et al.- pp. 485-488, Aalborg Stiftsbogtrykkri, Glostrup, Denmark.- 1984.

279.- CHESNUT, C.H. III, IVEY, J.L., GRUGER, H.E., MATHEWS, M., NEP, W.B., SISOM, K., BAYLINK, D.J.- Stanozolol in postmenopausal osteoporosis: Therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. *Metabolism*, 32: 577-580.- 1983.

280.- YATES, A.J.P., GRAY, R.E.S. y PERCIVAL, R.C.- Skeletal effects of stanozolol in osteoporosis. In: *Osteoporosis*, Edit. by C. Christiansen, et al.- pp. 509-512, Aalborg Stiftsbogtrykkri, Glostrup, Denmark.- 1986.

281.- CHRISTIANSEN, C., RISS, B.T., NILAS, L., RODBROO, P. y DEFTOS, L.- Uncoupling of bone formation and resorption by combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal osteoporosis.- *Lancet*, In: 800.- 1985.

282.- REEVE, J. y ZANELLI, J.M.- Parathyroid hormone and bone. *Clin. Sci.* 71: 231.- 1986.

283.- REEVE, J., MEUNIER, P.J. y PARSONS, J.A.- Anabolics effects of human parathyroid hormone fragment on trabécular bone in involutional osteoporosis: A multicenter trial. *Br. Med. J.*- In: 340.- 1980.

284.- SLOVIK, D.M., ROSENTHAL, D.I. y DOPPELT, S.H.- Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25- Dihydroxyvitamin D. *J. Bone Min Res*, 1: 377.- 1986.

285.- CHALMERS, J.- Distribución de los cambios osteoporoticos en el esqueleto envejecido.- *Osteoporosis.- Clin. Endocrinolg.* Vol. 1/ Tomo 2, pag^a 44.- 1974.

286.- CHALMERS, J. y WEAVER, J.K.- Cancellous bone: its strength and changes with ageing and an evaluation of some methods for measuring its mineral content II. An evaluation of some methods for measuring osteoporosis. *J. Bone and Joint Surgery*, 44 A, 299-308.- 1966.

287.- MEUNIER, P., COURPRON, P., EDOUARD, C., BERNARD, J., BRINGUER, J. y VIGNON, C.- Involución fisiológica senil y rarefacción patológica del hueso: Datos histológicos cuantitativos y comparativos.- *Clin. Endocrinol.* Vol. 1/ Tomo 2.- pag^a 80.- 1974.

288.- CHESNUT III, CH. H.- Técnicas sin penetración corporal (no invasoras) para medir la masa ósea: Revisión comparativa.- En *Climaterio y Osteoporosis*.- En *Clin. Obstet. y Ginecol.* Vol. 4, pp 773-780.- 1987.- *Interamericana. Mexico*.

289.- KROLNER, B.- Lumbar spine bone mineral content by photon beam absorptiometry. *Dan. Med. Bull.*, 32 (3): 152-170.- 1985.

290.- KROLNER, B. y PORS NIELSEN, S.- Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross sectional and longitudinal studies. *Clin. Sci.* 62: 329-336.- 1982.

291.- KROLNER, B. y PORS NIELSEN, S.- Measurement of bone mineral content (BMC) of the lumbar spine. I. Theory and application of a new twodimensional dual-photon attenuation method. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 40: 653-663.- 1980.

292.- ROSS, B.A.- Dual photon absorptiometry in lumbar vertebrae. II. Precision and reproducibility. *Acta Radiol.* 14: 291-303.- 1975.

293.- GEUSENS, P., DEQUEKER, J., VERSTRAETEN, A. y NIJS, J.- Age, sex and menopause-related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon

absorptiometry and radiogrammetry. *J. Nucl. Med.* 27: 1.540-1.549.- 1986.

294.- HANSSON, T. y ROOS, B.- Ages changes in the bone mineral of the lumbar spine in normal women. *Calcif. Tissue Int.* 38: 249-251.- 1986.

295.- MAZESS, R.B., BARDEN, H.S., ETTINGER, M. y SCHULZ, E.- Bone density of the radius, JOHNSTON, C., DAWSON-HUGHES, B., BARAN, D., POWELL, M. y NOTELOVITZ, M.- Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in normal US white women. *Bone and Mineral*, 2: 211-219.- 1987.

296.- REIFENSTEIN, E. y ALBRIGHT, F.- The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis.- *J. Clin. Invest.* 26: 24-56.- 1947.

297.- NORDINBEEC.- Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 13: 484.- 1979.

298.- SHERMANN, B.W., WEST, J.H., KORENMAN, S.G.- The menopausal transition: Analysis of LH.

298.- SIITERI, P.K. y Mc DONALD, P.C.- Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In Grep R, Astwood F (eds): *Handbook of Physiology: Endocrinology*. Washington, D.C. American Physiological Society. Vol. 2, part. 1, pp 615.- 1973.

299.- MATTINGLY, R.F. y HUANG, W.Y.- Steroidogenesis of the menopause and postmenopausal ovary. *Am. J. Obstet. gynecol.* 103: 679, 1969.

300.- LINDSAY, R.- Esteroides sexuales y osteoporosis. En *Climaterio y Osteoporosis*.- *Clin. Obstet. y Ginecolg.* pag^a 807, Vol. 4/1987.- Edt. Interamericana.- Mexico, D.F.

- 301.- AVIOLI, L.V. y REPA-ESCHEN, L.- Increasing osteoporosis screening referrals. *Applied Radiology*, 4: 25-35.- 1988.
- 302.- MELTON, L.J., EDDY, D. y JOHNSTON, C.- Screening for Osteoporosis. *An Int. Med.* 7: 516-528.- 1990.
- 303.- BARZAL, U.S.- Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A review. *Am. J. Med.* 85: 847-850.- 1988.
- 304.- EASTELL, R. y RIGGS, L.- Diagnostic evaluation of osteoporosis. *Endocrinol. Metabolism. Clin. North America* 17: 547-572.- 1988.
- 305.- LINDSAY, R., AITKEN, J.M., ANDERSON, J.B., HART, D.M., Mc DONALD, E.B. y CLARKE, A.C.- Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet*, 1: 1.038, 1976.
- 306.- LINDSAY, R., Mc LEAN, A., KRASZEWSKI, A., HART, D.M., CLARKE, A.C. y GARWOOD, J.- Bone response to termination of estrogen treatment.- *Lancet*, 1:1.325, 1978.
- 307.- PARKER, R.T.- Mujer: Climaterio y los años siguientes.- *Clinic. Obstet. y Ginecol.* Vol. 2, pag^a 441, 1986.- Interamericana.- Mexico.
- 308.- PISCITELLI, J.T. y PARKER, R.T.- Cuidados primarios de la mujer postmenopáusica.- *Clinic. Obstet. y Ginecol.* Vol. 2, pag^a 443-454, 1986.- Interamericana.- Mexico.
- 309.- FRAME, P.S. y CARLSON, S.J.- A critical review of periodic health screening using specific screening criteria. *J. Farm. Practice* 2: 29, 123, 189, 283.- 1975.

310.- BRESLOW, L. y SOMERS, A.R.- The lifetime health-monitoring program: a practical approach to preventive medicine. N. Engl. J. Med. 1977; 296: 601.

311.- SPITZER, W.O.- Chairman. Report of the task force on the periodic health examination. Can. Med. Assoc. J. 121: 1.193.- 1979.

312.- ACS report on the cancer related health check-up. CA 1980; 30: 194-240.

313.- MEDICAL PRACTICE COMMITTEE, American College of Physicians. Periodic health examination a guide for designing individualized preventive health care in the asymptomatic patient. Ann Intern. Med. 1981; 95: 729.

314.- ROBINSON, R.- The Significance of Phosphoric Esters in Metabolism. New York. University Press. New York.- 1932.

315.- CRILLY, R.C., JONES, M.M., HORSMAN, A. y NORDIN, B.E.C.- Rise in plasma alkaline phosphatase at the menopause. Clin. Science 58: 341-342.- 1980.

316.- DELMAS, P.D.- Marcadores bioquímicos del turnover óseo en la osteoporosis.- Osteoporosis II.- Riggs, B.L. y Melton, L.J.- pag^a 321.- Edc. Ciba-Geigy.- New York.- 1988.

317.- HULTH, A.G., NILSSON, B.E. y WESTIN, N.E.- Alkaline phosphatase in women with osteoporosis. Acta Med. Scand. 206-201.- 1979.

318.- DELMAS, P.D., TRACY, R.P., RIGGS, B.L. y MANN, K.G.- Identification of the non collagenous proteins of bovine bone by two-dimensional gel electrophoresi. Calcif. Tissue Int. 36: 308-316.- 1984.

- 319.- SHIFRIN, L.Z.- Correlations of serum alkaline phosphatase with bone formation rates. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 70: 212-215.- 1970.
- 320.- WHITE, M.P., BERGFELD, M.A., MURPHY, W.A., AVIOLI, L.V. y TEITELBAUM, S.L.- Post-menopausal osteoporosis. a heterogeneous disorders as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. *Amer. J. Med.* 72: 193-202.- 1982.
- 321.- HYLDSTRUP, L., Mc NAIR, P. y JENSEN, G.F.- Seasonal variations in indices of bone formation precede appropriate bone mineral changes in normal men.- *Bone* 7: 167-170.- 1986.
- 322.- GUMBERG, C.M., LIAN, J.B. y GALLOP, P.M.- Measurements of γ -carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children and adults. *Clin. chim. Acta*, 128: 1-8.- 1983.
- 323.- CATHERWOOD, B.D., MARCUS, R., MADVIG, P. y CHELLING, A.J.- Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone*, 6: 9-13. 1985.
- 324.- SIMON, L.S., PARFITT, A.M., VILLANUEVA, A.R. y KRANE, S.M.- Procollagen type I carboxy terminal extension peptide (p-coll-I-C) in serum as a marker of collagen synthesis: correlation with iliac trabécular bone formation rate, *Calcif. Tissue. Int.* 36: 498 (Abstr).- 1984.
- 325.- TERMINE, J.D., BELCOURT, A.B., CONN, K.M. y KLEINMAN, H.K.- Mineral and collagenbinding proteins of fetal calf bone. *J. Biol. Chem.* 256: 10.403-10.408.- 1981.
- 326.- DELMAS, P.D.- Biochemical Markers of Bone Turnover: Methodology and Clinical use in Osteoporosis.- *Am. J. Med.* 91: (supp 15 B). Nov. 25. 1991.

- 327.- SCHIELE, F., ARTUR, Y. y FLOCH, A.- Total tartrate resistant, and tartrate inhibited acid phosphatases in serum: biological variations and reference limits. *Clin. Chem.* 34: 685-690.- 1988.
- 328.- DE LA PIEDRA, C., TORRES, R. y RAPADO, A.- Serum tartrate resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal women.- *Calcif. Tissue Int.* 45: 58-60.- 1989.
- 329.- SALEH, A.E.C. y COENEGRACH, T.- The influence of age and weight on the urinary excretion of hydroxyproline and calcium. *Clin. Chem. Acta.* 21: 445-452.- 1968.
- 330.- MOSKOWITH, R.V., KLEIN, L. y KATZ, D.- Urinary Hydroxyproline levels in an aged population. A study of non osteoporotic and osteoporotic patients. *Arthritis and reum.* 8: 61-68.- 1965.
- 331.- KLEIN, L., LEFFERTY, F.W., PEARSON, O.H. y CURTISS, P.J.- Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover.- *Metabolism.* 13: 272-284.- 1964.
- 332.- GALLAGHER, J.C., AARON, J., HORSMAN, A., MARSHALL, D.H., WILKINSON, R. y NORDIN, B.E.C.- The crush fracture syndrome in postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. Metabol.* 2: 293-305.- 1973.
- 333.- BORDIER, P.H., MIRAVET, L. e HIOCO, D.- Osteoporosis en el adulto joven.- *Clin. Endocrinol.* 1/2, pag^a 119. Salvat ed. Barcelona.- 1974.
- 333.- JACKSON, J.A., KLEEREKOPER, M. y PARFITT, A.M.- Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis.- *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 53-58.- 1987.

334.- MORO, L., MODRICKY, C. y STAGNI.- High-performance liquid chromatography of urinary Hydroxylslyl Glucosides as indicators of collagen turnover. *Analyst*. 109: 1.621-1.625.- 1984.

334.- REID, T.R.- Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin. Endocrinol*. 30: 83-103.- 1989.

335.- ROBINS, S., DUNCAN, A. y RIGGS, B.- Direct measurement of free Hydroxypyridinium crosslinks of collagen in urine as new markers of bone resorption in osteoporosis. Third International symposium on Osteoporosis. Copenhagen, Denmark. Oct. 1990.

336.- UEBELHART, D., SCHLEMMER, A. y JOHANSEN, J.- Effect of menopause and hormone replacement therapy on urinary excretion of Pyridinium Cross-Links.- *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 72:(2): 367-373.- 1991.

337.- DELMAS, P.D.- Biochemical Markers of Bone Turnover: Metodology and Clinical use in Osteoporosis. *Am. J. Med*. 91 (suppl 5 B).- Nov. 25. 1991.

338.- Fundación Europea para el estudio de la Osteoporosis y División Científica de los laboratorios Sandoz. Condicionamientos en la Ostoporosis.- Bajo patrocinio de la O.M.S.

339.- NISKER, J.A. y SIITERI, P.K.- Estrogenos y cancer mamario. *Clin. Obstet. y Ginecol*. Vol. 1, pag^a 303-319, Ed. Interamericana.- Mexico D.F.- 1981.

340.- HOOYMAN, N. y COHEN, H.J.- Problemas médicos relacionados con el envejecimiento.- *Clin. Obstet. y Ginecol*. Vol. 2, pag^a 454-479. Ed. Interamericana.- Mexico D.F.- 1986.

- 341.- PRISCITELLI, J.T. y PARKER, R.T.- Cuidado primario en la mujer postmenopáusica.- En mujer, climaterio y años siguientes.- Clin. Obstet. y Ginecol. Vol. 2, pag^a 445-454.- Ed. Interamericana.- Mexico, D.F.- 1986.
- 342.- Mc GUIRE, W.L., CARBONE, P.P. y VOLLMER, R.P.- Estrogen Receptor in Human Breast Cancer.- New York: Reven Press.- 1975.
- 343.- Mc GUIRE, W.L.- Steroid Receptors in Human Breast Cancer.- Cancer Res, 38: 4.289.- 1978.
- 344.- DODD, G.D.- Mammography: State of the art. Cancer: 53; 652.- 1984.
- 345.- ANDROF, E., SVALENIUS, E. y ASTEDT, B.- Ultrasonografía para la detección del carcinoma ovárico.- Br. J. Obstet. ginecol., 93: 1.286.- 1986.
- 346.- PINOTTI, J.A., DE FRANZIN, C.M.M.O., MARUSSI, E.F. y ZEFERINO, L.C.- Evolución de los tumores quísticos y anexiales identificados por ecografía.- Int. J. Ginecol. Obstet. 26: 109-114.- Febrero.- 1988.
- 347.- RULIN, M.C. y PRESTON, A.L.- Tumores anexiales en mujeres postmenopáusicas.- Obstet. Ginecol. 70; 578-581. Octubre.- 1987.
- 348.- KILLACKY, M.A. y NEUWIRTH, R.S.- Evolución y tratamiento del tumor pelviano. Una revisión de 540 casos.- Obstet. Ginecol. 71; 319-322.- Marzo.- 1988.
- 349.- ZWART MILEGO, J.J.- Técnicas densitométricas óseas.- Jano: Vol. XLV, n° 1.050 pp: 47-50.- 10-16 Septiembre.- 1993.

350.- GOMEZ PELLICO, L., MORANTE MARTINEZ, P. y DANKLOFF MORA.- Definición densitométrica de la morfología estructural de huesos del esqueleto humano. *Jano*; Vol. XLV, nº 1.050 pp: 53-56.- 10-16 Septiembre.- 1993.

351.- ALMIRALL ALIER, J.M.- La densitometría ósea aplicada a la columna lumbar.- *Jano*: 1050/10-9-1993; pag^a 61.

352.- FRAMINGHAM, citado por WILSON, PWF., GARRISON, RJ., CASTELLI, WP.- The FARMINGHAM Study. Postmenopausal estrogen and use cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50.- *N. eng. J. Med.* 1985; 313:1038-43

353.- WATTS, G.F.- Colesterol y Coronariopatías. Edit por Merck S.& D. Ed. española Grupo Jarpyo Edts. Madrid 1991.-

354.- GLOMSET 1968.- "Transporte inverso del colesterol".- Citado por WATTS (353,pag^a11).

355.- FAHURAEUS, L.- The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet. & Gynec.* 72/5/ Suppl: 185-225.- 1988

356.- HAWARD, BL.- Lipoprotein metabolism in diabetes melitus. *J. Lipid. Res.* 28:613-628.- 1987

357.- NIKKILA, EA., KUUSI, T., HARNO, K. y TIKKAKEN, MR.- Lipoprotein lipase and hepatic endothelial lipase are key enzymes in the metabolism of plasma high density lipoproteins, particularly of HDL2.- In GOTTO AM., SMITH, IC., ALLEN, B. Edts. *Arteriosclerosis V.* N.Y. Springer.- Verlag 387-92.- 1980

358.- MATTHEWS, KA.- et al.- Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Eng. J. Med.* 321/10; 641-646.-1989

359.- LINQUIST, O.- Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Sweden. *Prev. Med.* 11: 162-72.- 1982

360.- CARMENA R.- Telesimposium internacional de lipoproteínas de alta densidad y enfermedad coronaria.- Prous Science, Publishers.- Editado por Parke Davis.- Barcelona 1991

361.- TAURELLE, R. y TAMBORINI, A.- *La menopause.* Ed. Masson 1990

362.- HIRVONEN, E., MALKONEN, M. y MANNINEN, V.- Effects of different progestagens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 304-560, 3.- 1981

363.- CARMENA R, y SANCHEZ, C.- *Dislipemias en España. Situación actual del problema y recomendaciones de la S.E.A.*- Ver CARMENA, R. (360) pag^a 113-149

364.- PRADAS CANO, M.A.- *Valoración integral de la masa ósea.*- *Jano* 1050/10/15-9-1993.- pag^a69

365.- MAZZES, R.B. y WHANER, H.M.- *Medicina nuclear y densitometría en osteoporosis: Etiología y tratamiento.*- pp. 273.- 1989.- Edición Riba

366.- ABRAHAM, G.E. y MAROULIS, G.B.- *Effect of exogenous estrogens on serum pregnenolone, cortisol and androgens in postmenopausal women.*- *Obstet. Gynecol.* pp:45,271-274.- 1975.

367.-BARLOW, D.H., BEASTALL, G.H., ABDALLA, H.L., ELIAS-JONES, J., LINDSAY, R. y HART, D.M.: *Effect of long-term hormone replacement on plasma prolactin concentrations in women after oophorectomy.* *Brit. Med. J.*; pp. 290,589-591.- 1985.

- 368.- STEVENSON, S.L., NEER, R.M., RIDWAY, E.C. y IDIBANSKI, A.- Osteoporosis in men with Hyperprolactinemic Hypogonadism. *Ann. Intern. Med.* pp: 104,777-782.- 1986.
- 369.- FORESTA, C., BUSNARDO, B., RUZZA, G., ZANATTIA, G. y MIONI, R.: Lower calcitonin levels in young hipogonadic men with osteoporosi. *Horm. Metab. Res.* 15. pp. 206-207.- 1983.
- 370.- EASTELL, R., HEARTH III, H. KUMAR, R. y RIGGS, B.L.: Factores hormonales: PTH, vitamina D y calcitonina en osteoporosis II de RIGGS, B.L. y MELTON, L.J. III.- Editado por Ciba-Geigy.- 1989.
- 371.- EISMAN, J.- Genes especificos de la osteoporosis.- *Nature*, XII- 1993.- Ref. de Diario médico, 28-I-1994, pag^a 12.
- 372.- GREENSPAN, L et al.- Nuevos aspectos de las fracturas de cadera.- *JAMA*.- XII.- 1993.- Ref. de Diario médico, 3/368 de 18-I-1994.
- 373.- MEISELS, A.- The menopause: A cytohormonal study.- *Acta Cytol. Baltimore*, 10; 49.- 1966.
- 374.- McLENNAN, MT. Y McLENNAN, CE.- Estrogenic status of menstruating and menopausal women assasd by cervicovaginal smears.- *Obst. gynecol.* 37: 325, 1971.
- 375.- HAMMOND, CB. y ORY, SJ.- Problemas endocrinos en la menopausia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 59:680.- 1982.
- 376.- JUDD, HL., SHAMONKY, IM., FRUMAR., AM. Y LAGASSE, LD.- Origin of serum estradiol in postmenopausal women.- *Obstet. Gynecol.* 59: 680.- 1982.

377.- RAPADO, A.- 1º Curso de la Sociedad Española para el estudio de la Menopausia.- Pamplona I-II-1991.- Ref. Sistole: 1/7-2-1991.

378.- COMINO, B.- Tratamiento de los precursores del adenocarcinoma de endometrio.- Prog. de Obstet. y Ginec. 34/10; 569-579.- 1991.

ANEXO.- ICONOGRAFIA, GRAFICAS Y TABLAS

EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA
FEMENINA Y LA MENOPAUSIA.

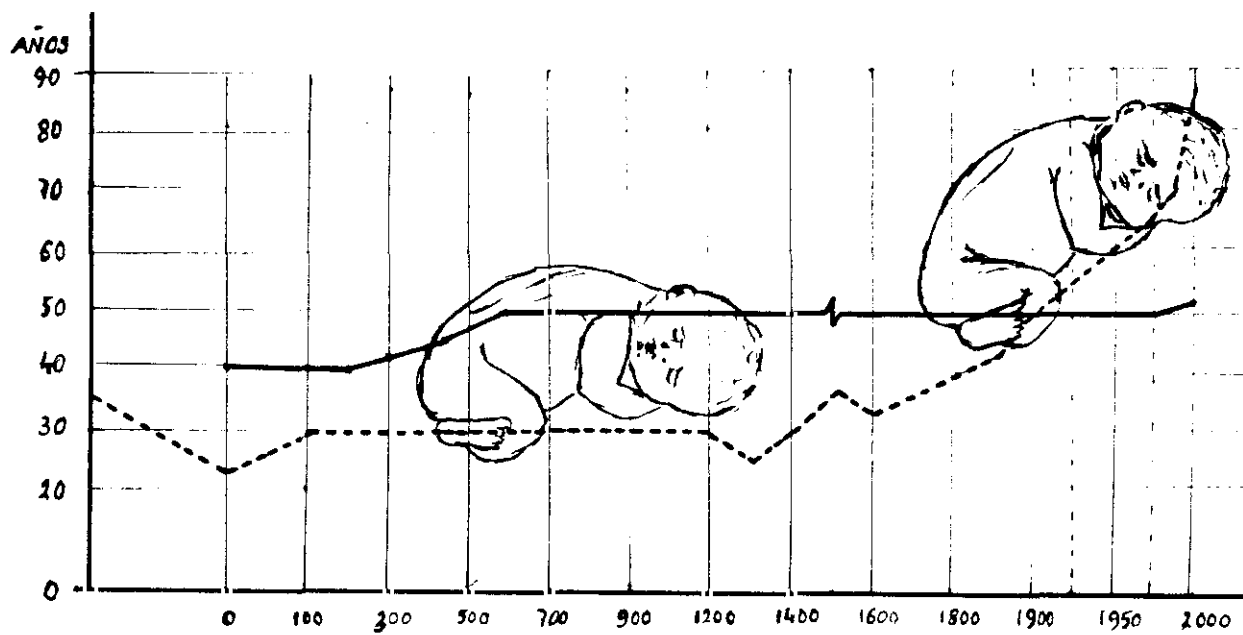
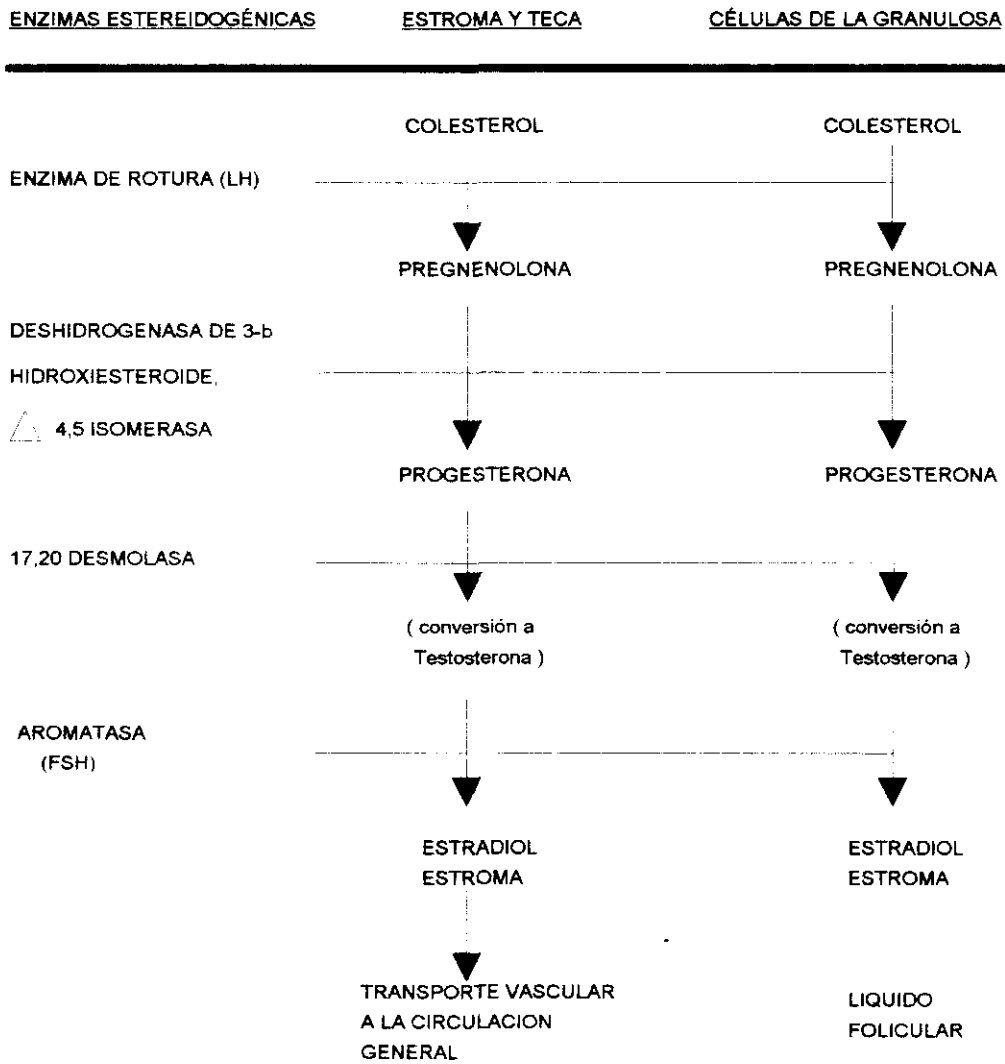


Fig. Nº 1

TABLA NÚM. 4

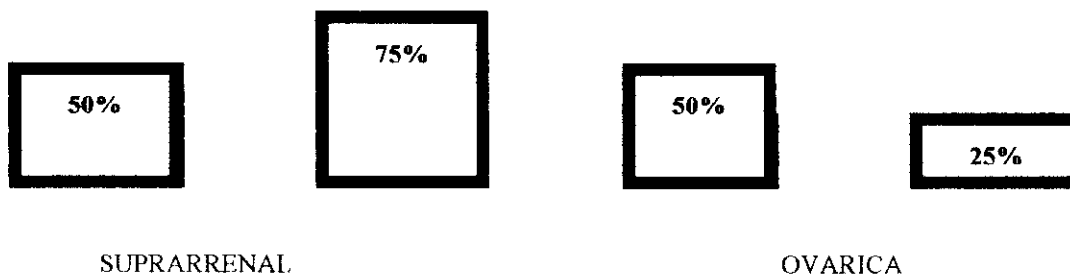
ESTEREIDOGÉNESIS OVARICA SEGUN COMPARTINENTOS



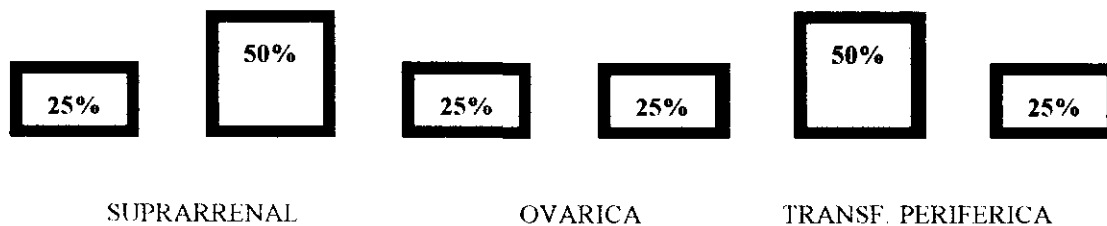
TOMADA DE HANEY (61)

FIG. N° 6

PRODUCCION DE ANDROSTENDIONA Y TESTOSTERONA EN LA MUJER REPRODUCTIVA Y EN LA MENOPAUSICA



PRODUCCION DE ANDROSTENDIONA



PRODUCCION DE TESTOSTERONA
(FIGURA N° 7)

OVARIO REPRODUCTIVO

OVARIO MENOPAUSICO

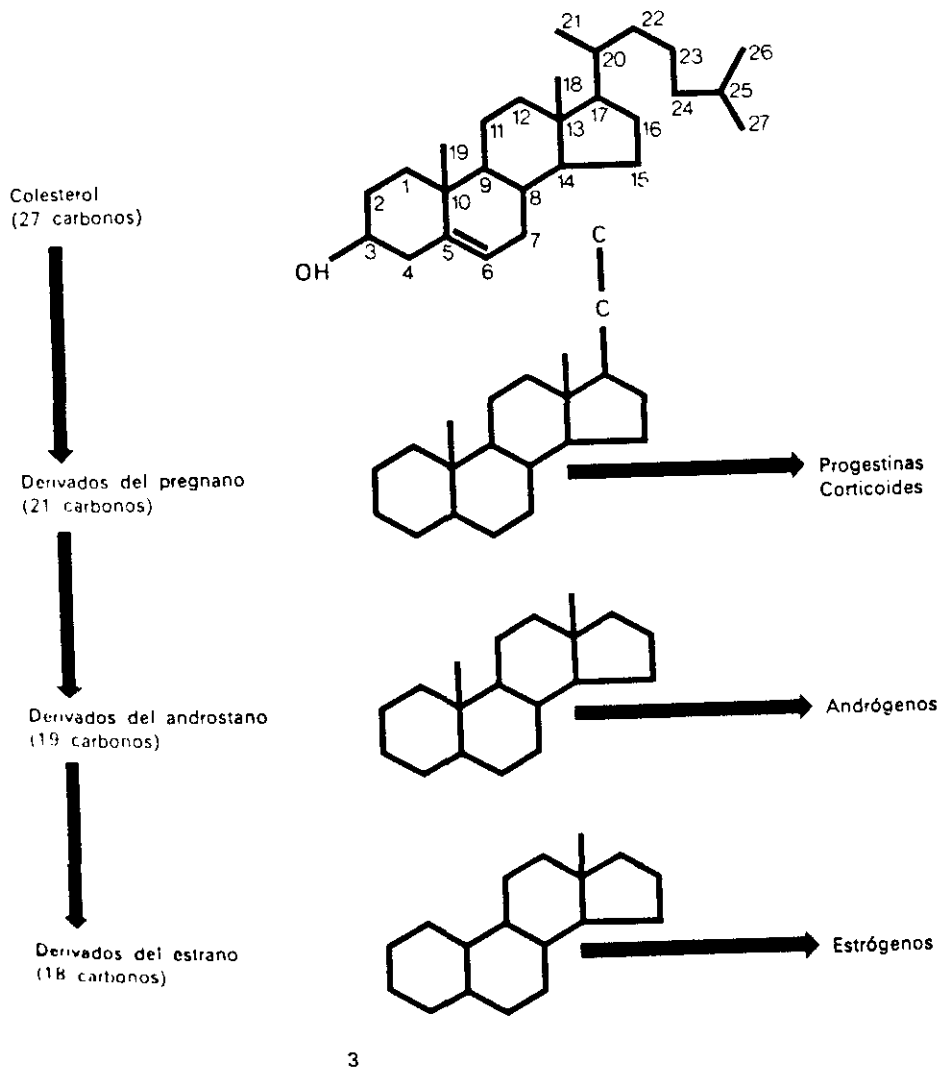


Fig. N° 8

GRUPOS BASICOS DE HORMONAS ESTEROIDEAS

TOMADO DE SPEROFF Y COLBS. (116)

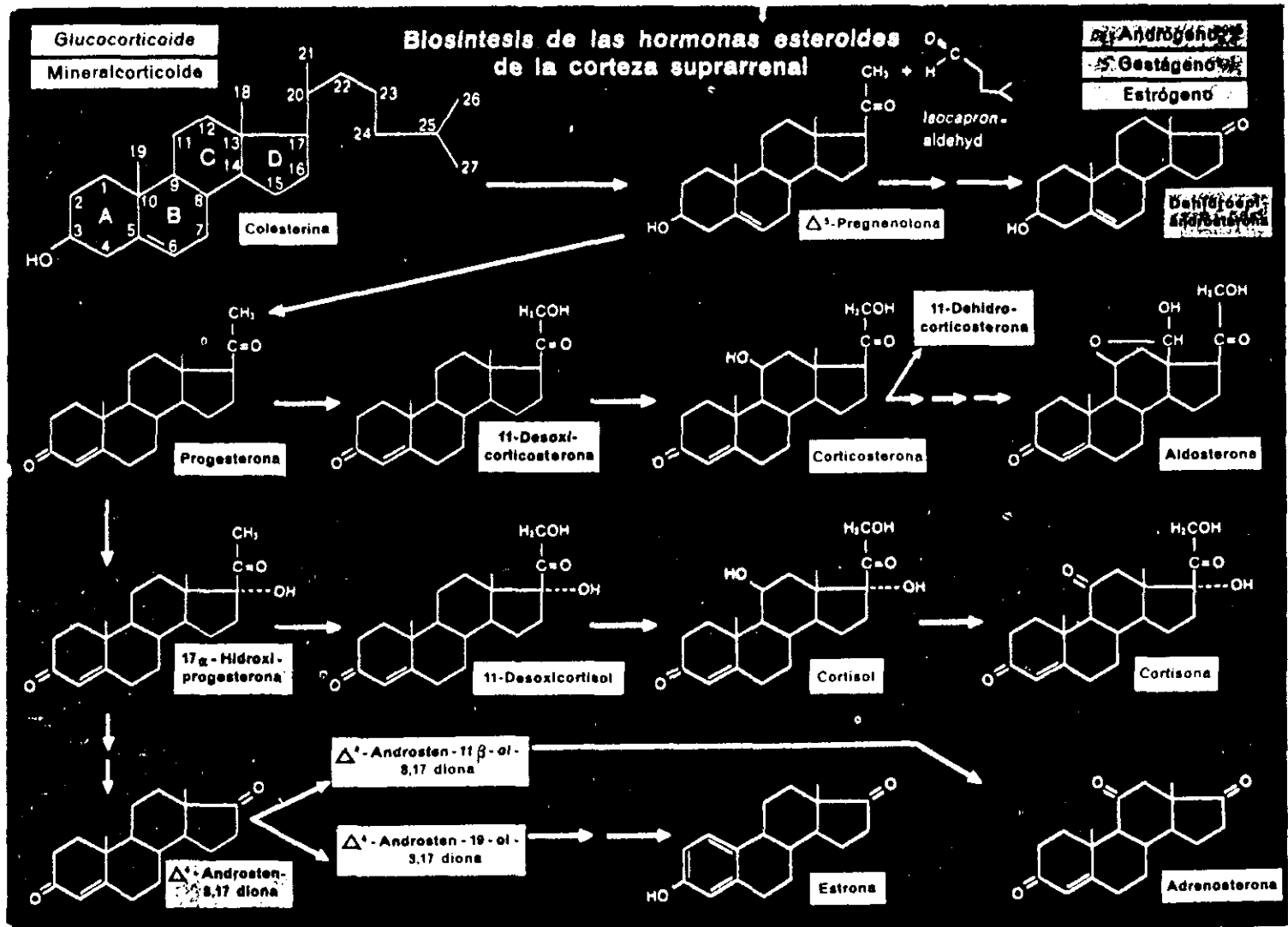


Fig. N° 9

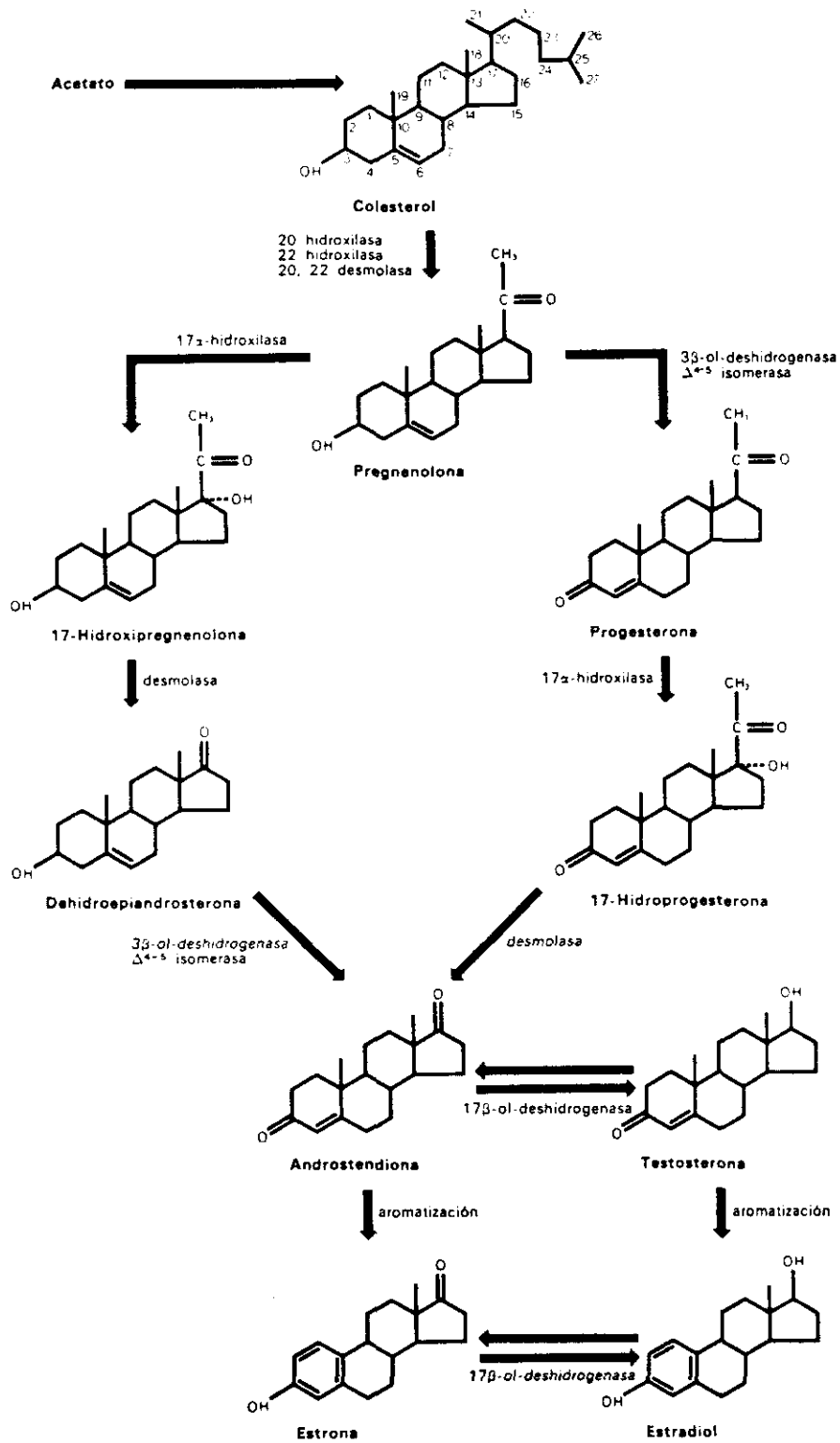


Fig. N° 10

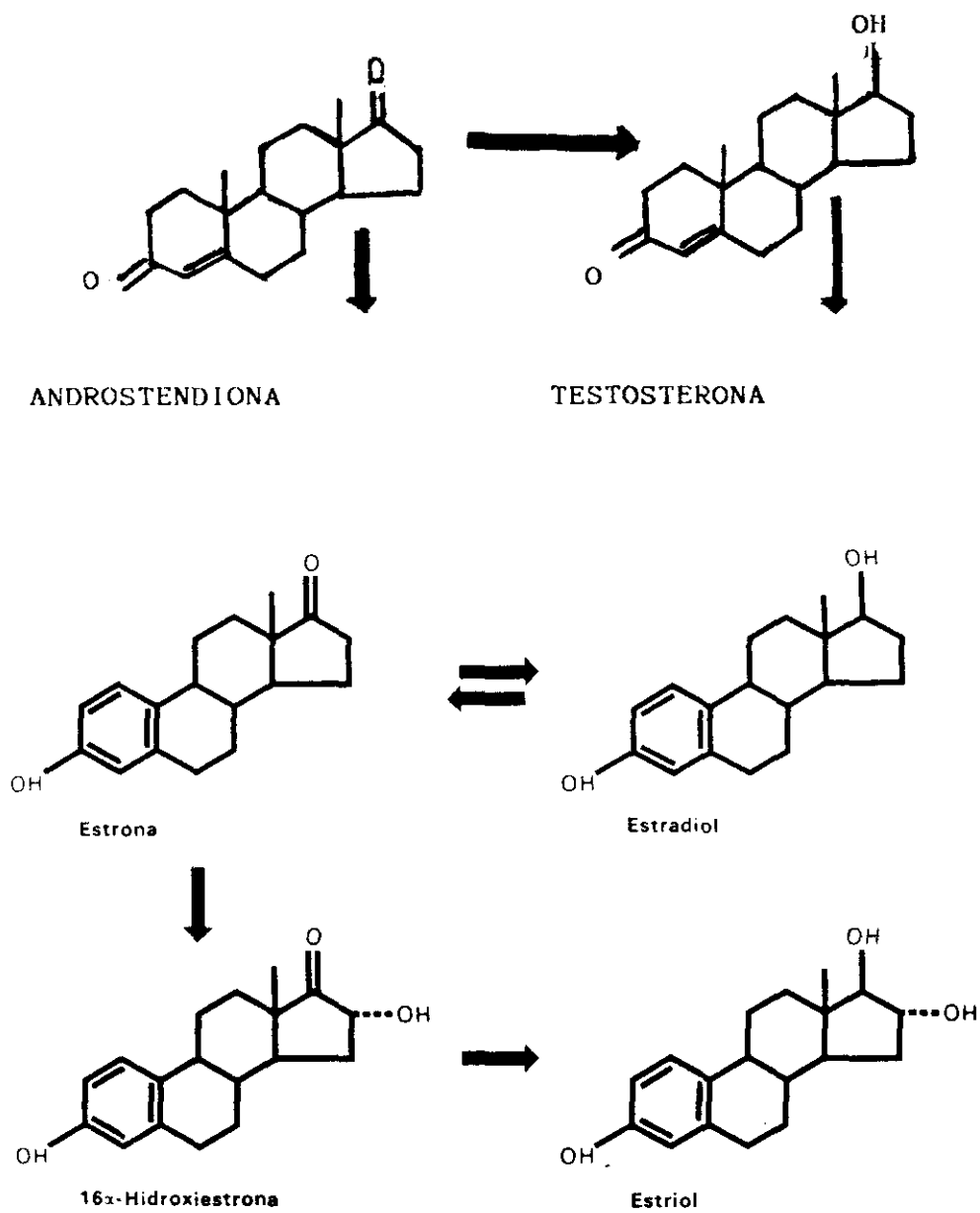


Fig. N° 12

METABOLISMO DE LOS C 18 ESTEROIDES

Glucosiduronato

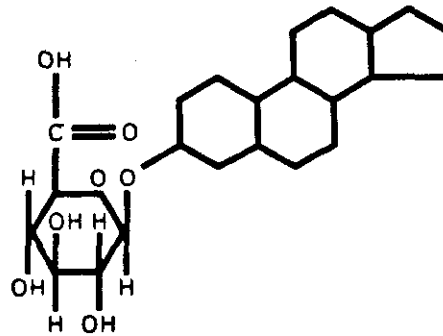


Fig. N° 13

BIOSINTESIS ESTROGÉNICA EXTRAGLANDULAR

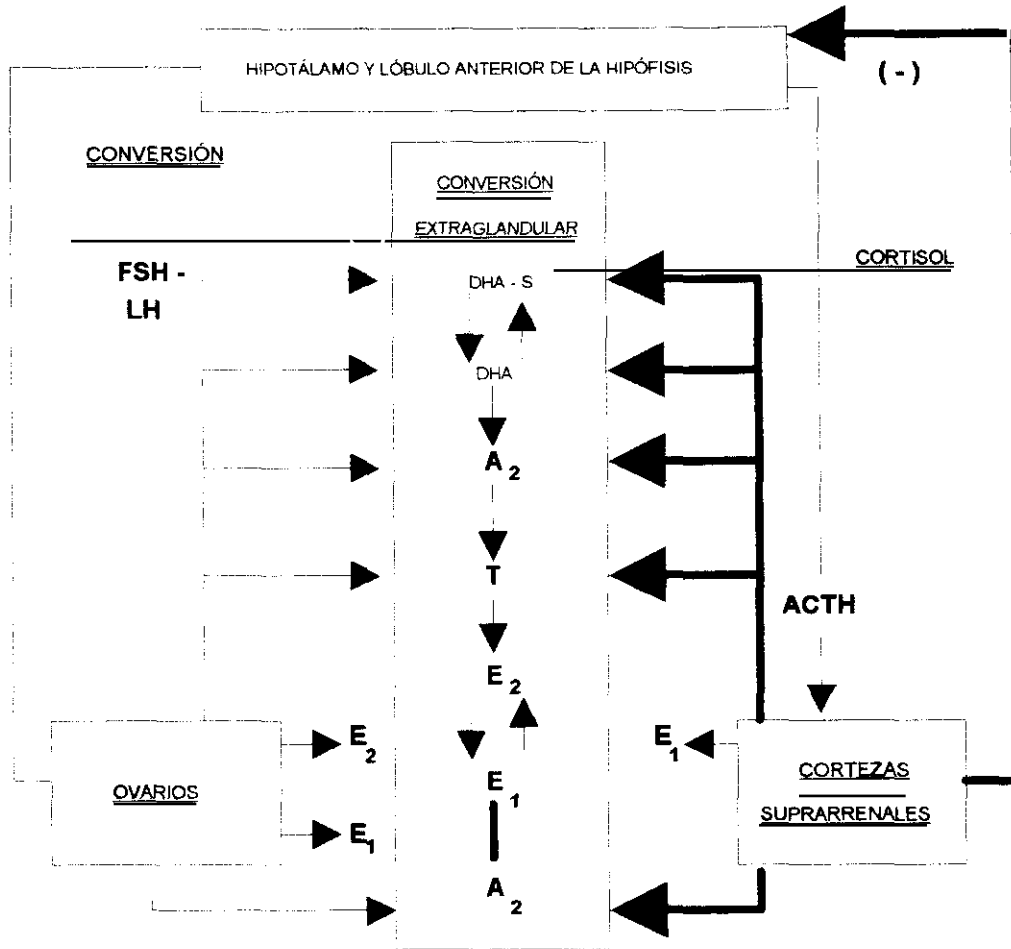


TABLA NÚM. 5 (SEGÚN GOSDEN, 109)

FIG. Nº 15

VALORES SERICOS DE HORMONAS ESTEROIDEAS

HORMONAS	F. FOLICULAR pg/mg	PREOVULAR pg/mg	E. LUTEA pg/mg	POST-MENOPAUSIA pg/mg
17-b-E ₂	25-75	300-600	150-250	5-15
E ₁	30-60	100-200	80-160	20-50
E ₃	10-20	20-30	15-25	7-10
PROGESTERONA	200-400	800-3.000	8.000-20.000	100-200
TESTOSTERONA	200-400	300-500	250-400	250-400
DHEA-S	1.200-3.000	-----		110-610
A ₂	900-2.800	-----		400-1.800

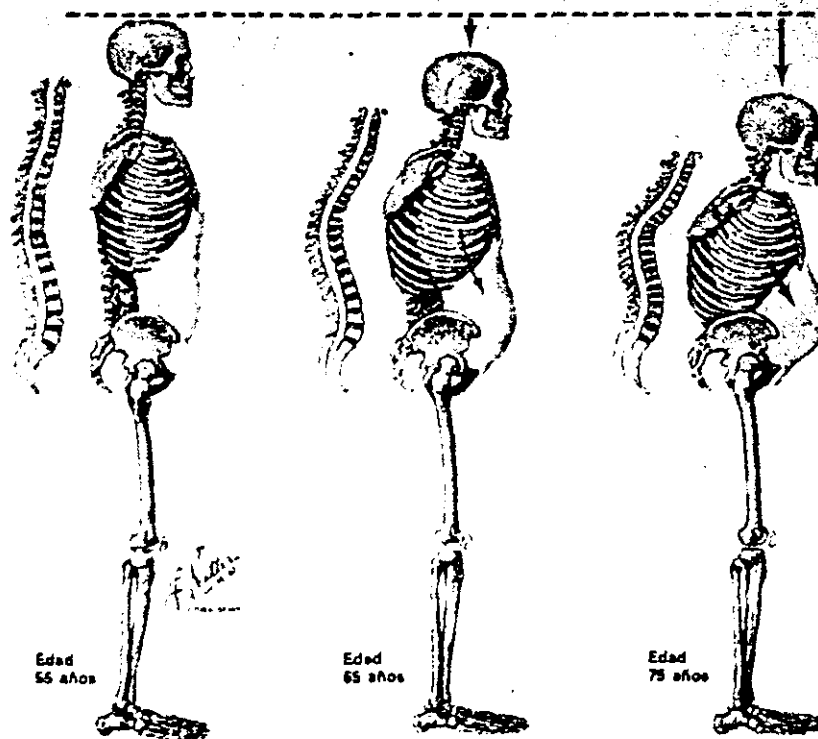
FIGURA N° 16 (60)

VALORES HORMONALES EN LA MENOPAUSIA

HORMONAS	EN MENOPAUSIA	TRES AÑOS DESPUES
FSH	26 m U.I.	70 m U.I.
LH	20 m U.I.	35 m U.I.
PRELACTINA	15 ng.	10 ng.
ESTRONA	60 pg.	25 pg.
ESTRADIOL	90 pg.	20 pg.
ANDROSTENDIONA	0.6 ng.	0.42 ng.
DHEA-S	1.500 ng.	600 ng.
TESTOSTERONA	0.3 ng.	0.19 ng.

FIGURA N° 18

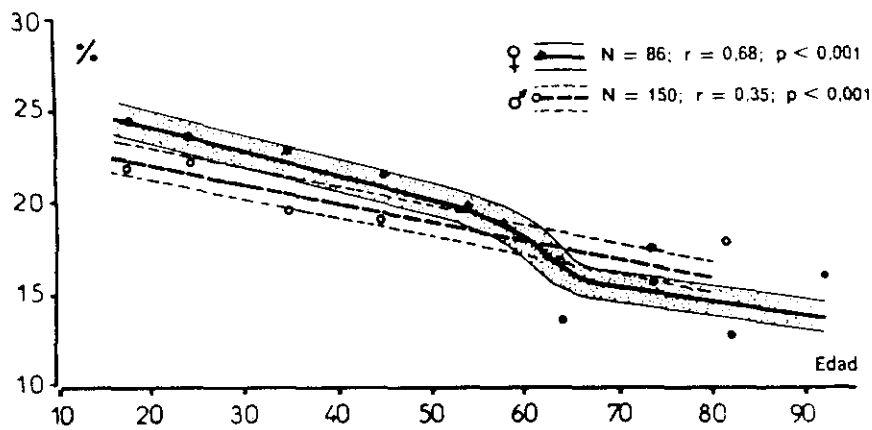
Deformación progresiva del raquis en la osteoporosis



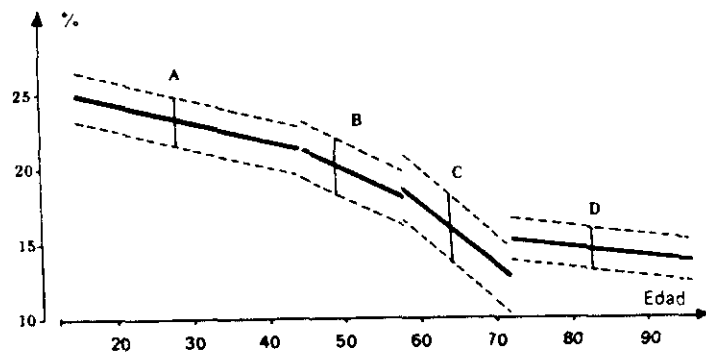
Las fracturas por aplastamiento de las vértebras dorsales provocan una disminución de la talla y una cifosis dorsal progresiva (joroba de viuda). Las últimas costillas llegan finalmente a ponerse en contacto con las crestas ilíacas y la presión hacia abajo sobre las vísceras provoca una distensión abdominal.

Fig. Nº 19

EVOLUCIÓN PROGRESIVA DE LA OSTEOPOROSIS



Cambios de volumen absoluto del hueso iliaco trabecular según edad y sexo, en 236 testigos, ilustrado con curvas «estadísticamente suavizadas».



Cambios de volumen absoluto de hueso iliaco trabecular en mujeres (86 testigos), ilustrado por líneas de regresión parcial.

Fig. N° 20

TOMADA DE MEUNIER ET A1. (168)

FRACTURAS DE FEMUR. Inglaterra:HIPE. 1985

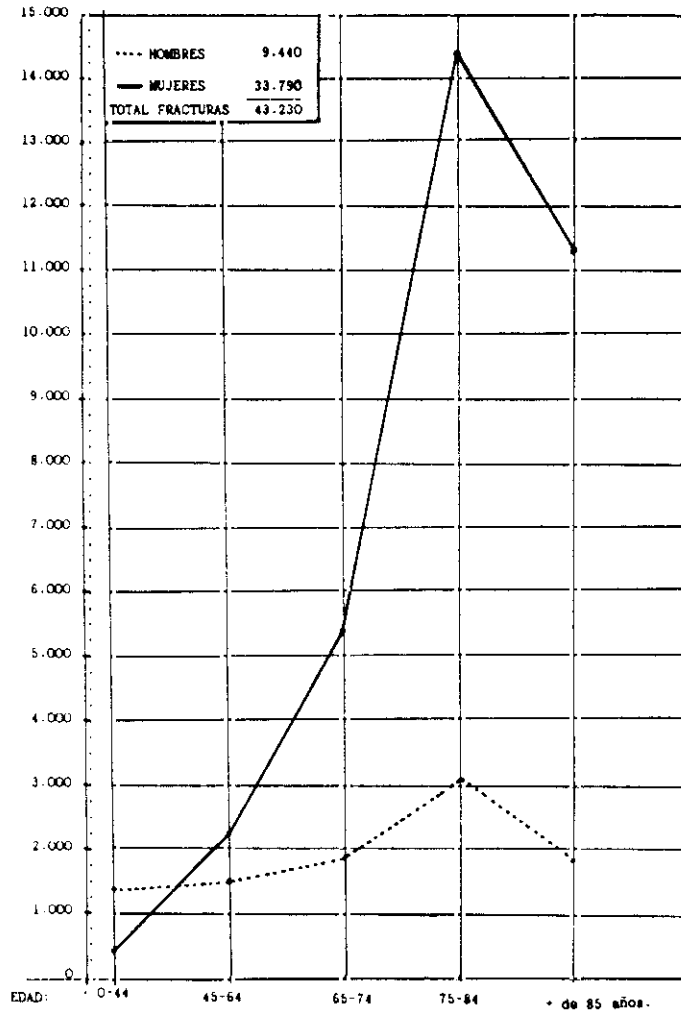


Fig. N° 22

DIFERENCIAS POR EDAD Y SEXO EN EL HIPE 1985

FRACTURAS DE CUELLO DE FEMUR

TEJIDO OSEO

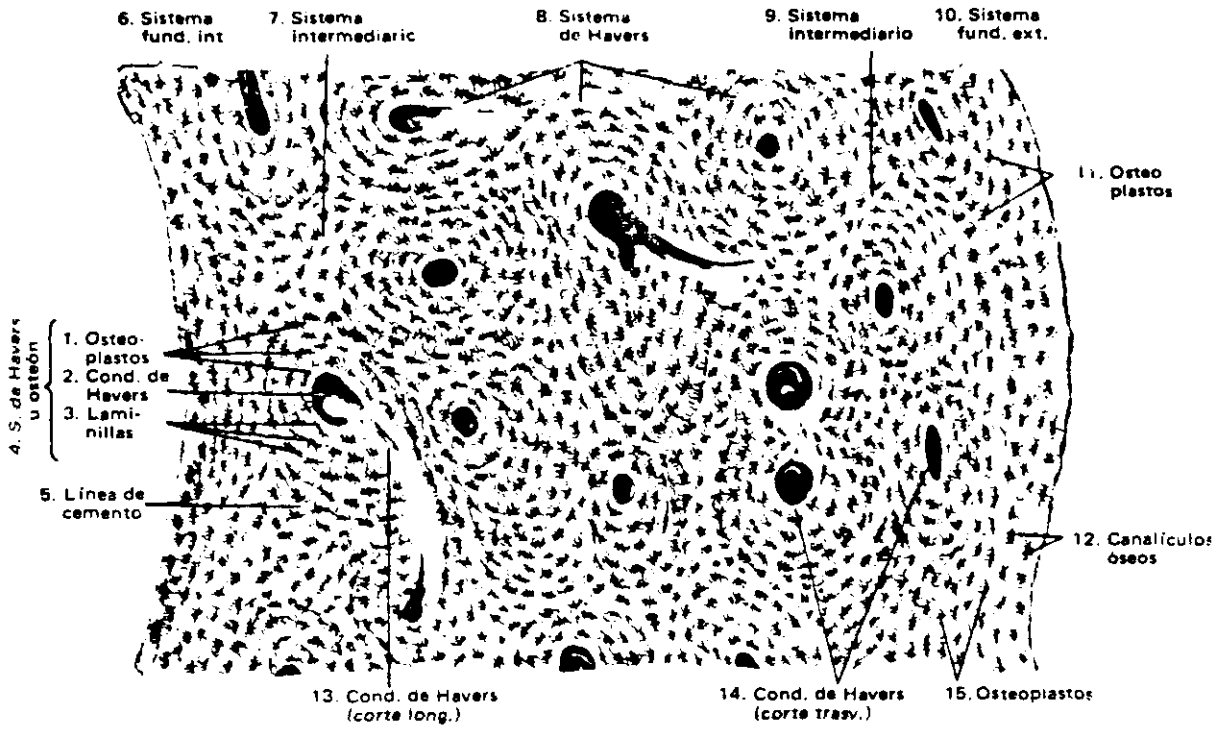


Fig. N° 23.- CORTE TRANSVERSAL (DI FIORE).- (191).



Fig. N° 24.- CORTE LONGITUDINAL (DI FIORE).- (191)

LAMINA

TEJIDO OSEO

Hueso esponjoso, descalcificado. Esternón de adulto.
(Corte trasversal)



- Coloración: hematoxilina-eosina. 35 X.

Fig. Nº 25.- HUESO ESPONJOSO (DI FIORE).- (191).

Osificación intramembranosa (mandíbula de feto de cinco meses) (Corte trasversal)



- Coloración; Mallory-Azán. 50 X.

Fig. Nº 26.- HUESO INTERMEMBRANOSO (DI FIORE).- (191)

CLINICA CINCA
DR. J. M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA

ID PACIENTE: SCAN: 1.3z 05.01.94
 NOMBRE: ANALISIS: 1.3z 05.01.94

COMPOSICION DEL CUERPO**

Región de Interés	Valor-R	Tej & Graso	Reg & Graso	Tejido (g)	Grasa (g)	Musc. (g)	CMO (g)
EXT. SUP. I.	1.298	47.6	46.1	2589	1232	1356	84
EXT. INF. I.	1.330	31.6	30.5	10151	3204	6947	356
TRONCO I.	1.337	28.1	27.6	12855	3616	9239	256
TOTAL I.	1.331	31.1	30.2	27229	8475	18754	864
EXT. SUP. D.	1.310	41.3	40.0	3389	1400	1989	113
EXT. INF. D.	1.334	29.4	28.4	8914	2624	6290	326
TRONCO D.	1.340	26.5	26.0	9822	2605	7217	189
TOTAL D.	1.333	29.7	28.7	24117	7155	16962	833
BRAZOS	1.305	44.1	42.7	5978	2634	3343	198
PIERNAS	1.332	30.6	29.5	19065	5828	13237	682
TRONCO	1.338	27.4	26.9	22677	6223	16454	445
TOTAL	1.332	30.5	29.5	51346	15637	35708	1697

RESULTADOS AUXILIARES DE CUERPO ENTERO**

	Nombre	Localización areas		
		Actual	Relativa	
Calcio tot. del esq. (g)	645	Cuello	27	27
Conteo de Aire.....	12278	Ext. Sup. Izq.	24	-35
Conteo en músculo.....	8952	Costillas Izq.	49	-10
Conteo en Hueso.....	3978	Costillas Der.	65	6
Conteo total.....	21240	Ext. Sup. Der.	86	27
Conteo Valor-R.....	3711	Columna	52	52
		Pelvis	65	65
		Cabeza	0	
		Centro	59	

**Resultados auxiliares para investigación, no para uso clínico.

Análisis corriente.

PESO: 54 Kgrs. EDAD: 56 AÑOS
 ALTURA: 152 Cms.
 SUPERFICIE CORPORAL: 1,50 m2.
 INDICE MASA CORPORAL 23,37 SIN OBESIDAD

CLINICA CINCA
DR. J.M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA

ID PACIENTE:	SCAN: 1.3z	26.01.94
NOMBRE:	ANALISIS: 1.3z	31.01.94

COMPOSICION DEL CUERPO**

Región de Interés	Valor-R	Tej % Graso	Reg % Graso	Tejido (g)	Grasa (g)	Musc. (g)	CMO (g)
EXT. SUP. I.	1.259	66.4	65.0	5322	3532	1790	116
EXT. INF. I.	1.305	43.4	41.9	11472	4978	6494	396
TRONCO I.	1.305	43.1	42.6	12555	5406	7149	144
TOTAL I.	1.299	46.1	45.0	31274	14430	16844	818
EXT. SUP. D.	1.257	67.0	65.0	4603	3083	1520	137
EXT. INF. D.	1.302	44.5	43.1	11642	5183	6458	386
TRONCO D.	1.305	43.5	42.8	13352	5803	7549	197
TOTAL D.	1.299	46.0	44.8	31922	14698	17224	910
BRAZOS	1.258	66.7	65.0	9925	6615	3310	253
PIERNAS	1.304	44.0	42.5	23114	10162	12952	782
TRONCO	1.305	43.3	42.7	25908	11210	14698	341
TOTAL	1.299	46.1	44.9	63197	29128	34068	1728

RESULTADOS AUXILIARES DE CUERPO ENTERO**

		Localización areas	
		Nombre	Actual Relativa
Calcio tot. del esq. (g)	657	Cuello	31 31
Conteo de Aire.....	11660	Ext. Sup. Izq.	28 -30
Conteo en músculo.....	10760	Costillas Izq.	51 -7
Conteo en Hueso.....	3894	Costillas Der.	64 6
Conteo total.....	22440	Ext. Sup. Der.	90 32
Conteo Valor-R.....	4400	Columna	56 56
		Pelvis	70 70
		Cabeza	0
		Centro	58

**Resultados auxiliares para investigación, no para uso clínico.

Análisis Investigatorio Estándar.

PESO:	68 Kgrs.	EDAD: 56 AÑOS
ALTURA:	162 Cms.	
SUPERFICIE CORPORAL:	1,72 m2.	
INDICE MASA CORPORAL	25,57	OBESIDAD TIPO I

CLINICA CINCA
DR. J. M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA

ID PACIENTE: SCAN: 1.3z 31.01.94
 NOMBRE: ANALISIS: 1.3z 31.01.94

COMPOSICION DEL CUERPO**

Región de Interés	Valor-R	Tej % Graso	Reg % Graso	Tejido (g)	Grasa (g)	Musc. (g)	CMO (g)
EXT. SUP. I.	1.272	60.8	60.1	9020	5483	3537	96
EXT. INF. I.	1.302	46.0	44.3	12004	5526	6479	475
TRONCO I.	1.299	47.3	46.2	18098	8559	9539	424
TOTAL I.	1.291	51.4	49.9	41351	21259	20092	1293
EXT. SUP. D.	1.271	61.3	60.2	7068	4336	2732	136
EXT. INF. D.	1.301	46.7	45.0	11994	5602	6393	454
TRONCO D.	1.295	49.4	48.3	17957	8870	9087	420
TOTAL D.	1.291	51.4	49.8	39233	20181	19052	1293
BRAZOS	1.272	61.0	60.2	16088	9818	6270	232
PIERNAS	1.301	46.4	44.7	23999	11131	12867	929
TRONCO	1.297	48.4	47.3	36055	17447	18608	844
TOTAL	1.291	51.4	49.8	80584	41440	39143	2586

RESULTADOS AUXILIARES DE CUERPO ENTERO**

		Localización areas	
		Nombre	Actual Relativa
Calcio tot. del esq. (g)	983	Cuello	28 28
Conteo de Aire.....	11293	Ext. Sup. Izq.	29 -31
Conteo en músculo.....	11857	Costillas Izq.	52 -8
Conteo en Hueso.....	4850	Costillas Der.	68 8
Conteo total.....	23160	Ext. Sup. Der.	91 31
Conteo Valor-R.....	5570	Columna	62 62
		Pelvis	73 73
		Cabeza	0
		Centro	60

**Resultados auxiliares para investigación, no para uso clínico.

Análisis corriente. (Se recomienda Análisis Investigatorio Extendido)

PESO: 87 Kgrs. EDAD: 39 AÑOS

ALTURA: 162 Cms.

SUPERFICIE CORPORAL: 1,90 m2.

INDICE MASA CORPORAL 33,20 OBESIDAD TIPO II

CLINICA CINCA
DR. J.M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA CUERPO ENTERO

PATIENT ID: SCAN: 1.0 12.12.90
 NAME: ANALYSIS: 1.0 13.12.90

Region of Interest	R-Value	BODY COMPOSITION**				BMC (g)
		% Fat	Tissue (g)	Fat (g)	Lean (g)	
L. ARM	1.261	65.9	6437	4243	2194	130
L. LEG	1.280	56.7	17904	10146	7757	654
L. TRUNK	1.293	50.0	19931	9964	9967	526
L. TOTAL	1.281	56.2	45610	25647	19963	1472
R. ARM	1.267	63.2	6844	4324	2521	157
R. LEG	1.278	57.5	18006	10350	7656	636
R. TRUNK	1.292	50.7	19118	9696	9422	638
R. TOTAL	1.280	56.4	47192	26624	20568	1853
ARMS	1.264	64.5	13281	8572	4709	287
LEGS	1.279	57.1	35910	20497	15413	1289
TRUNK	1.292	50.3	39049	19655	19394	1163
TOTAL BODY	1.280	56.3	92803	52268	40534	3325

ANCILLARY TOTAL BODY RESULTS**

		Cut Locations	
		Name	Actual Relative
Total Bone Calcium (g)..	1264	Neck	23 19
Air Points.....	9529	Left Arm	27 -33
Tissue Points.....	12669	Left Rib	52 -8
Bone Points.....	5497	Right Rib	70 10
Total Points.....	22200	Right Arm	92 32
R-Value Points.....	6071	Spine	23 19
		Pelvis	66 62
		Top of Head	4
		Center	60

**Ancillary results for research purposes, not clinical use.
 The methodologic error on individual regions will be higher than the total body.
 See appendix E on methodologic errors.

PESO: 99 Kgrs. EDAD: 52 AÑOS
 ALTURA: 165 Cms.
 SUPERFICIE CORPORAL: 1,92 m2.
 INDICE MASA CORPORAL 36,39 OBESIDAD TIPO III

FIG. Nº 30

Tabla 1: Citoquinas osteotrópicas y sus acciones

	IL-1	FNT- α	IFN- γ	FTC- β
Resorción ósea	▲	▲	▼	▼
Formación de osteoclastos	▲	▲	▼	▼
Proliferación de osteoblastos	▲	▲	▼	▲▼
Actividad fosfatasa alcalina	▼	▼	▲	▲
Producción de osteocalcina	▼	▼	-	DC
Síntesis de colágeno óseo	▼	▼	▼	▲
Producción de prostaglandinas	▲	▲	▲▼	▲

DC = desconocido; ▲ = estimulación; ▼ = inhibición; ▲▼ = resultados contradictorios

Fig. N° 31.-

RESUMEN COMPARATIVO DE LA ACCIÓN DE LAS CITOQUINAS.-

SEGÚN GOWEN (188).

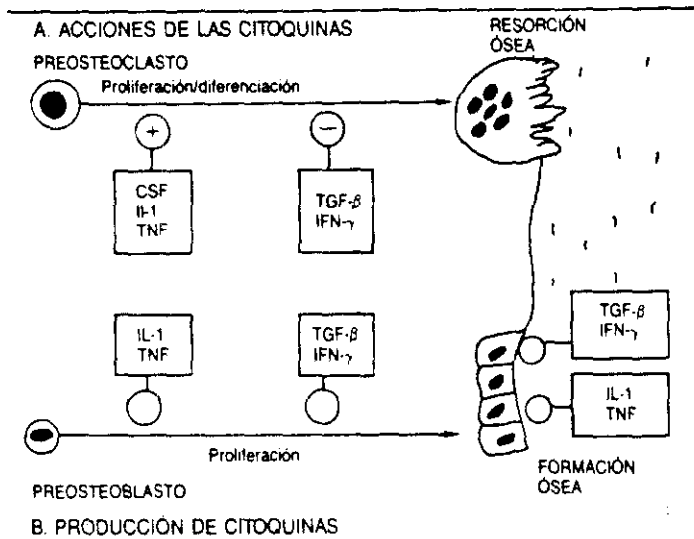


Fig. N° 32.-

ESQUEMA DE LAS ACCIONES Y PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS LOCALES.-

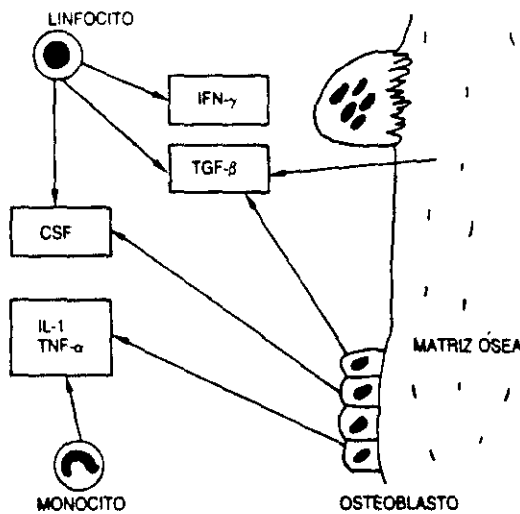


Figura 1. Resumen esquemático de las acciones de las citoquinas sobre células óseas (A) y su producción (B).

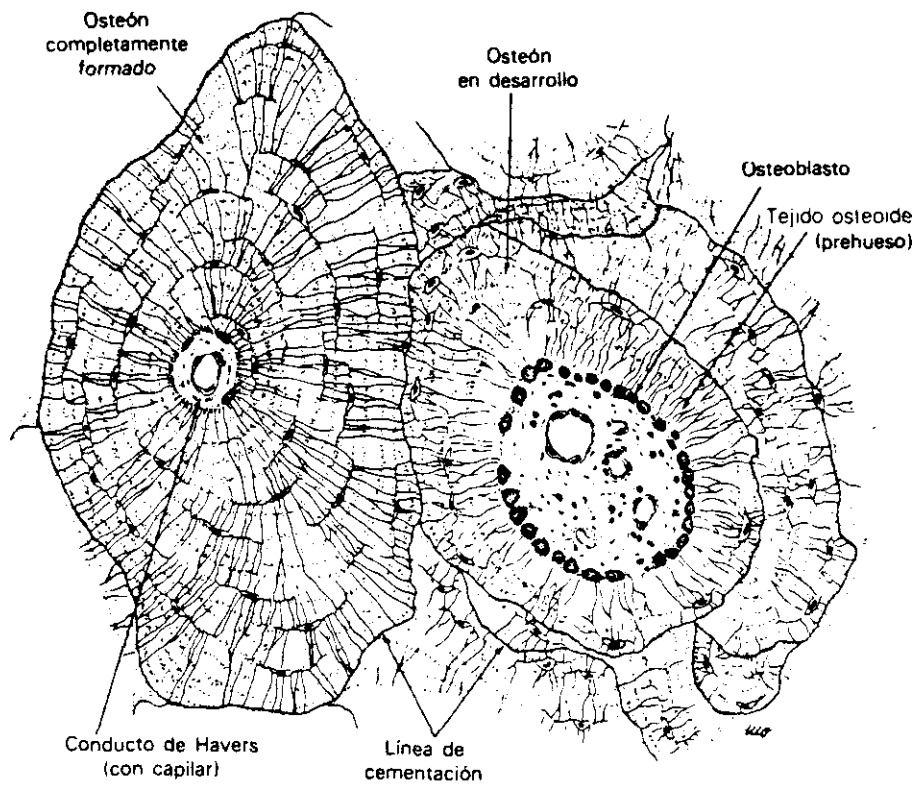


Fig. N° 34.- UN OSTEON EN VIAS DE FORMACIÓN.
SISTEMA DE HAVERS.- (190).



Fig. N° 35 A.-
OSTEOBLASTOS RODEAN PERIFÉRICAMENTE
UN CONDUCTO DE HAVERS.- (190).



Fig. N° 35 B.- OSTEOBLASTO A 9.000 X.-

NÚCLEO VOLUMINOSO. ABUNDANTES VESICULAS SECRETORIAS QUE LLEVAN EL PROCOLÁGENO AL BORDE SUPERIOR DE LA CÉLULA.- (190).

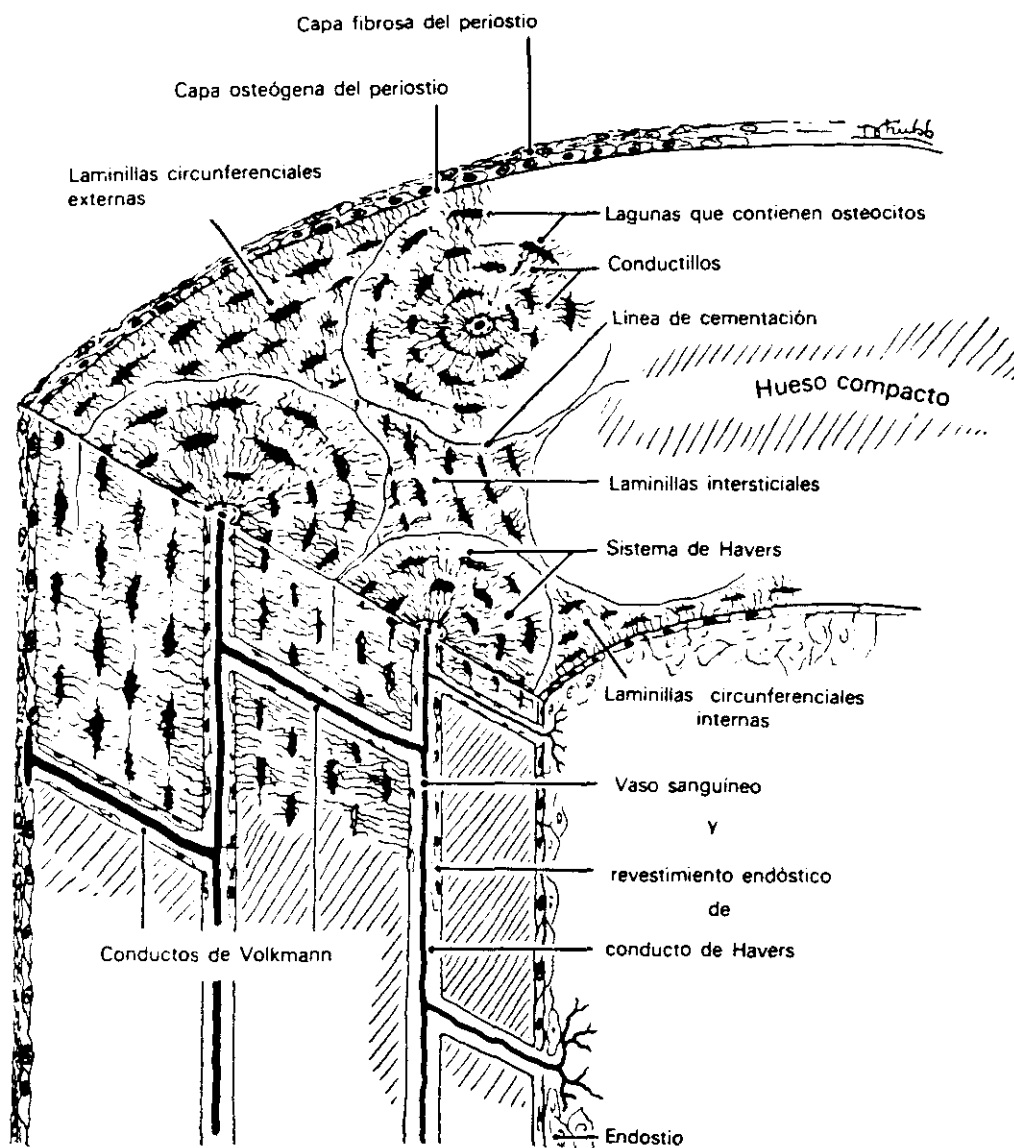


Fig. Nº 36.- ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL DE UNA DIÁFISIS DE HUESO LARGO.- (190).

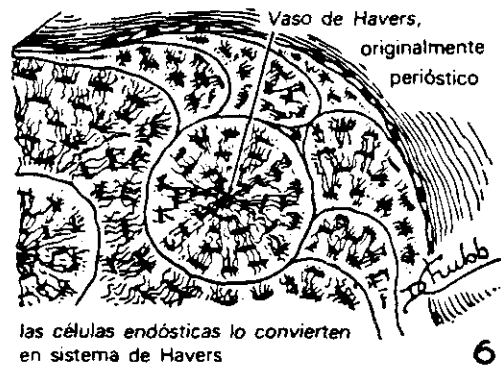
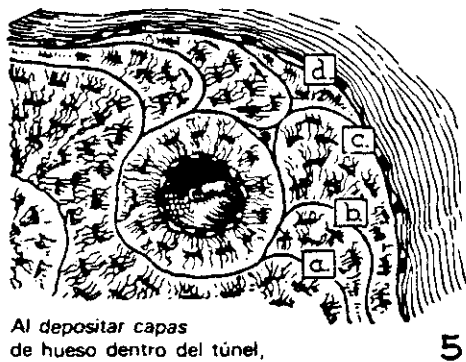
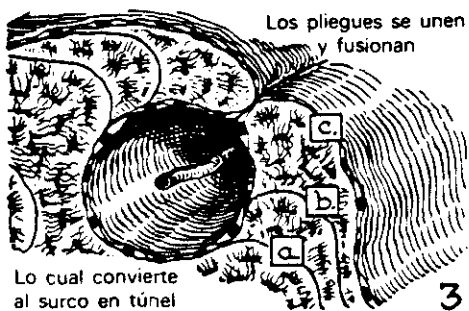
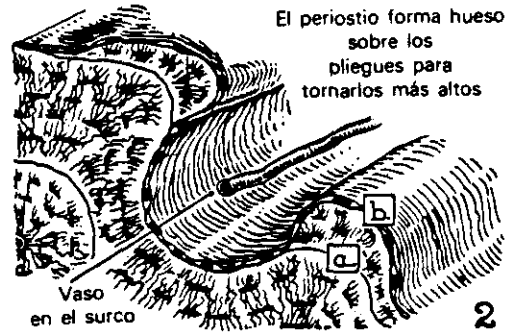
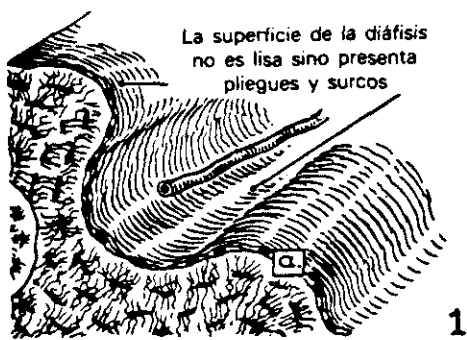


Fig. 15-55. Serie de esquemas tridimensionales que muestran cómo los surcos longitudinales en el exterior de la diáfisis de un hueso en crecimiento son cubiertos para formar túneles, y cómo éstos son ocupados por sistemas de Havers y se incorporan para aportar algo de substancia ósea a la periferia de la diáfisis. Obsérvese la forma en que los vasos sanguíneos periósticos quedan incorporados para contribuir al riego sanguíneo de la diáfisis.

Fig. Nº 37.- ESQUEMA TRIDIMENSIONAL DEL CERRAMIENTO DE LOS CONDUCTOS DE HAVERS Y DE LA VASCULACION INTRACANALICULAR.- (190).

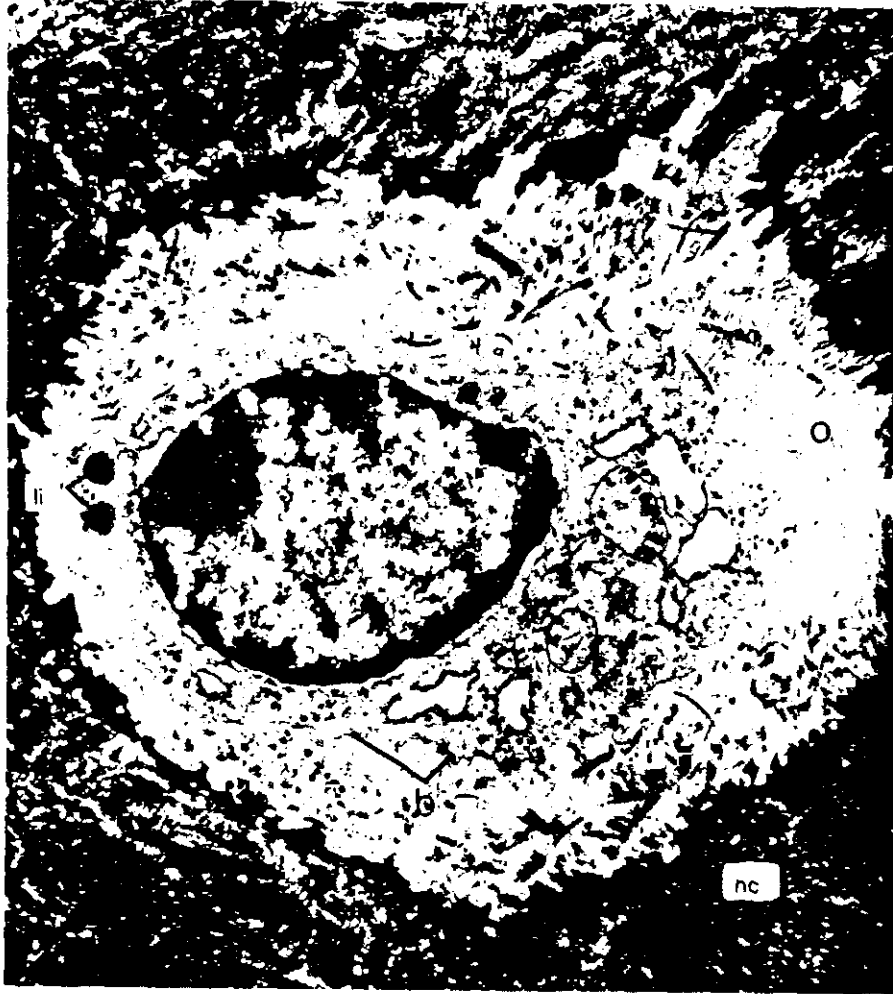


Fig. Nº 38.- OSTEOCITO Y LAGUNA RODEADA DE TEJIDO OSTEOIDE.

DOS LISOSOMAS (li). HUESO CALCIFICADO (hc) Y BORDE ENTRE TEJIDO OSTEOIDE Y OSTEOCITO (b).- (196).

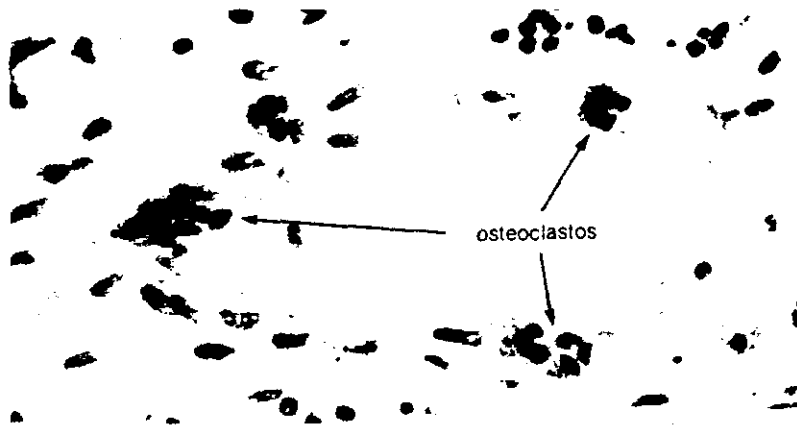


Fig. Nº 39.- OSTEOCLASTOS DENTRO DE LA LAGUNA DE HOWSHIP.
 CÉLULAS MULTINUCLEADAS PERIFÉRICAS.- (197).



Fig. Nº 40.- OSTEOCLASTOS

B.- CÉLULAS MULTINUCLEADAS.
 C.- BORDE EN CEPILLO O "CERDAS". (194).

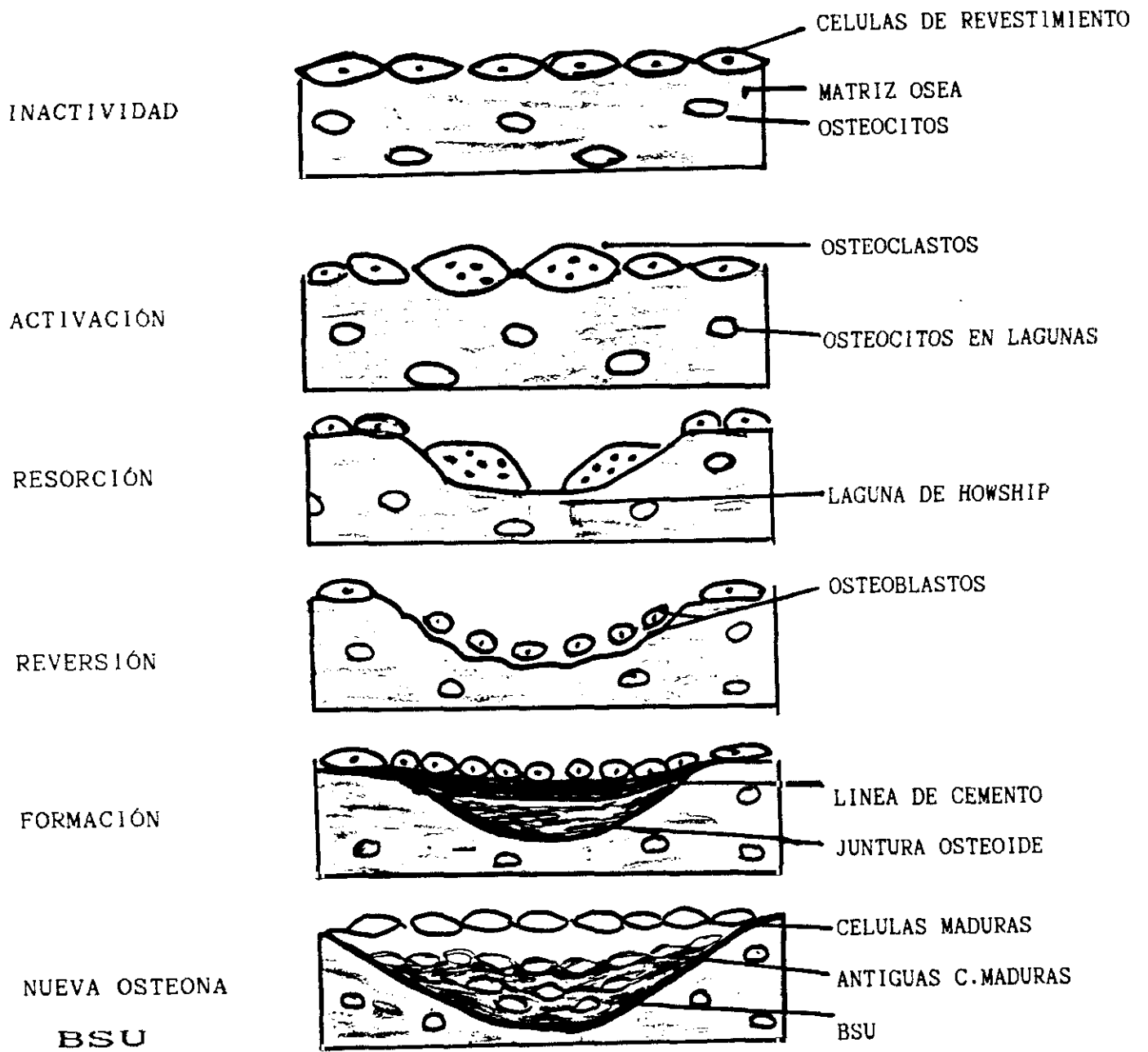


Fig. N° 42.-

CICLO DE REMODELACIÓN DEL HUESO.-

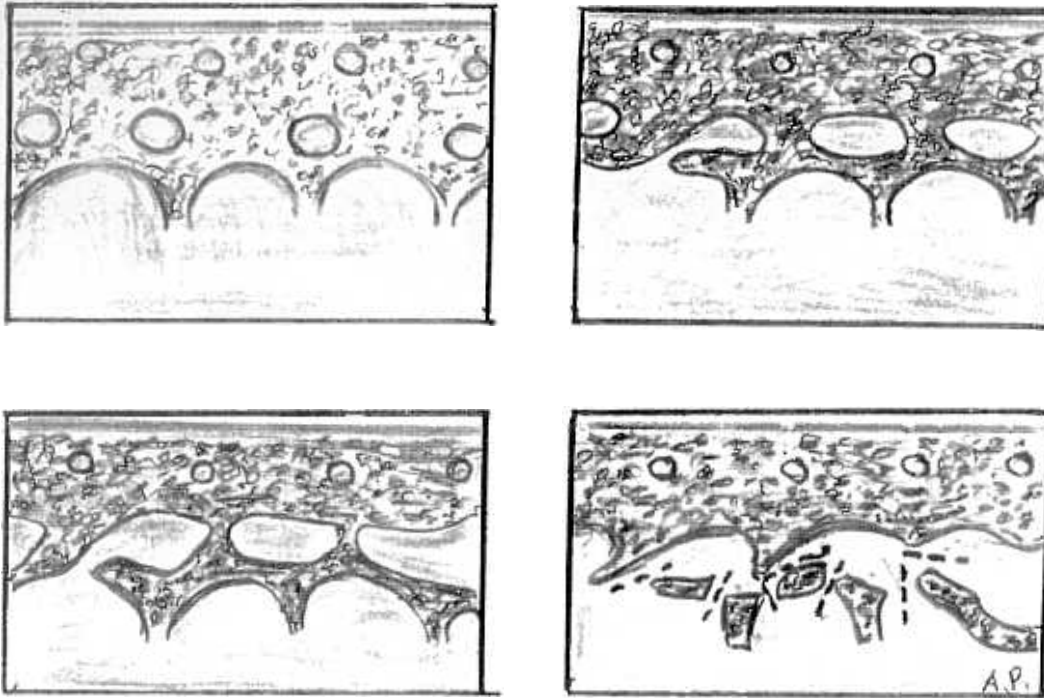


Fig. Nº 43.- MECANISMO DE LA PERDIDA ÓSEA DEL HUESO CORTICAL.

ADELGAZAMIENTO DE LA CAPA CORTICAL POR LA ACCIÓN DE LOS OSTEOCLASTOS. GRANDES CONDUCTOR DE HAVERS MÁS CERCA DE LA SUPERFICIE. AGRANDAMIENTO PROGRESIVO DE LOS ESPACIOS ENDÓSTICOS HASTA ROMPER LA CAVIDAD MEDULAR. RECUERDA LAS PERFORACIONES DE LAS ESTRUCTURAS TRABECULARES.-

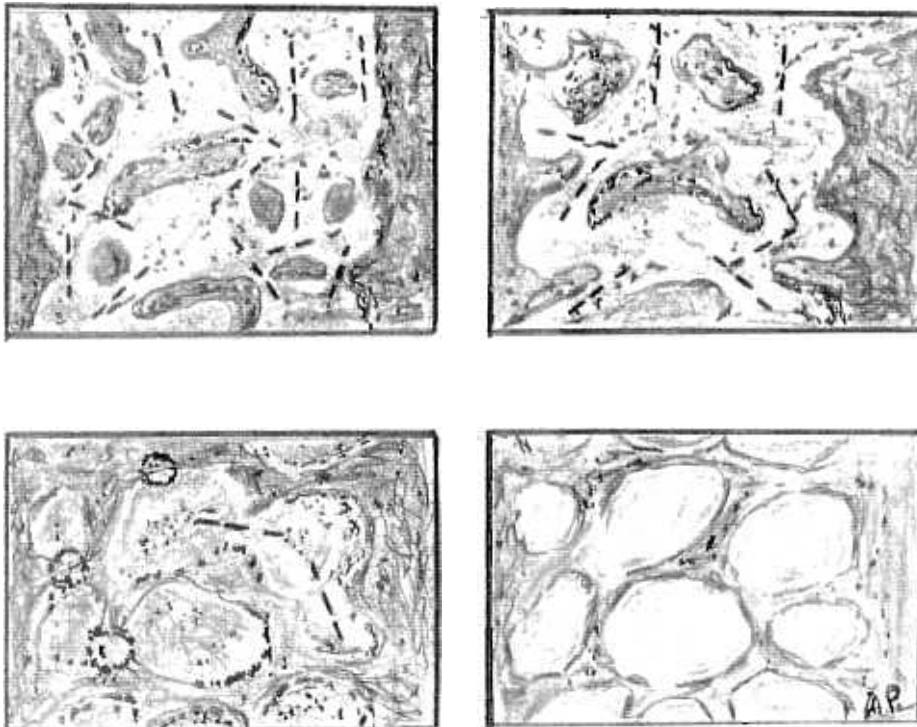


Fig. Nº 44.- MECANISMO DE PERDIDA ÓSEA EN EL HUESO TRABECULAR.-

FRAGMENTACIÓN DEL HUESO POR PERFORACIONES SUCESIVAS. SE SUELE DAR EN LAS FRACTURAS VERTEBRALES DE LAS ANCIANAS, CON VERTEBRAS ENSANCHADAS Y MÁS BAJAS. LA RECUPERACION OSTEOBLASTICA ESTÁ DISMINUIDA.

INCIDENCIA DE FRACTURAS EN FUNCIÓN

DE LA EDAD Y SEXO. (HIPE) 155

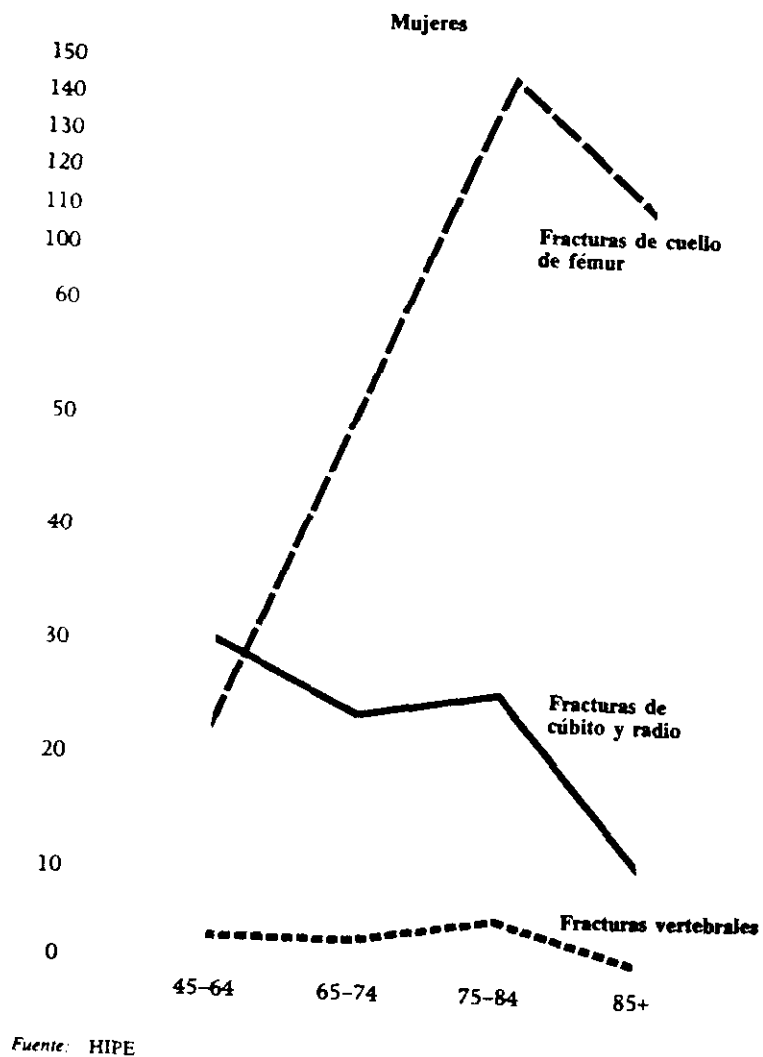


Fig. N° 45.-

LAS FRACTURAS DE CUELLO DE FEMUR Y CUERPOS VERTEBRALES SON DE EVOLUCIÓN TARDÍA.

INCIDENCIA DE FRACTURAS EN HOMBRES
EN FUNCIÓN DE LA EDAD (HIPE)¹⁵⁵

Incidencia específica, según edad y sexo, de diversos tipos de fracturas (en hombres)

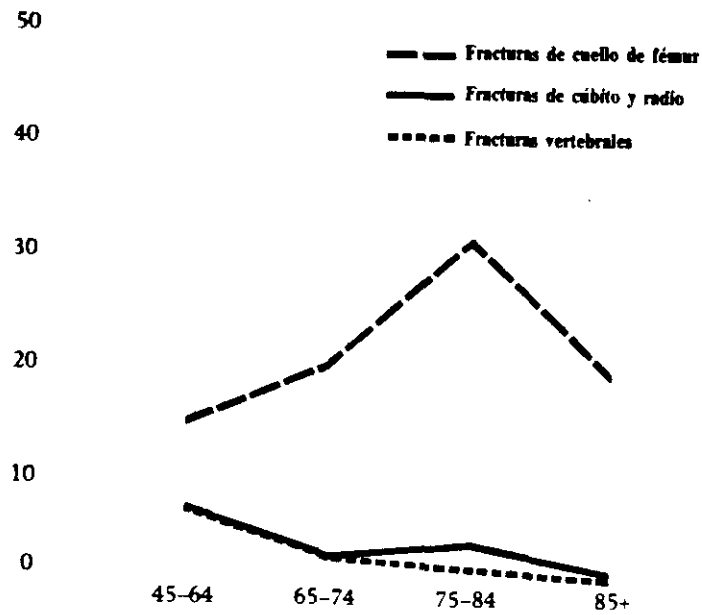
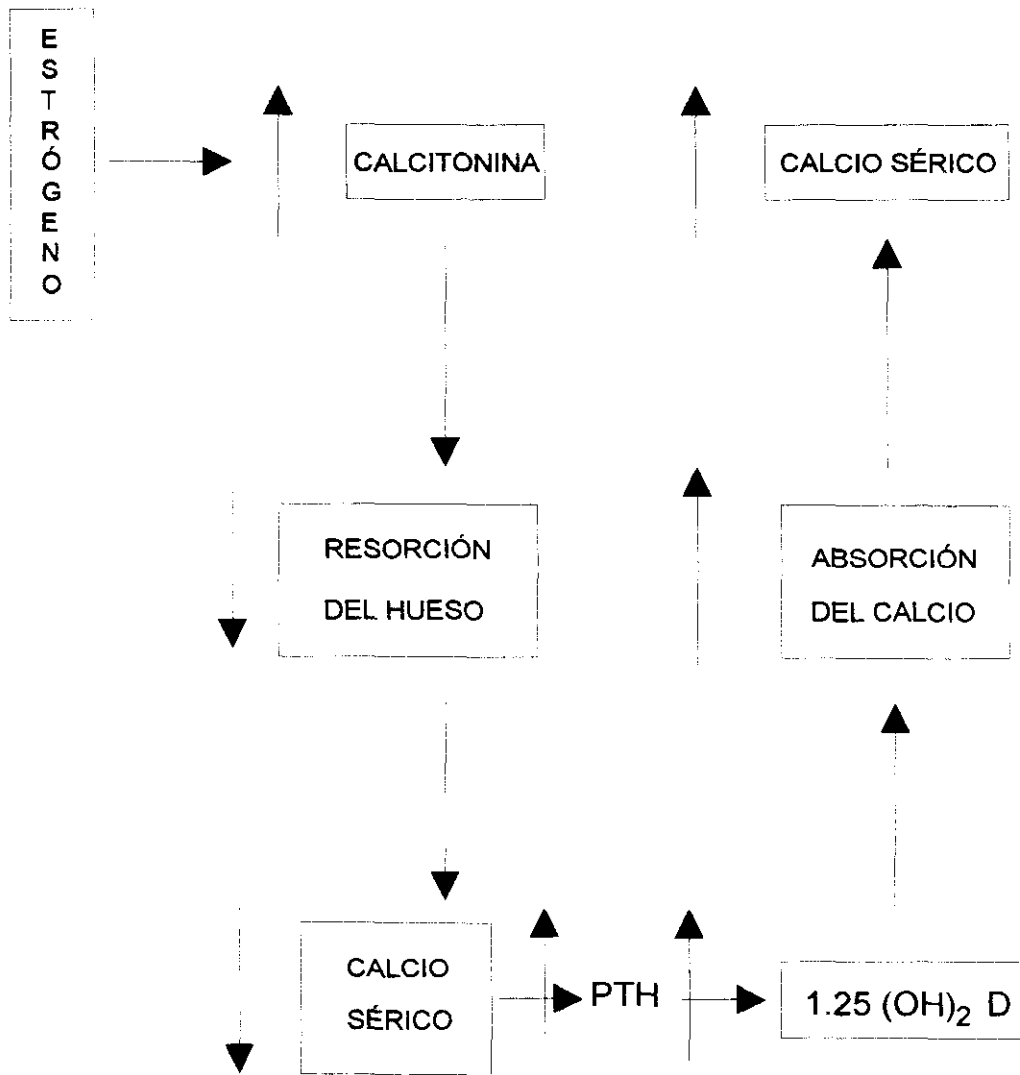


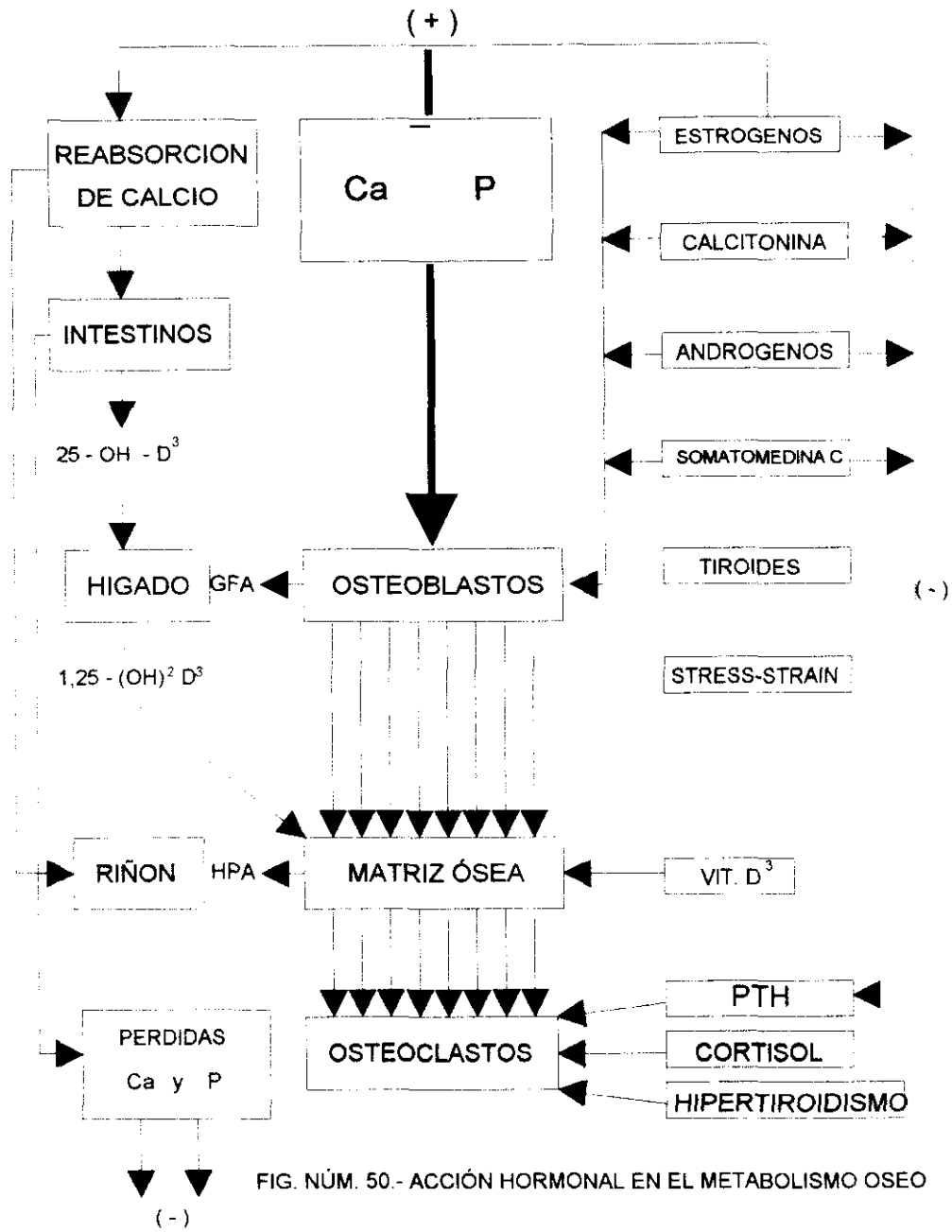
Fig. N° 46.-

ESCASA INCIDENCIA DE LAS FRACTURAS EN EL HOMBRE.
COMPARESE CON LA FIGURA ANTERIOR DE LA INCIDENCIA EN
MUJERES.



FIG^a NÚM. 49.- ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS
SOBRE LA MASA OSEA

SEGUN LINDSAY 300



GFA.- LOS OSTEOBLASTOS DISMINUYEN LA GLICEROFOSFATASA ALCALINA DEL PLASMA
 OHPA.- EL AUMENTO DE LA HIDROXIPROLINA EN ORINA INDICA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA

CLINICA CINCA
DR. J.M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA

ID PACIENTE:	SCAN: 1.2	19.12.91
NOMBRE:	ANALISIS: 1.2	19.12.91

Región de Interés	Valor-R	COMPOSICION DEL CUERPO**				
		%Grasa (g)	Tejido (g)	Grasa (g)	Musc. (g)	CMO (g)
EXT. SUP. I.	1.287	52.9	4239	2244	1995	129
EXT. INF. I.	1.304	44.3	11493	5090	6402	344
TRONCO I.	1.318	37.3	12335	4595	7739	272
TOTAL I.	1.308	42.7	30745	13117	17628	1079
EXT. SUP. D.	1.296	48.6	2845	1382	1464	111
EXT. INF. D.	1.300	46.5	11379	5291	6088	342
TRONCO D.	1.312	40.4	12320	4974	7347	231
TOTAL D.	1.305	43.8	27577	12079	15498	805
ARMS	1.291	51.2	7085	3629	3456	241
LEGS	1.302	45.4	22872	10378	12493	686
ABDOMEN	1.315	38.8	24655	9577	15078	503
TOTAL BODY	1.307	43.2	58322	25205	33117	1884

RESULTADOS AUXILIARES DE CUERPO ENTERO**

	Nombre	Localización areas	
		Actual	Relativa
Calcio total del esqueleto	716		
Cuentas de Aire.....	10147	Cuello	24
Cuetas en músculo.....	10005	Ext. Sup. Izq.	30
Cuentas en Hueso.....	4198	Costillas Izq.	49
Cuentas totales.....	20160	Costillas Der.	68
Cuentas Valor-R.....	4380	Ext. Sup. Der.	90
		Columna	49
		Pelvis	59
		Cabeza	3
		Centro	60

**Resultados auxiliares para investigación, no para uso clínico.
 El error metodológico de regiones independientes será mayor que lo del cuerpo entero.
 Ver apéndice E sobre errores metodológicos.

Fig. Nº 51.-

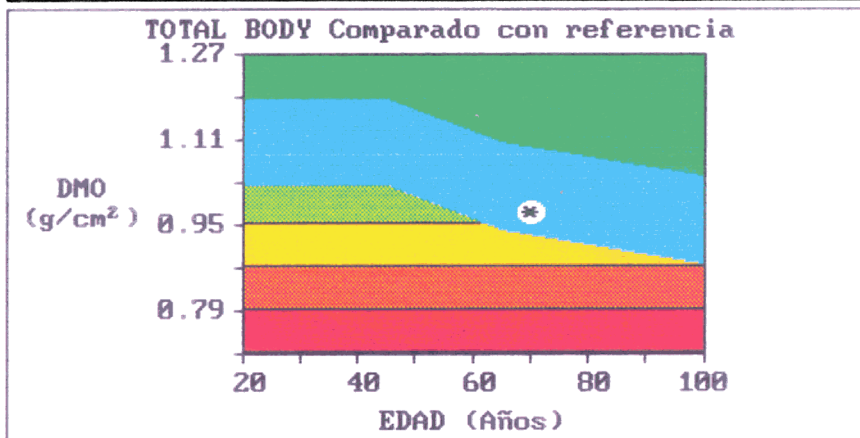
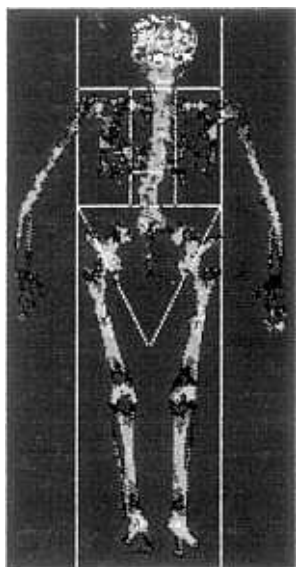
DESITOMETRIA DE CUERPO ENTERO.

CLINICA CINCA
DR. J.M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA

D PACIENTE:
 NOMBRE:

SCAN: 1.2 19.12.91
 ANALISIS: 1.2 19.12.91

ID: GARCIA FLORES, CAR FECHA: 19.12.91



TOTAL BODY DMO (g/cm²)¹	0.974 ± 0.01
TOTAL BODY % Comp. con Joven²	88 ± 3
TOTAL BODY % Comp. por Edad³	96 ± 3

LUNAR®

IMAGE NOT FOR DIAGNOSIS

Edad (años)	70	Cámara Grande.....	276.15	Velocidad.....	Rápida
Sexo.....	Mujer	Cámara Media.....	206.30	Modelo.....	DPX-L
Peso (kg)..	62.0	Cámara Pequeña...	146.07	Colimación fuente.	1.68
Altura (cm)	148	Cuentas kVe Banjo	706891	Muestra (mm).....	4.8x9.6
Raza.....	Blanca	Cuentas kVe Alto..	437599	Intensidad (uA)...	150
Sistema....	7009	Valor R (%grasa)..	1.325		

REGION	DMO g/cm ²	Joven Adulto ²		Edad Igual ³	
		%	Z	%	Z
HEAD	2.170	-	-	-	-
ARMS	0.707	89	-1.04	99	-0.10
LEGS	0.917	83	-2.03	92	-0.85
ABDOMEN	0.791	87	-1.70	96	-0.41
RIBS	0.651	-	-	-	-
PELVIS	0.868	78	-2.42	89	-1.04
SPINE	0.922	85	-1.20	94	-0.39
TOTAL BODY	0.974	88	-1.70	96	-0.46

1 - Ver apéndice E sobre precisión y exactitud. Estadísticamente un 68% de scans repetidos estarán dentro de 1 SD.
 2 - Spain Total Body Población de referencia, Edades 20-45. Ver apéndice C.
 3 - Comparado con edad, peso y raza. Ver apéndice C.

Fig. Nº 52.

DENSITOMETRIA DE LA TOTALIDAD CORPORAL

**CLINICA CINCA
DR. J.M. PEREZ VAZQUEZ
DENSITOMETRIA OSEA DE FEMUR**

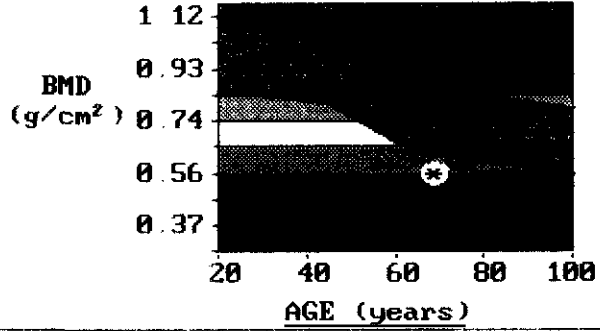
PATIENT ID:
NAME:

SCAN: 1.0 17.10.90
ANALYSIS: 1.0 17.10.90

ID: GARCIA FLORES, CAR SCAN DATE: 17.10.90



NECK COMPARISON TO REFERENCE



NECK BMD (g/cm²)¹ 0.553 ± 0.02
NECK % YOUNG ADULT² 59 ± 3
NECK % AGE MATCHED³ 75 ± 3

LUNAR

IMAGE 501 FOR DIGIBIOSIS

Age (years).....	69	Large Standard.....	277.54	Scan Mode.....	Medium
Sex.....	Female	Medium Standard.....	206.57	Scan Type.....	DPX L
Weight (kg).....	63.0	Small Standard.....	146.87	Source Collimation (mm).....	1.68
Height (cm).....	155	Low keV Air (cps).....	901225	Sample Size (mm).....	1.2x1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps).....	469576	Region height (mm).....	41.1
System.....	0	Rvalue (Rat).....	0.348(21.8)	Region width (mm).....	11.9
Side.....	Right			Region angle (deg).....	42

NECK	: BMC (grams) =	2.01	AREA (cm ²) =	3.64
WARDS	: BMC (grams) =	1.13	AREA (cm ²) =	2.34
TROCH	: BMC (grams) =	4.39	AREA (cm ²) =	8.19

REGION	BMD ¹ g/cm ²	% Young ² Adult	% Age ³ Matched
NECK	0.553 ± 0.02	59	75
WARDS	0.483 ± 0.02	55	78
TROCH	0.536 ± 0.02	74	82

1 See appendix F on methodology for error. The SD is based on repeated scans (n=5-10) of 6 subjects and 50 scans of 1 subject over 28 days. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.
2 Spain Femur Reference Population, Ages 20-40. See Appendix G.
3 Matched for Age, height, weight and race.

Fig Nº 53

DENSITOMETRIA OSEA DEL FEMUR

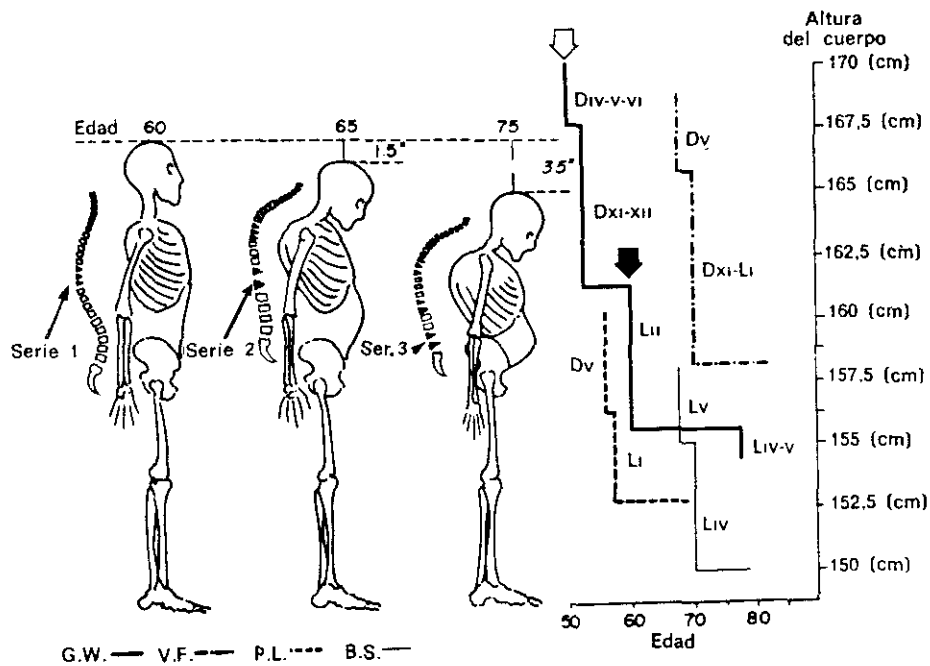


Diagrama del declive progresivo de altura de la columna vertebral en casos típicos de pacientes con osteoporosis patológica con una altura de 1,70 m que pasa a ser de 1,55 m; la observación corresponde a un período de 10 a 20 años. En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes pierden altura debido a las fracturas de la región dorsal superior, que reduce la altura en incrementos de 2,5 a 4 cm. La segunda serie de fracturas aparece en la región dorsal inferior, y la tercera en la región lumbar baja. Cada serie produce dolor que irradia en sentido circunferencial, deformación e incapacidad, y reduce la altura en incrementos de 2,5 a 6 cm. En el espacio comprendido entre las fracturas no hay disminución mensurable de la altura del cuerpo. La reducción mensurable de la altura termina cuando los márgenes costales descansan en la cresta iliaca.

Fig. Nº 56.-

CORRESPONDE A LAS GRAFICAS 65 Y 66.-

ESTUDIO VALORATIVO DE LA GRASA CORPORAL EN LA POSTMENOPAUSICA

% grasa corporal	n° casos	%	Gr. grasa cuerpo climaterio	IMC				Peso	Media del % de grasa
				0	1	2	3		
< 20%	1	0,82	8.527,0	1	---	---	---	52,00	17,20
20,1-25%	-								
25,1-30%	4	3,28	15.004,0	3	1	---	---	56,00	27,25
30,1-35%	26	31,31	17.781,0	22	3	1	---	57,92	32,86
35,1-40%	29	23,77	21.139,5	17	11	1	---	58,51	37,57
40,1-45%	43	25,24	25.658,9	11	27	5	---	66,05	42,03
45,1-50%	14	11,47	32.793,2	---	6	7	1	71,57	47,60
50,1-55%	2	1,64	42.337,5	---	---	1	1	87,00	51,95
55,1-60%	3	2,46	51.146,3	---	---	2	1	95,30	51,27
TOTALES	122	99,99	25.733,6	54	48	17	3	68,04	38,46

FIGURA N°57 A

CORRESPONDE A LAS GRAFICAS 65 Y 66

CMO (gr)	N° DE CASOS		AÑOS	PESO	VALOR MEDIO CMO	VALOR MEDIO CALCIO	VALORACIONES TOTALES			PESOS
	número	%					edad	CMO	Calcio total	
1.400-1.600	1			45	1.445	549		1.445	549	45
1.601-1.700	4			57,2	1.692	643,5		6.368	2.574	211
1.701-1.800	3			59,6	1.714	651,3		6.143	1.954	179
1.801-1900	15			57,6	1.853	724,5		27.805	10.868	865
1.901-2.000	9			49,8	1.940	737,1		17.461	6.634	449
1.401-2.000	32	26,3	57,4	54,6	1.912	705,5	1.838	58.222	22.579	1.749
2.301-2.500	45	36,9	55,3	60,9	2.201,2	817,7	2.491	99.054	36.800	2.742
2.501-2.700	23	18,8	52,2	64,5	2.394,0	918,5	1.210	55.067	21.129	14.850
2.501-2.700	12	9,8	54,0	68,1	2.603,0	907,0	648	31.239	10.885	818
2.701-2.900	6	4,9	55,5	74,8	2.790,0	1060,0	333	16.742	6.362	449
2.901-3.100	2	1,6	56,5	99,5	2.976,5	1.131,0	113	5.953	2.262	199
3.101-3.500	2	1,6	54,5	85,5	3.300	1.244,0	109	6.600	2.488	171
TOTAL	122	99,9	56,87	62,4	2.596,7	969,1	5.526	282.877	102.505	20.978

FIGURA N° 57 B.-
CORRESPONDE A LAS GRAFICAS 74,75,76 Y 77

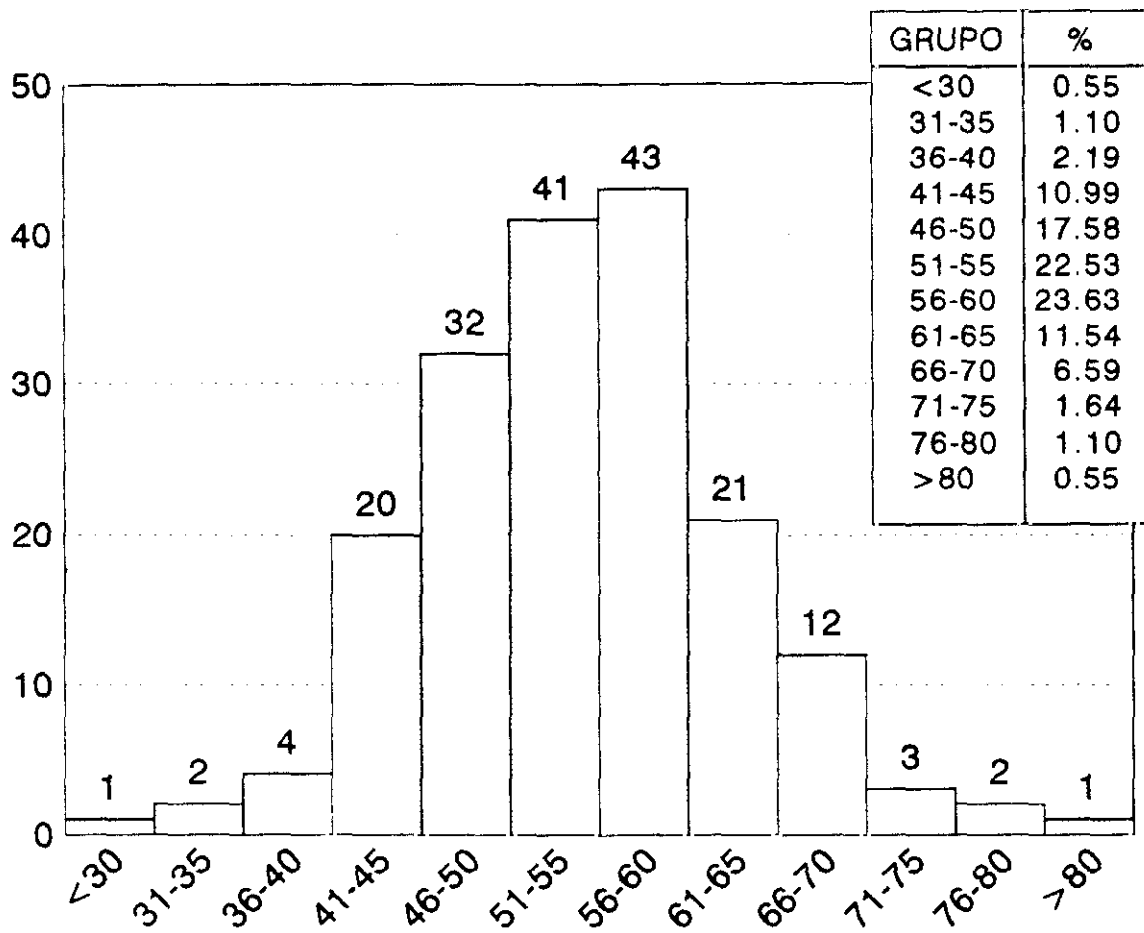


Fig. Nº 59.- ESTUDIO DE LA MUESTRA EN FUNCION DE LAS EDADES.-

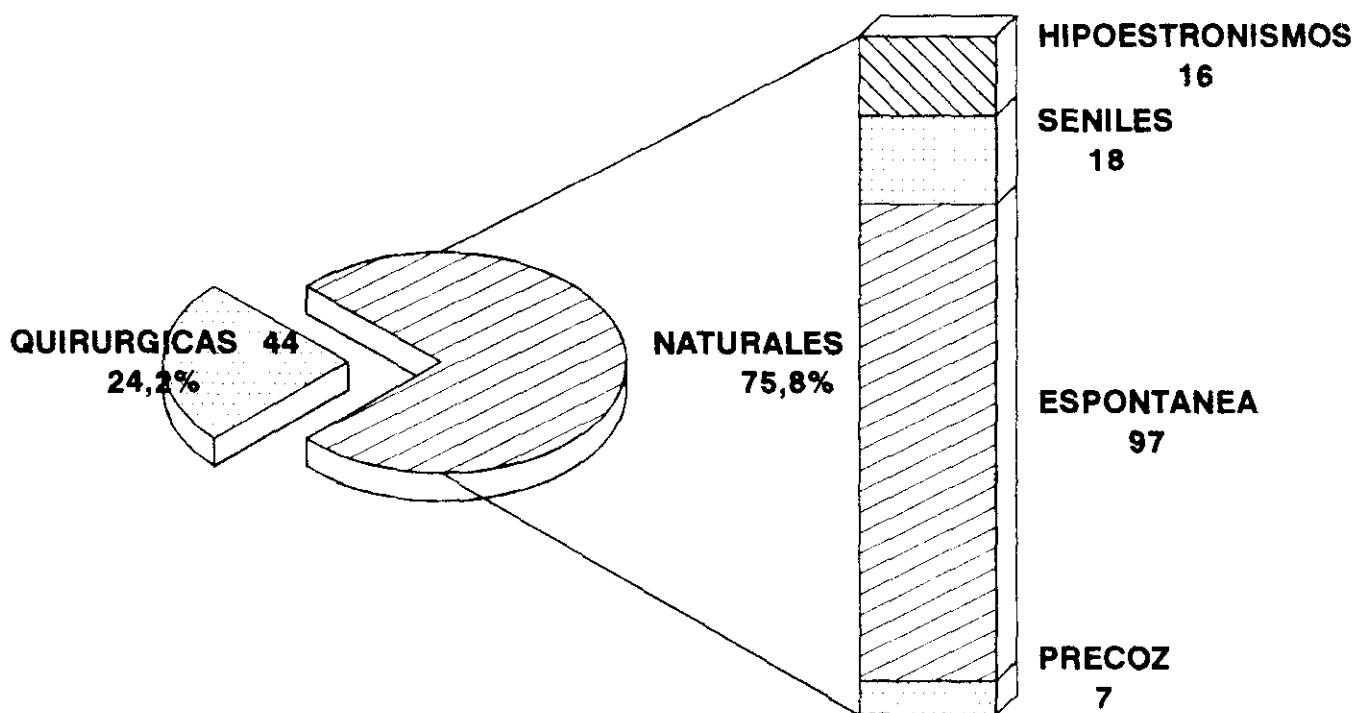
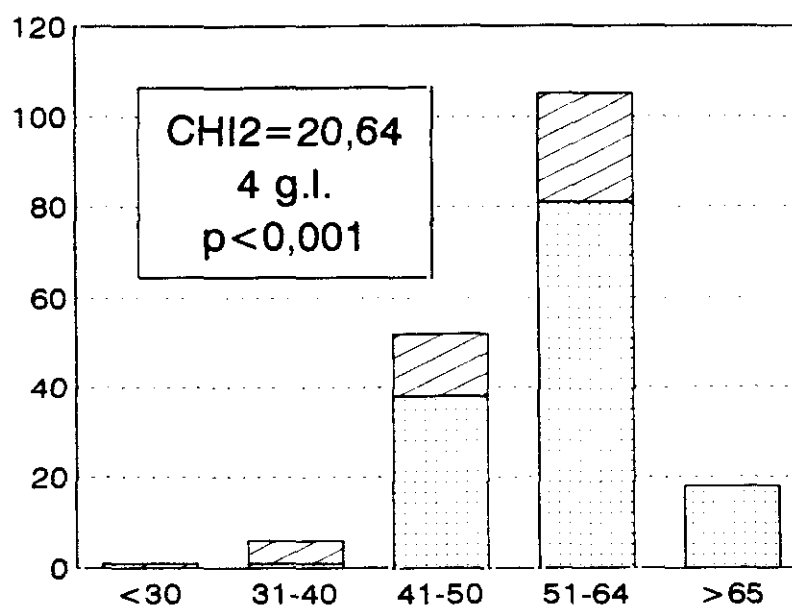


Fig. Nº 60.- REPRESENTACION GRÁFICA DE MENOPÁUSIAS NATURALES Y QUIRÚRGICAS.-



QUIRURGICA		1	5	14	24	0
NATURAL		0	1	38	81	18
QUIRURGICA%		0.55	2.74	7.69	13.19	0
NATURAL%		0	0.55	20.88	44.5	9.89

Fig. N° 61.- REPRESENTACIÓN MATEMÁTICA DE LA GRÁFICA DE LA FIGURA ANTERIOR.-

PESO CORPORAL según EDAD

	n° casos	media	des. stand	rango	ANOVA
<50 años	59	60.9	9.5	53-87	p<0,05
51-65 años	105	64.3	10.4	46-112	
>65 años	18	65.1	11.8	50-81	

Fig. N° 62.- VARIANZA SIGNIFICATIVA DEL PESO Y EDAD EN EL ESTUDIO DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

TALLA según la EDAD

	nº casos	media	des.stand	rango	ANOVA
<50 años	59	158.3	5.1	172-146	NO significativo
51-65 años	105	156.3	4.9	171-140	
>65 años	18	155.0	4.5	167-143	

Fig. Nº 63.- LA TALLA NO ES SIGNIFICATIVA EN ESTE GRUPO DE MUJERES DE < 65 AÑOS.-

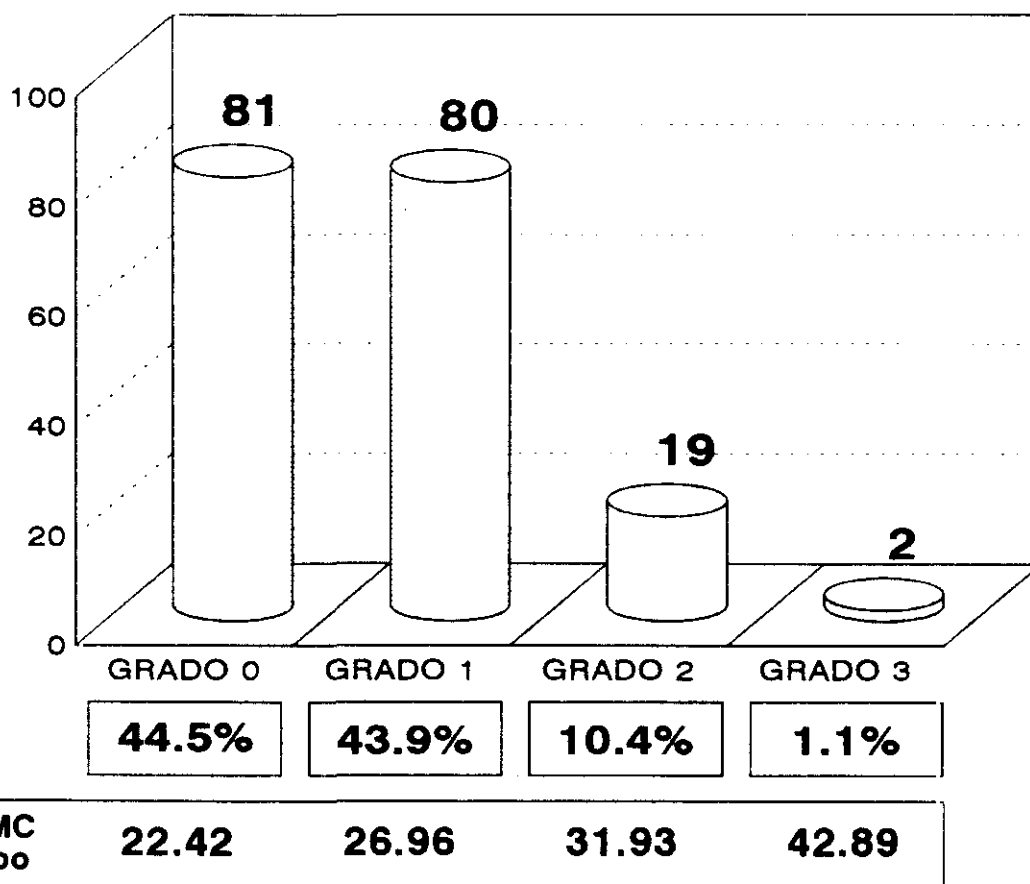


Fig. Nº 64.- GRADOS Y FRECUENCIA DE LOS GRADOS DEL IMC.

EDAD según Grado de obesidad (IMC)

	n° casos	media	des. stand	rango	ANOVA
Grado 0	81	50.9	10.2	30-58	p < 0,01
Grado 1	80	57.2	9.1	43-60	
Grado 2	19	55.2	12.3	42-90	
Grado 3	2	57.5	11.7	48-73	

Fig. N° 65.- RELACIÓN DE LA EDAD Y PESO EN FUNCION DEL IMC.

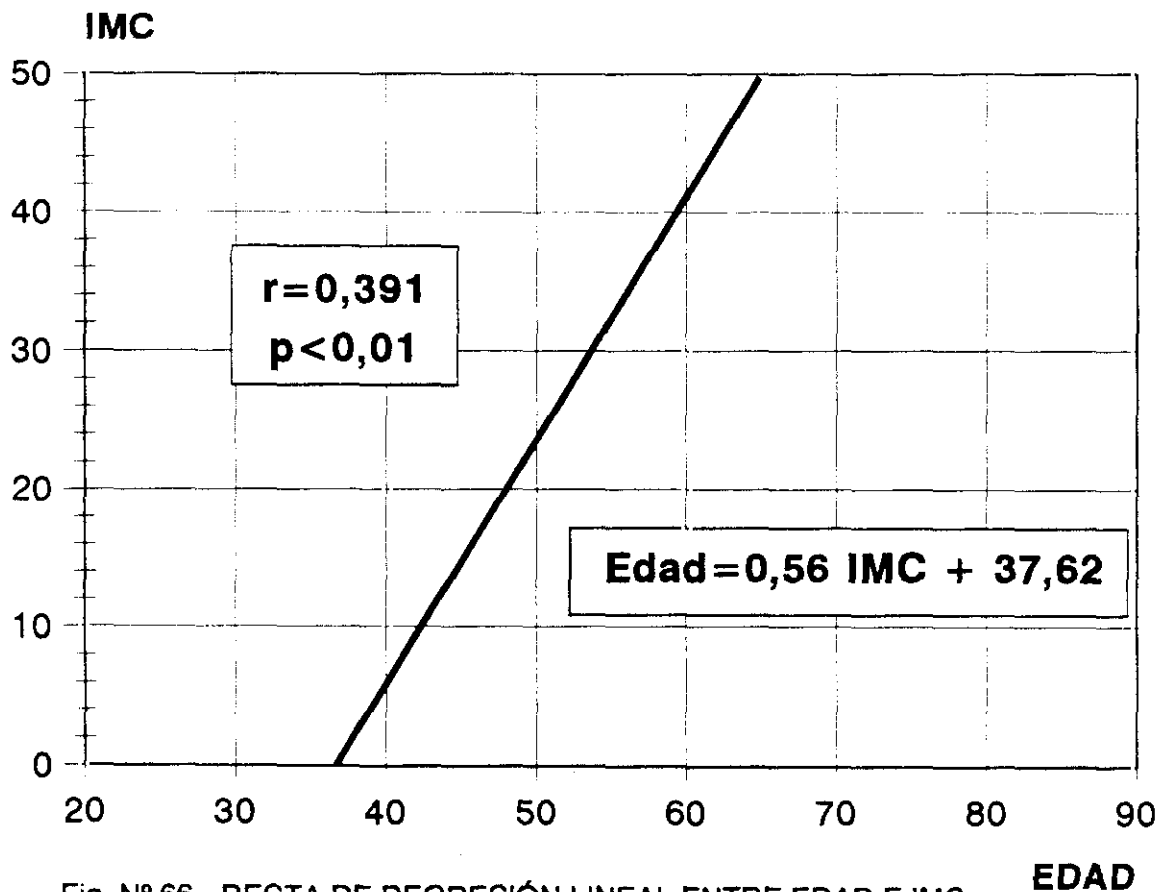


Fig. N° 66.- RECTA DE REGRESIÓN LINEAL ENTRE EDAD E IMC.

GRUPOS EN FUNCION DEL PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL	Número de casos (valor absoluto)	Número de casos (valor en %)	Cantidad media de grasa en cada grupo (expresado en gramos)
< 20	1	0.82	8527.0
20.1-25.0	-	-	-
25.1-30.0	4	3.28	15004.0
30.1-35.0	26	21.31	17781.5
35.1-40.0	29	23.77	21139.5
40.1-45.0	43	35.24	25658.9
45.1-50.0	14	11.47	32793.2
50.1-55.0	2	1.64	42337.5
55.1-60.0	3	2.46	51146.3

Fig. Nº 67.- ESTUDIO DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.

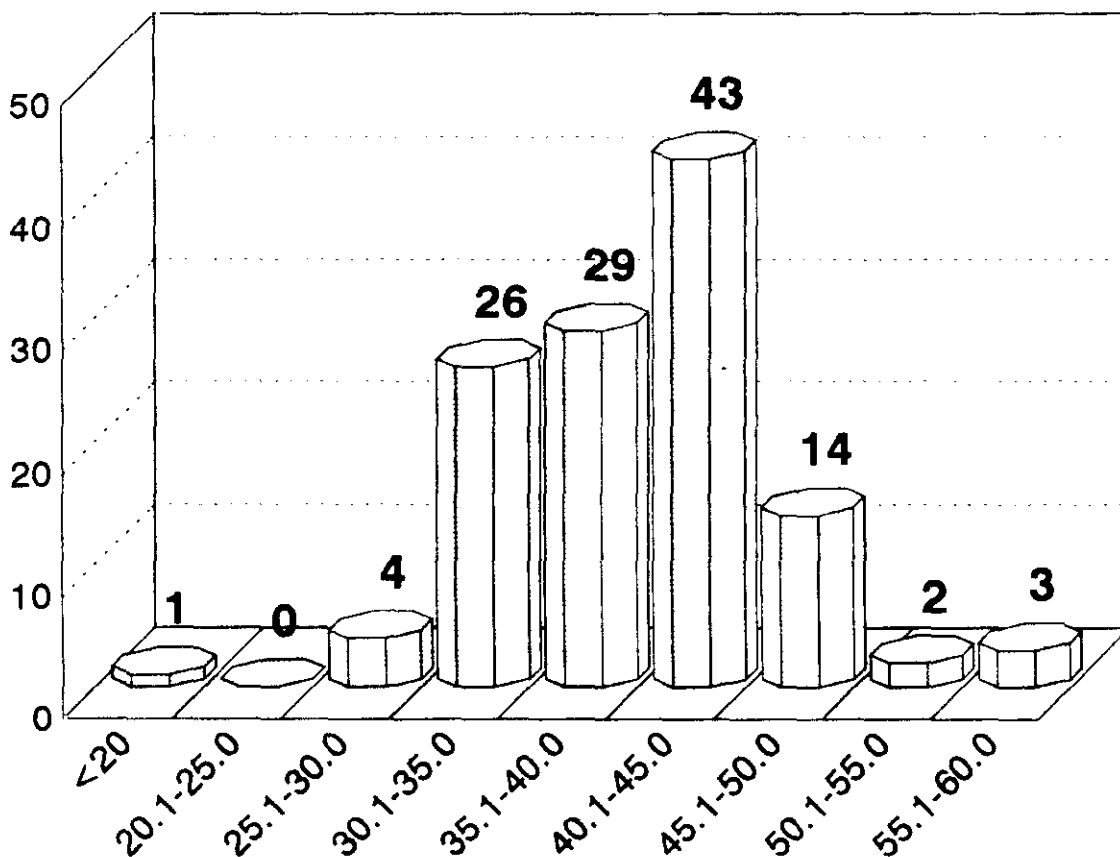


Fig. Nº 68.- REPRESENTACIÓN DE LA GRÁFICA DE LA FIGURA ANTERIOR.

	CHI2:97,54 g.l.:18 p<0,001				TOTALES
	G0	G1	G2	G3	
<30	4	1	-	-	5
30.1-35.0	22	3	1	-	26
35.1-40.0	17	11	1	-	29
40.1-45.0	11	27	5	-	43
45.1-50.0	-	6	7	1	14
50.1-55.0	-	-	1	1	2
55.1-60.0	-	-	2	1	3
TOTALES	54	48	17	3	122

Fig. Nº 69.- RELACIÓN ENTRE GRASA CORPORAL CON LOS GRADOS DEL IMC.

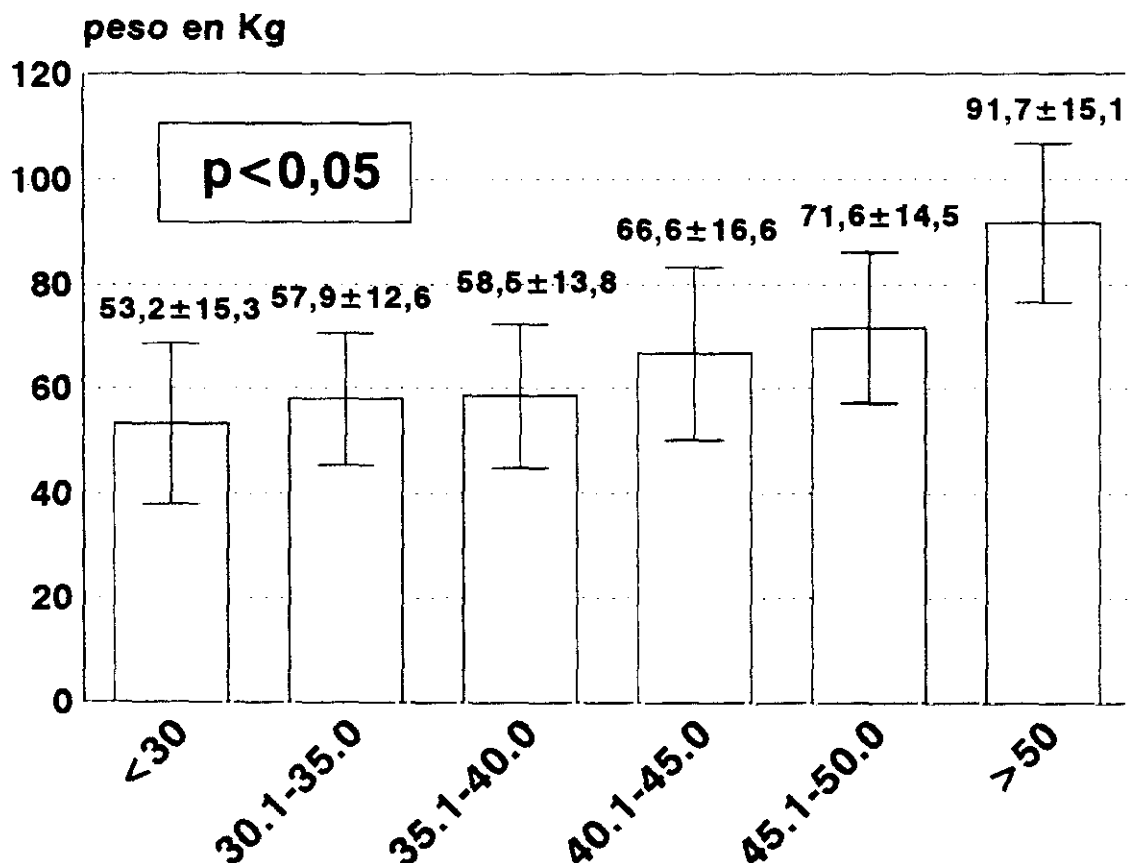


Fig. Nº 70.- RELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE % DE GRASA E IMC.

GRUPOS según la cantidad de músculo (en gr)	nº casos	%
20001-30000	6	4.9
30001-35000	50	41.0
35001-40000	47	38.5
40001-42000	13	10.6
42001-480000	6	4.9
TOTALES	122	100

Fig. Nº 71.- VALORES MUSCULARES DE LA MUESTRA.

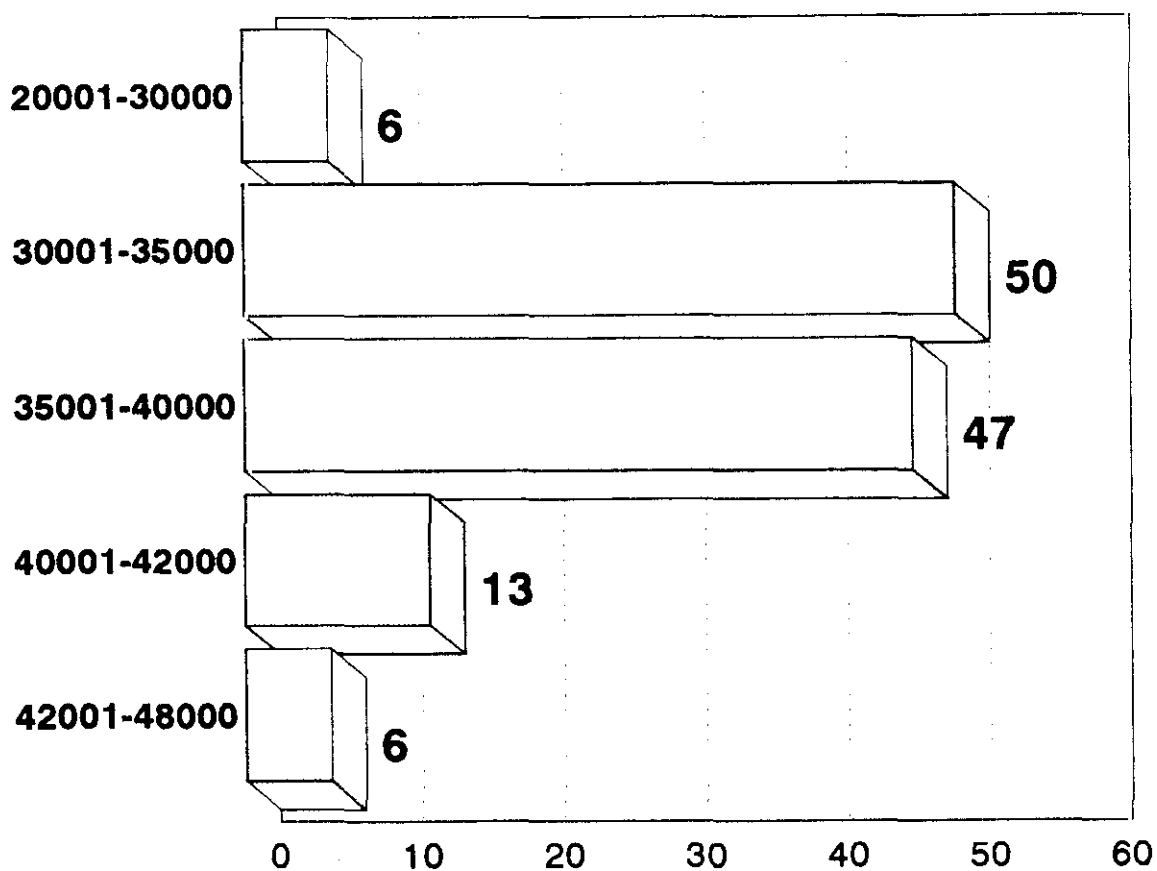


Fig. Nº 72.- REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA FIGURA ANTERIOR.

CHI2:38,57 g.l.:12 p<0,001	G0	G1	G2	G3	TOTALES
	20001-30000	5	1	-	-
30001-35000	22	24	4	-	50
35001-40000	23	19	4	1	47
40001-42000	1	6	6	-	13
42001-48000	-	2	3	1	6
TOTALES	51	52	17	2	122

Fig. N° 73.- RELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE MUSCULO Y GRADOS DE OBESIDAD.

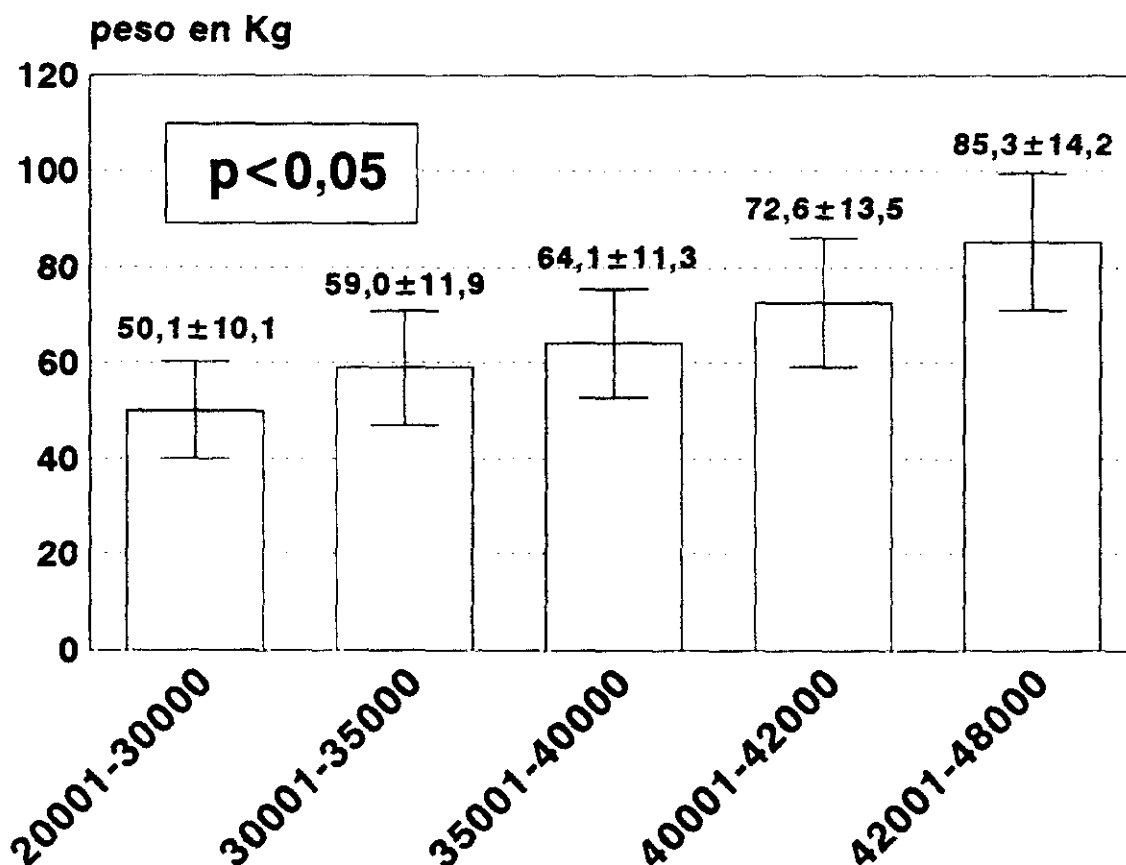


Fig. N° 74.- EXPRESIÓN GRÁFICA Y MATEMÁTICA DE LA FIGURA ANTERIOR.

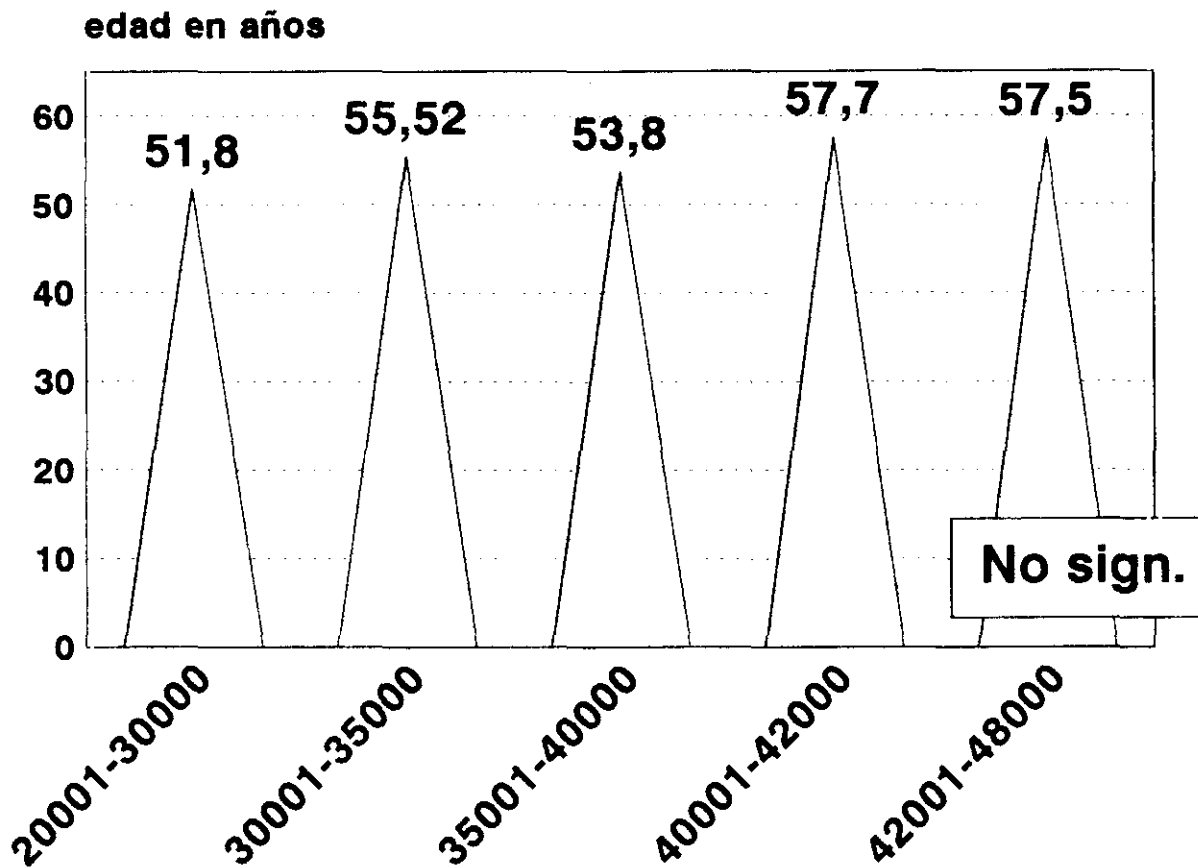


Fig. Nº 75.- RELACIÓN NO SIGNIFICATIVA ENTRE MUSCULOS Y EDAD.

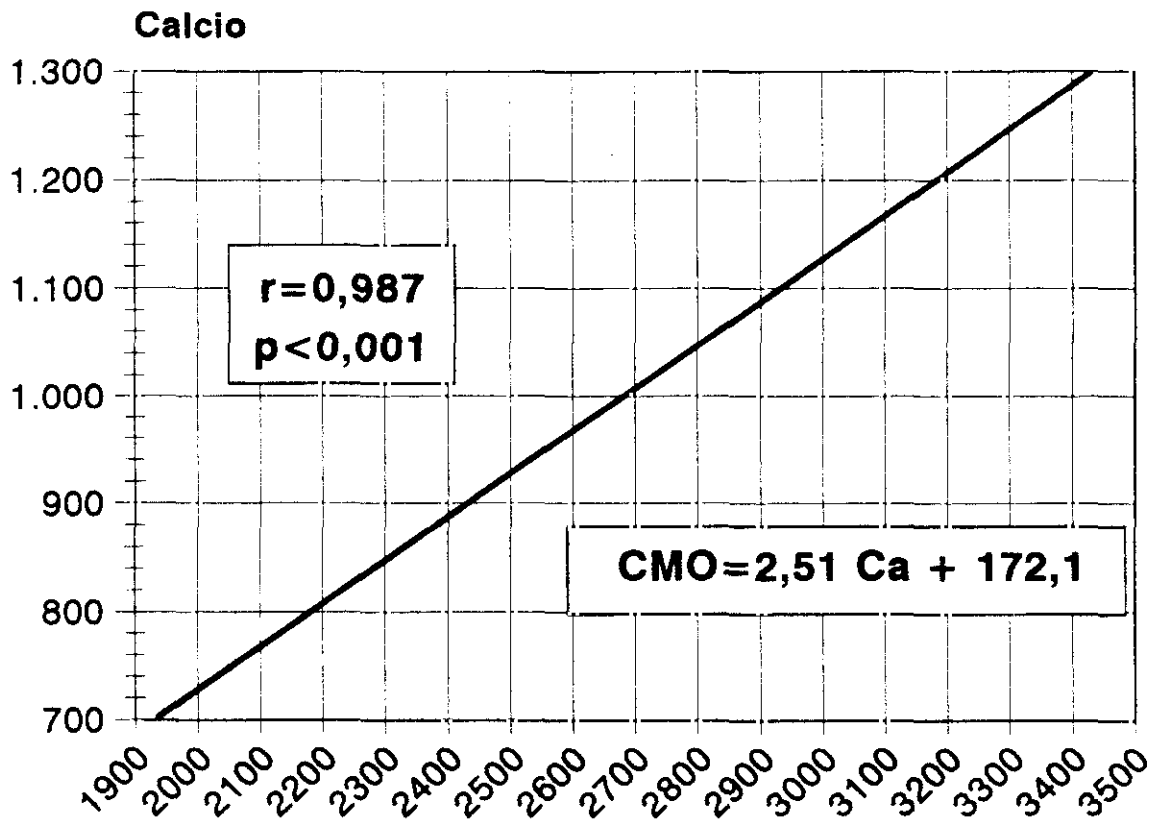


Fig. Nº 76.- CORRELACIÓN ENTRE CALCIO TOTAL Y CMO. **CMO**

(RECTA DE REGRESIÓN).-

$\frac{CMO}{gT}$	nº casos	%	Media edad	Media peso	Media CMO	Media Ca
<2100	32	26.3	57.4	54.6	1912.3	705.5
2101-2300	45	36.9	55.3	60.9	2201.2	817.7
2301-2500	23	18.8	52.2	64.5	2394.0	918.5
2501-2700	12	9.8	54.0	68.1	2603.0	907.0
2701-2900	6	4.9	55.5	74.8	2790.0	1060.1
2901-3100	2	1.6	56.5	99.5	2976.5	1131.0
>3100	2	1.6	54.5	85.5	3300.0	1244.2
TOTAL	122	100	56.9	62.4	2596.0	969.1

Fig. Nº 77.- TEJIDO ÓSEO: RELACIÓN DE LA EDAD, PESO, CDM Y Ca - T.-

TABLA DE CORRELACIONES	CMO	Ca TOTAL
EDAD	-0,1698 NO significat	-0,1571 NO significat
PESO	0,8442 p<0,01	0,8557 p<0,01

Fig. Nº 78.- CORRELACIÓN ANALITICA DE ESTAS CUATRO VARIANTES.-

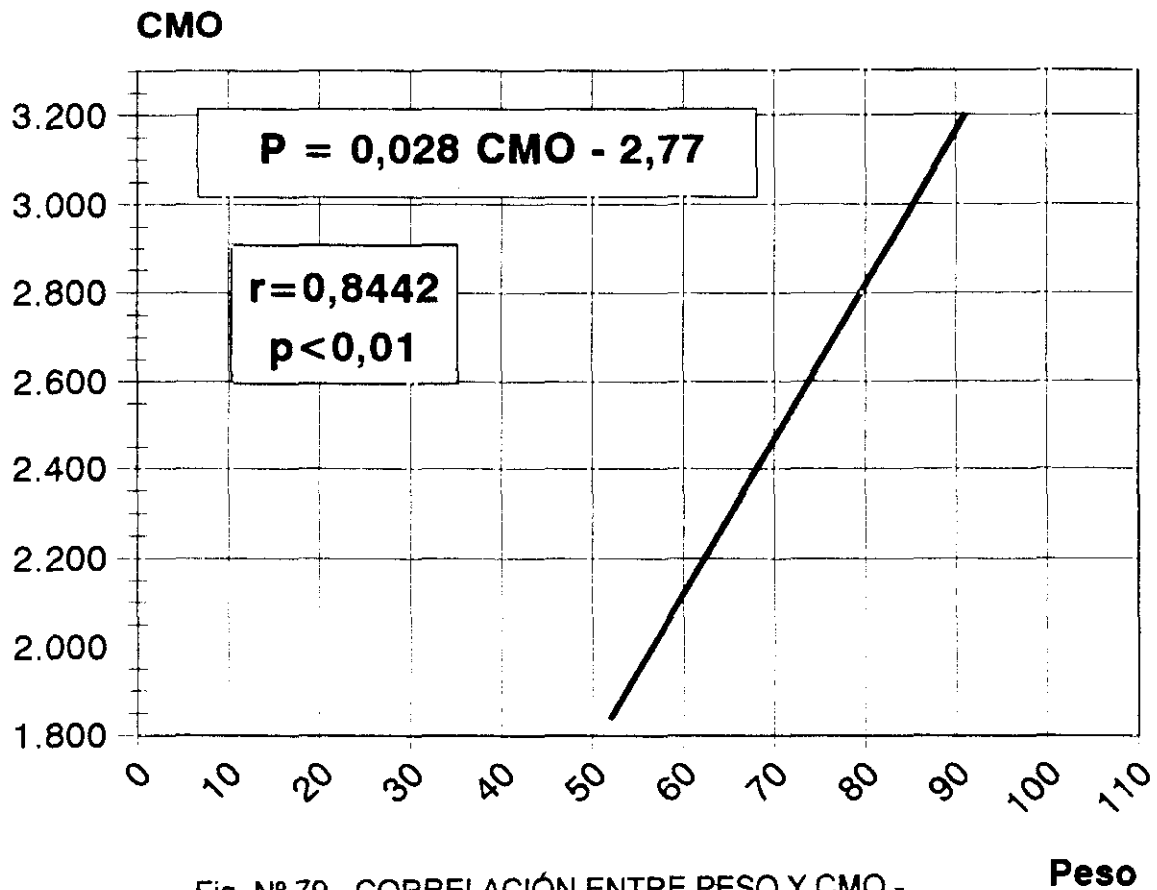


Fig. N° 79.- CORRELACIÓN ENTRE PESO Y CMO.-

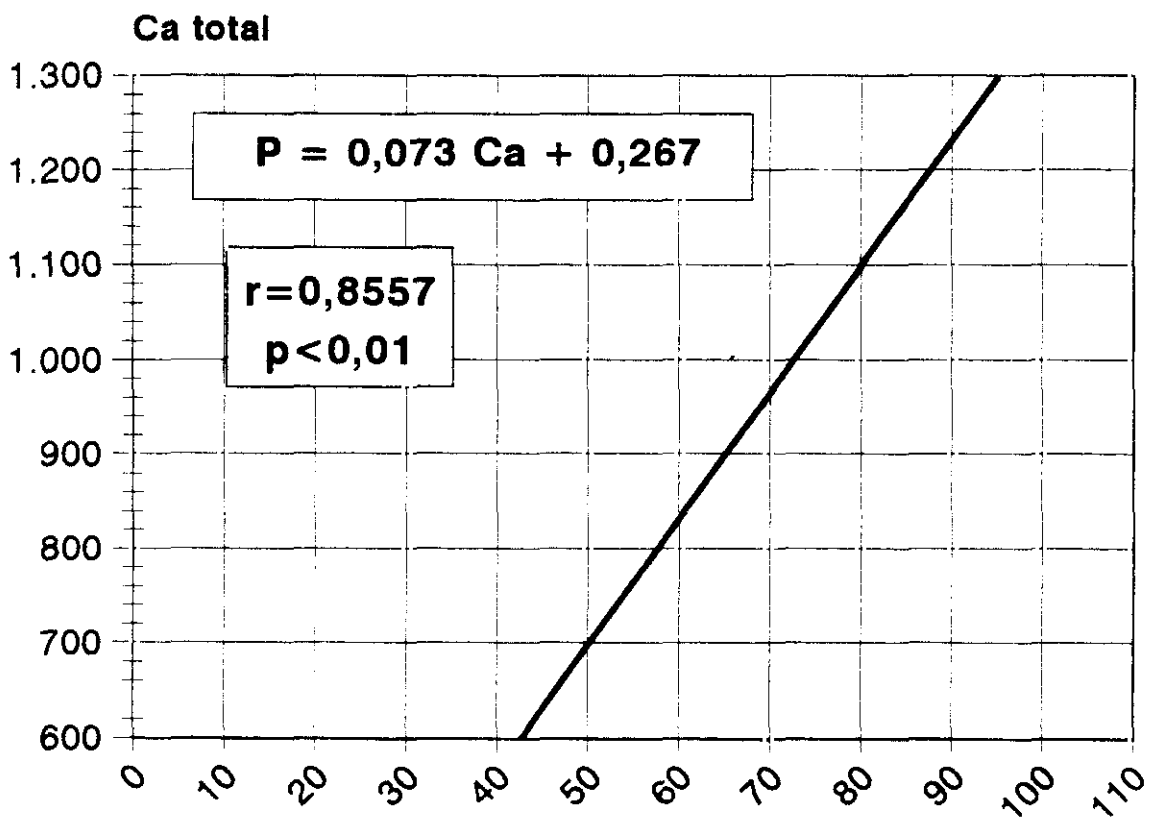


Fig. N° 80.- CORRELACIÓN ENTRE Ca TOTAL Y PESO.-

EIDADES	n°	%	E.med	Pes.med.	GRASA		MUSCULO	HUESO	Ca total
					%	gramos	gramos	gramos	
<40	3	2.45	38.3	71.3	45.5	30386.3	35881.6	2321.3	882
40.1-50.0	32	26.2	46.1	59.4	38.5	22079.0	34808.0	2232.4	849
50.1-65.0	72	59.0	57.5	65.4	40.1	22262.2	36824.4	2538.5	854
60.1-70.0	9	7.37	67.5	61.6	40.3	24523.1	36556.2	2229.7	850
>70	6	4.91	76.8	63.0	40.6	24678.6	34982.6	2004.8	762

Fig. N° 81.- RESUMEN DE LOS FACTORES: GRASA, MUSCULO Y HUESO EN FUNCION DE LA EDAD Y PESO MEDIOS.

RELACION ENTRE GRASA, MUSCULOS Y TEJIDO OSEO VALORADOS EN GRAMOS Y EN PORCENTAJES EN FUNCION DEL PESO CORPORAL Y DEL IMC

N° Prot.	Edad	Peso	Grasa		IMC	Músculo		Tejido Oseo		Corecc. grasa
			gr.	%		gr.	%	gr.	%	
13	46	68	26778	41,8	1	37312	54,5	2593	3,81	39,3
15	43	65	28488	45,9	2	33533	51,5	2160	3,30	43,8
23	63	59	26150	45,9	1	30798	57,1	1966	3,30	44,3
24	59	79	34335	45,7	2	40804	51,6	2399	3,00	43,4
41	58	85	39447	47,7	2	43202	50,8	2407	2,83	46,4
56	52	99	52268	56,3	2	40534	40,9	3325	3,36	52,7
73	71	77	36005	49,3	1	37098	48,1	2690	3,49	46,8
75	56	75	40407	56,5	2	31311	41,7	2762	3,65	53,8
93	55	112	60764	58,1	3	43744	39,1	2932	2,60	54,3
103	49	65	30262	48,9	1	31600	48,6	2593	3,90	46,5
104	55	66	30927	49,1	1	30073	46,0	2266	3,40	46,0
124	51	75	35480	49,2	2	32735	43,0	2133	2,80	47,3
134	50	67	30850	49,9	1	31036	46,0	1972	3,00	46,0
139	67	79	37116	49,8	2	37408	47,0	2293	2,90	46,0
141	57	72	30901	45,9	1	36380	43,0	3031	4,10	43,0
143	60	87	43235	52,5	3	39051	45,0	2078	2,40	50,0
161	61	72	32478	48,3	2	35058	48,7	2073	2,85	45,4
175	39	87	41440	51,4	2	39143	44,9	2586	2,90	47,5

Se trata de las 18 mujeres más obesas del protocolo para compararlas con las de más bajo peso.-

FIGURA 82.

Nº Prot.	Edad	Peso	Grasa		IMC	Músculo		Tejido Oseo		Corecc. grasa
			gr.	%		gr.	%	gr.	%	
3	57	54	15889	31,0	0	35414	62,1	1922	3,37	27,85
6	42	54	15324	30,1	0	35599	65,9	2065	3,80	38,37
9	33	54	16332	31,9	0	34836	64,5	2327	4,30	30,20
12	44	53	18101	33,7	0	35665	67,2	2214	4,17	34,15
16	52	58	19857	36,3	0	34833	60,0	2244	3,86	34,22
30	43	57	16974	31,3	0	37219	65,2	2417	4,24	29,70
34	61	56	19616	37,3	1	33032	59,0	1801	3,21	35,00
36	55	56	19085	36,0	0	33972	60,6	1693	3,02	34,05
37	51	56	19101	36,3	0	33458	59,7	2300	4,60	34,09
52	49	62	17296	30,8	0	38893	62,7	2433	4,10	27,90
57	51	54	17968	35,3	0	32951	61,0	2233	3,75	33,25
58	43	55	18258	34,5	0	34606	62,9	2289	4,15	33,82
61	54	48	13992	30,7	0	31608	65,8	2149	4,47	29,15
64	42	54	13965	27,0	0	37671	69,7	2179	4,01	25,80
130	57	48	14941	34,2	0	28752	59,8	1706	3,55	31,10
127	57	60	16502	29,2	1	40077	67,9	2409	4,00	27,50
131	43	46	15728	36,0	0	27972	60,5	1810	3,92	34,15
155	55	53	17477	34,6	0	32974	62,2	2076	3,91	32,95
159	52	58	17104	31,2	0	37706	65,0	2505	4,31	29,46
167	64	58	15600	26,6	0	38280	66,0	2319	4,00	26,88

En este grupo hemos reunido a todas las pacientes que tenían menos de 20.000 gr. de grasa, con porcentajes del 30% que no dan obesidad manifiesta en el Índice de Masa Corporal.

Comparando esta figura con la anterior se ve claramente las diferencias de gramos y porcentajes de grasa, músculos y tejido óseo en función de la edad y del IMC entre el grupo más obeso (N.18) y menos grasa (N20).

FIGURA 83.-

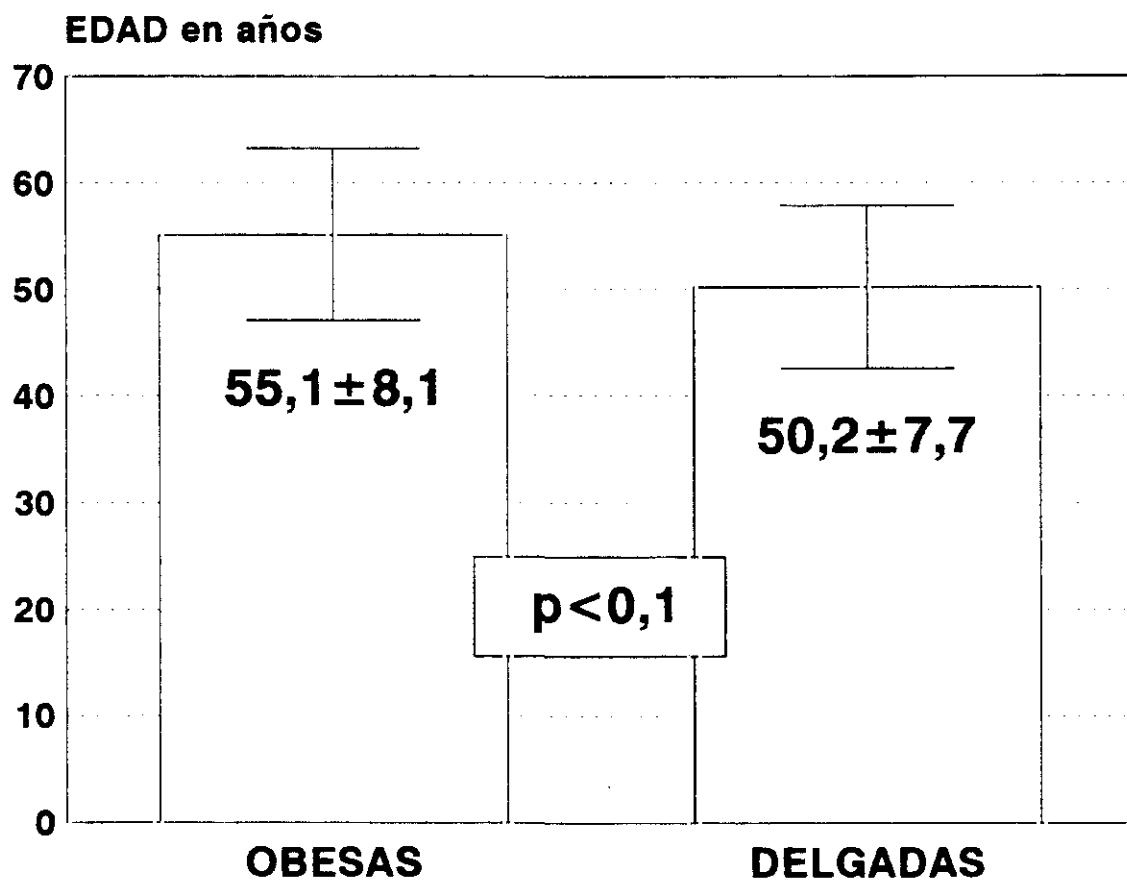


Fig. Nº 84.- RELACIÓN Y PESO REUNIDAS EN DOS BLOQUES DE OBESAS Y DELGADAS.

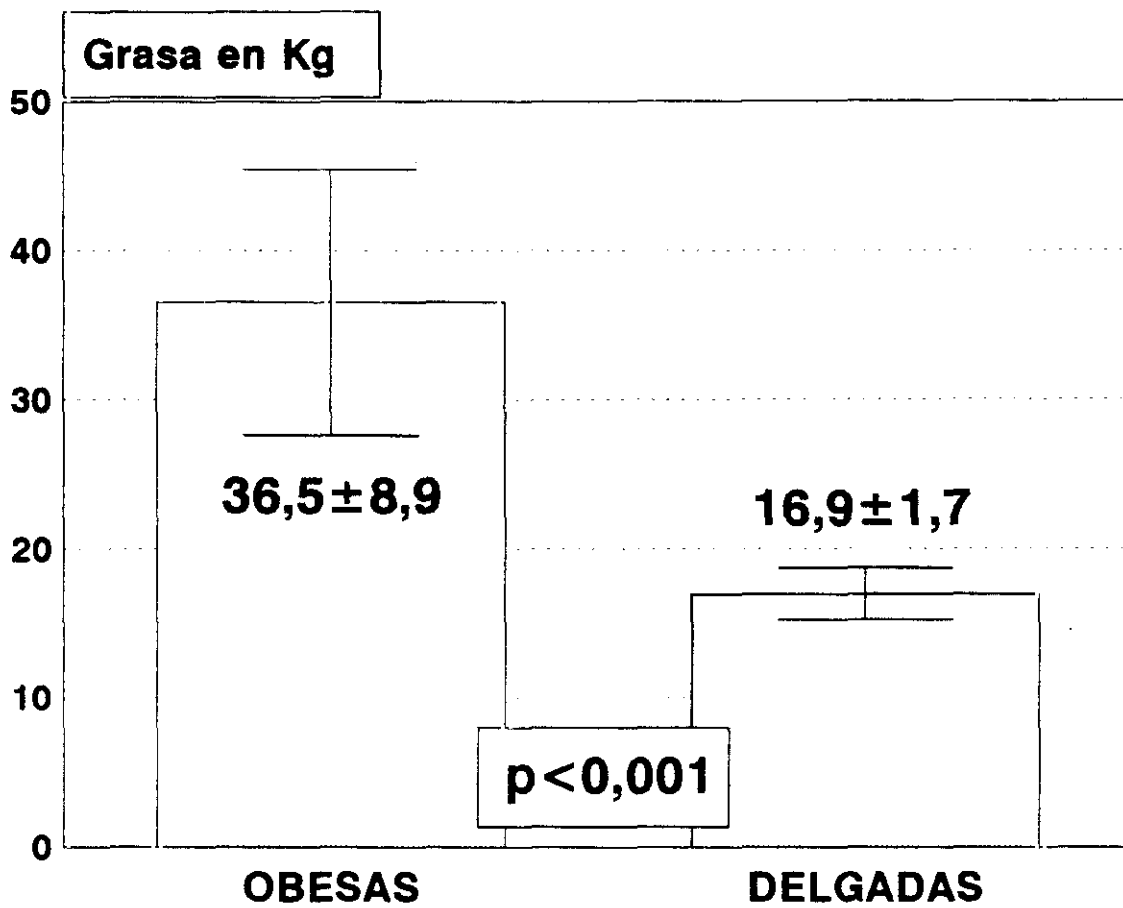


Fig. Nº 85

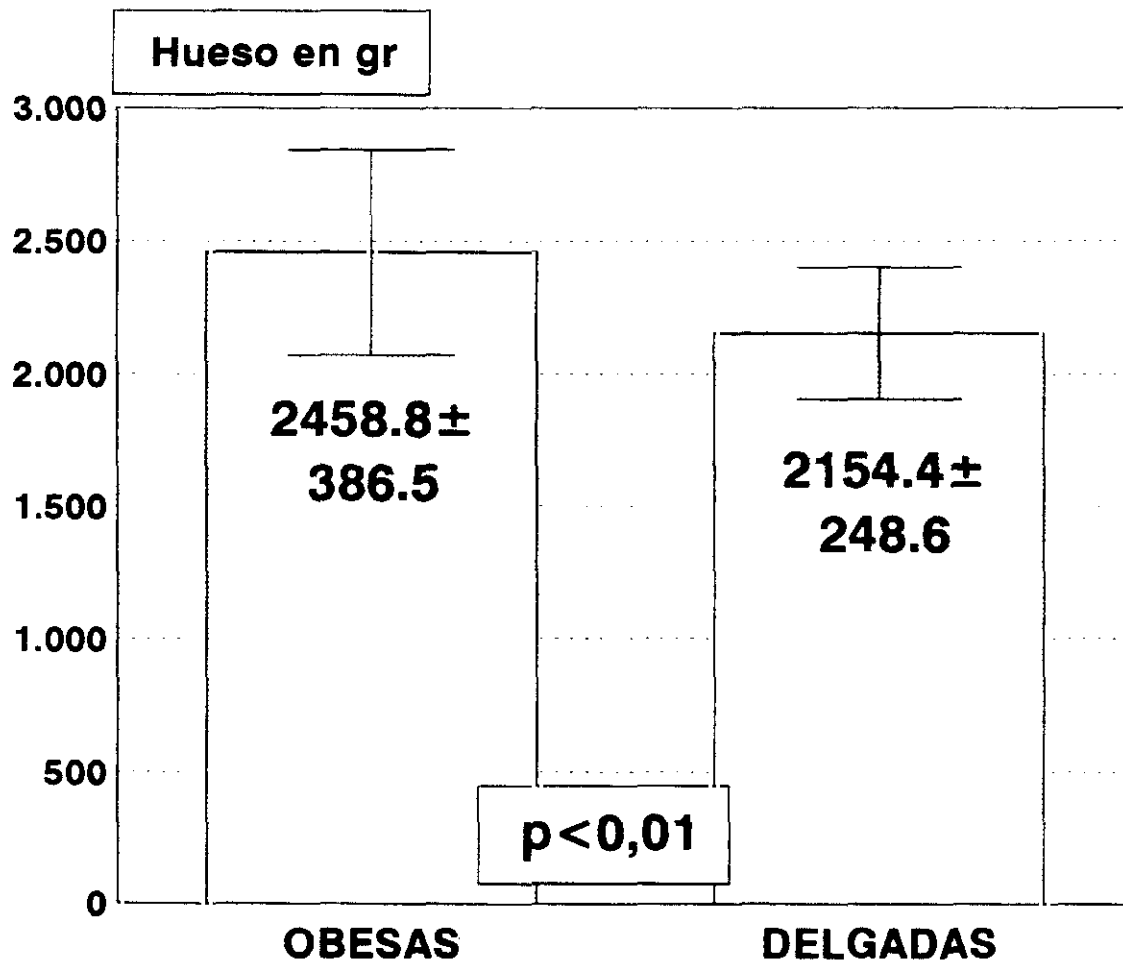


Fig. Nº 86.- RELACIÓN GRASA/HUESO EN gr.-

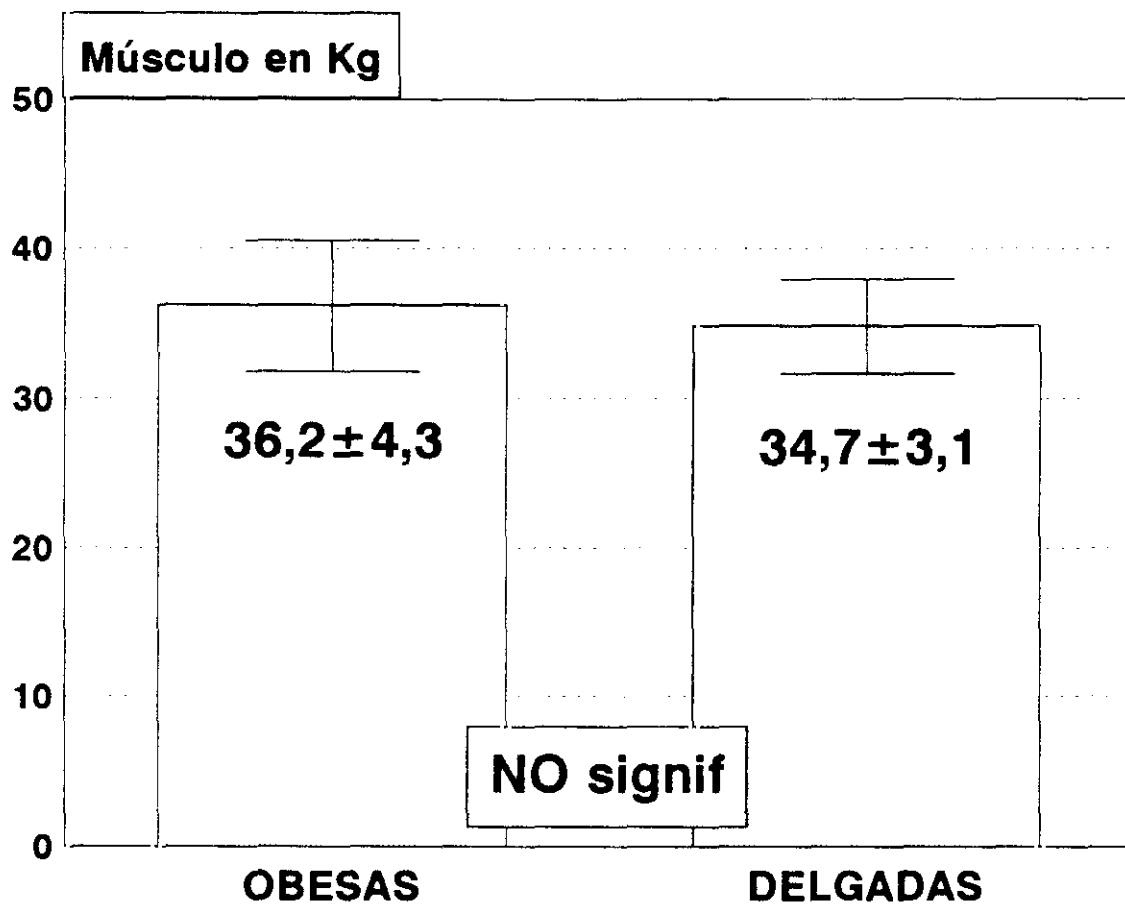


Fig. N° 87.- RELACIÓN GRASA/MUSCÚLO EN kg.-

H O R M O N A S

FSH Y LH

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO DE FSH Y LH		VALOR MEDIO POR GRUPOS	
		UI/ml	UI/ml	FSH	LH
37	Grupo 0	52,67	31,67	50,85	30,06
30	Grupo 0,5	49,53	28,84		
58	Grupo 1	60,26	32,82		
21	Grupo 2	56,84	32,00		
15	Grupo 3	52,72	41,91		
11	Grupo 4	50,58	30,44	57,51	
172	TOTAL	Valor medio del total		54,83	

Fig. Nº 88

VALOR MEDIO DE LAS GONADOTROPINAS HIPOFISARIAS

FSH Y LH EN FUNCION DE LA EDAD

Nº DE CASOS	GRUPOS POR EDADES	VALOR MEDIO DE FSH Y LH		RANGOS	
		UI/ml	UI/ml	FSH	LH
7	Menos de 40 años	44,78	28,95	4.....81	10,1.....43,4
41	De 41 a 50 años	45,46	45,60	3,1.....126	2,0.....114
105	De 51 a 65 años	59,23	33,41	15,0.....133,0	9,3.....92,2
19	Mas de 65 años	57,02	34,75	18,5.....1114	11,5.....82,5
172	VALOR MEDIO	54,58	36,57	52,08	36,57

Fig. Nº 89

VALORES MEDIOS DE GONADOTROPINAS EN FUNCION DE LA EDAD DEL PACIENTE

H O R M O N A S

RELACION ENTRE IMC, PESO, GRASA, T_i OSEO Y H. ESTEROIDEAS

Nº DE CASOS	VALORES MEDIOS DE							
	IMC	PESO	GRASA %	T. OSEO Gr.	E ₁ pg/ml	E ₂ nmols.	A ₂ ng/ml	DHEA - S ug/ml
2	42,89	99,5	55,3	2.505	65,00	0,20	1,40	843,0
21	31,78	77,13	46,9	2.449	33,60	0,16	0,92	526,0
36	28,12	66,2	42,2	2.316	39,40	0,13	0,99	528,0
42	25,80	61,70	40,08	2.238	44,30	0,15	1,09	578,0
20	24,37	60,75	37,80	2.241	52,80	0,19	0,91	641,5
34	22,84	57,79	35,6	2.141	41,25	0,16	0,96	537,0
27	21,48	54,40	31,07	2.091	51,84	0,16	1,04	486,0

Fig. Nº 90

VALORES MEDIOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES SEGUN GRUPOS DE EDADES

Nº DE CASOS	GRUPO DE EDADES	VALORES MEDIOS HORMONALES				RANGO DE ESTOS VALORES			
		E ₁	E ₂	A ₂	DHEA - S	E ₁	E ₂	A ₂	DHEA - S
7	40 años	53,14	0,37	1,2	1005	1,8/102	01/1,6	08/2,2	382/2367
41	41 a 51	61,41	0,21	1,13	745,12	15/225	01/06	07/2,3	138/1325
105	51 a 65	38,72	0,16	0,99	520,12	20/131	01/03	05/3,7	156/1605
19	65 años	20,15	0,14	0,87	406,42	22/40	01/02	05/1,1	200/600
172	TOTALES	41,31	0,17	1,02	581,21				

Fig. Nº 91

TRANSFORMACION DE PG/ML EN NMOLES/L

ESTRADIOL: (Mujeres) Pg/Ml * 0,003671 nmoles/l.

PG/ML	NMOLES/L	PG/ML	NMOLES/L
12	0,04	90	0,33
20	0,07	100	0,36
30	0,11	120	0,44
50	0,18	150	0,55
55	0,20	200	0,73
60	0,22	300	1,10
70	0,25	400	1,46
80	0,28	500	1,80

FIGª N° 90. BIS.-

En postmenopausia: normal hasta 0,2 nmoles/l.

TRANSFORMACION DE NG/ML EN NMOLES/L.

PROGESTERONA: Mujeres Ng/ml * 3,18= nmoles/l.

En postmenopausia: Normal hasta 3,2 nmoles/l.

H O R M O N A S

PROLACTINA

Nº DE CASOS	GRADO DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO DE ng/ml	VALOR MEDIO POR GRUPOS	RANGO
37	Grupo 0	14,23	12,90 ng/ml	2,2.....40,0
30	Grupo 0,5	11,62		0,5.....28,7
58	Grupo 1	13,48		3,1.....97,4
21	Grupo 2	8,70		4,3.....40,3
15	Grupo 3	9,13		3,4.....99,5
11	Grupo 4	11,87	11,60 ng/ml	3,2.....24,2
172	Valor Medio Total			

Fig. Nº 92

VALORES MEDIOS DE PRL SEGUN EL GRADO DE OSTEOPOROSIS

PRL EN FUNCION DE GRUPO DE EDADES

Nº DE CASOS	GRUPOS POR EDADES	VALOR MEDIO DE GRUPOS DE EDAD	VALOR MEDIO DEL TOTAL	RANGO
7	Menos de 40 años	7,23 ng/ml	11,65 ng/ml	- 4,0 (4,7 - 11,2)
41	De 41 a 50 años	13,00 ng/ml		41/50 (2,5 - 97,2)
105	De 51 a 65 años	10,34 ng/ml		51/65 (2,2 - 67,9)
19	Mas de 65 años	17,72 ng/ml		+ 65 (5,5 - 99,5)
172				

Fig. Nº 93

EN LAS 172 DETERMINACIONES HUBO 17 ENTRE 20 Y 99,5 ng/ml=9,88 % DE VALORES PATOLOGICOS, SIN MICROADENOMA HIPOFISARIO.

H O R M O N A S

CORTISOL

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO EN ug/dl	VALOR MEDIO POR GRUPOS
22	Grupo 0	15,30	14,54 ug/dl
21	Grupo 0,5	14,53	
26	Grupo 1	15,13	
20	Grupo 2	13,33	
9	Grupo 3	14,47	
9	Grupo 4	14,10	14,29

N: 107

Fig. Nº 94

VALORES MEDIOS DE CORTISOL EN SANGRE EN FUNCION DEL GRADO DE OSTEOPOROSIS

Nº DE CASOS	GRUPO DE EDADES	VALOR MEDIO POR GRUPO ug/dl	VALOR MEDIO DEL TOTAL ug/dl
4	Menos de 40 años	14,92	14,84 ug/dl
32	De 41 a 50 años	15,65	
58	De 51 a 65 años	13,66	
13	Mas de 65 años	18,14	
107	TOTAL		

Fig. Nº 95

VALOR MEDIO DEL CORTISOL EN LA SANGRE POR EL GRUPO DE EDADES

H O R M O N A S

TESTOSTERONA

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO EN ng/ml	RANGO
32	Grupo 0	41,21 ng/ml	100 - 84,0
32	Grupo 0,5	43,81 ng/ml	27,0 - 72,0
47	Grupo 1	44,74 ng/ml	20,0 - 77,0
19	Grupo 2	48,15 ng/ml	22,0 - 74,0
14	Grupo 3	45,27 ng/ml	22,0 - 98,0
14	Grupo 4	53,21 ng/ml	25,0 - 84,0
155	Valor Medio		

Fig. Nº 96

VALORES MEDIOS DE TESTOSTERONA SEGUN EL GRADO DE OSTEOPOROSIS

TESTOSTERONA SEGUN GRUPO DE EDADES

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO POR GRUPO DE EDADES	MEDIA DEL TOTAL	RANGO
4	Menos de 40 años	55,25 ng/ml		25 - 74
45	De 41 a 50 años	47,26 ng/ml		16 - 98
92	De 51 a 65 años	44,84 ng/ml		20 - 93
14	Mas de 65 años	38,82 ng/ml		20 - 53
155	Valor Medio		45,12 ng/ml	

Fig. Nº 97

H O R M O N A S

P T H

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO EN pg/ml	RANGO pg/ml
10	Grupo 0	32,53 pg/ml	15,08 - 41,0
16	Grupo 0,5	33,88 pg/ml	24,5 - 42,0
13	Grupo 1	32,96 pg/ml	22,0 - 52,0
10	Grupo 2	28,56 pg/ml	7,5 - 39,9
8	Grupo 3	36,50 pg/ml	11,0 - 50,8
8	Grupo 4	33,15 pg/ml	20,0 - 43,0
65	Valor Medio: 32,90 pg/ml		

Fig. Nº 98

VALORES DE PTH EN FUNCION DEL GRADO DE OSTEOPOROSIS

Grupo 0	Sin Osteoporosis	}	Normal
Grupo 0,5	Osteoporosis Minima		
Grupo 1	Osteoporosis Leve		
Grupo 2	Osteoporosis Moderada		
Grupo 3	Osteoporosis Intensa		
Grupo 4	Osteoporosis Severa		

P T H SEGUN GRUPO DE EDADES

CASOS	EDADES	VALOR MEDIO EN pg/ml	RANGO pg/ml
1	Menos de 40 años	39,00 pg/ml	39,00
21	De 41 a 50 años	32,33 pg/ml	11,0 - 54,0
39	De 51 a 65 años	31,93 pg/ml	15,8 - 50,8
4	Mas de 65 años	31,90 pg/ml	24,6 - 37,5
65			

Fig. Nº 99

H O R M O N A S

C A L C I T O N I N A

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO EN pg/ml	RANGO pg/ml
29	Grupo 0	5,38 pg/ml	1,0 - 25,1
30	Grupo 0,5	10,89 pg/ml	1,0 - 87,1
44	Grupo 1	15,58 pg/ml	1,0 - 58,0
18	Grupo 2	7,12 pg/ml	0,5 - 119,4
10	Grupo 3	9,03 pg/ml	1,0 - 48,1
13	Grupo 4	9,38 pg/ml	1,2 - 48,0
144	Total	10,29 pg/ml	0,7 - 87,0

C T SEGUN EL GRUPO DE EDADES

Nº DE CASOS	GRUPO DE EDADES	VALOR MEDIO EN pg/ml	RANGO pg/ml
4	Menos de 40 años	13,75	2,2 - 47,0
44	De 41 a 50 años	12,32	1,0 - 119,4
81	De 51 a 65 años	10,49	0,5 - 58,0
15	Mas de 65 años	13,42	2,5 - 48,0
144	Total	11,87	0,5 - 119,4

Fig. Nº 100

H O R M O N A S

SOMATOMEDINA C

Nº DE CASOS	GRADOS DE OSTEOPOROSIS	VALOR MEDIO EN U/ml	RANGO
6	Grupo 0	0,53	0,5 - 0,8 U/ml
7	Grupo 0,5	0,59	0,4 - 0,8 U/ml
11	Grupo 1	0,65	0,3 - 0,0 U/ml
1	Grupo 2	5,20	5,20 U/ml
2	Grupo 3	0,60	0,60 U/ml
3	Grupo 4	0,93	0,7 - 1,2 U/ml
30	Totales	0,77	0,2 - 5,20 U/ml

Fig. Nº 101

VALORES MEDIOS DE SOMATOMEDINA C SEGUN EL GRADO DE OSTEOPOROSIS

Nº DE CASOS	GRADOS DE EDAD	VALOR MEDIO DEL GRUPO	RANGO
-	Menos de 40 años	-	-
9	De 41 a 50 años	0,77	0,3 - 2,00 U/ml
18	De 51 a 65 años	0,84	0,3 - 5,2 U/ml
3	Mas de 65 años	0,53	0,4 - 0,6 U/ml
30	Totales	0,77	0,3 - 5,20 U/ml

Fig. Nº 102

VALORES MEDIOS DE SOMATOMEDINA C POR GRUPO DE EDADES

**PARAMETROS NORMALES EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL
CORONARIA**

Parámetros	EDADES			VALORES MEDIOS
	< 40 AÑOS	41-50 AÑOS	> 50 AÑOS	
UND: MG/DL				
COLESTEROL	150-160	170-200	220-240	220-250
LDL-C	100-110	120-140	140-158	< 180
HDL-C	50-70	55-68	60-48	> 40
VLDL-C	15-17	20-25	22-10	< 35
TRIGLICERIDOS	52-70	60-120	80-150	50-155

FIGURA 103.-

**PARAMETROS NORMALES DENTRO DE LA PERIMENOPAUSIA, MENOPAUSIA Y LA
SENILIDAD**

	PERIMENOPAUSIA	POSTMENOPAUSIA	SENILIDAD
COLESTEROL	180-205	220-230	230-250
LDL-C	110-140	142-160	140-165
HDL-C	55-85	42-68	42-75
VLDL-C	15-30	20-15	15-38
TRIGLICERIDOS	50-68	50-92	65-150

FIGURA 104.-

NUMERO E INCIDENCIA DE LOS ANALISIS PATOLOGICOS

Parámetros	Niveles mg/dl	Porcentaje de casos	Valor medio mg /dl	Rango (mg/dl)
COLESTEROL	250	17,58	258	252-292
HDL-C	300	3,84	316,8	301-339
HDL-C	40	1,09	36,5	34-39
LDL-C	180	6,04	187,0	181-276
VLDL-C	35	1,65	64,0	36-45
TRIGLICERIDOS	150	16,48	184,2	153-276

FIGURA 105.-

HIPOESTRONISMO EN ENFERMAS TRATADAS CON TAMOXIFEN

	Edad	Peso	IMC	Grasa	T.Oseo	E₁	E₂	A₂	DHEA-S	Pérd. Osea
Utero	56,71	68,0	27,5	30,1	2492	30,7	0,14	1,0	532,2	13
Mama	56,577	67,2	26,5	40,1	2090	29,0	0,15	0,8	442,3	8,5

FIGURA 106.-

PACIENTES LIBRES DE OSTEOPOROSIS O CON ELLA EN LA ZONA DE LA CADERA

REGION LESION	SIN OSTEOPOROSIS			CON OSTEOPOROSIS		
	Nº zonas	% s/ 182 enf.	% s/ 332 zonas	Nº zonas	% s/ 182 enf.	% s/ 224 zonas
Cuello	107	58,79	33,33	75	41,20	33,48
T. Wards	93	51,09	28,88	89	48,90	39,73
Trocanter	122	67,03	37,99	60	32,96	26,78
TOTAL	322	176,81	99,99	224	123,06	99,99

FIGURA 107.-

INCIDENCIA Y CONCURRENCIA DE LAS LESIONES OSTEOPOROTICAS EN EL FEMUR

TIPO DE LESION	PERDIDAS OSEAS EN EL FEMUR					
	Leves <10%	Medianas <20%	Importantes <30%	Severas >31%	TOTALES	
					Nº Casos	%
Sin lesiones	----	----	----	----	75	41,20
Cuello- T.W.- T.M.	13	20	15	3	51	28,02
Sólo Cuello	5	----	----	----	5	2,75
Sólo T.W.	9	4	5	----	18	9,89
Sólo T.M.	10	2	----	----	12	6,59
Cuello- T.W.	6	5	2	1	14	7,70
T.W.-T.M.	2	----	----	----	2	1,09
Cuello-T.M.	3	2	----	----	5	2,75
TOTAL	48	33	22	4	182	99,99

FIGURA 108.-

INDICES VALORATIVOS DE LA OSTEOPOROSIS EN CUELLO DE FEMUR

VALOR DE REFERENCIA	CDM gr/cm²	VALORACION PORCENTUAL DE PERDIDA OSEA	CDM gr/cm²
Verde intenso	> 1,10	Hipercalcificado	> 1,10
Azul claro	1,09 - 0,85	Osificación normal	0,86 - 1,09
Verde claro	0,84 - 0,69	Pérdidas Oseas de 0-15% (1)	0,85 - 0,74
Amarillo	0,57 - 0,69	Pérdidas Oseas de 16-30% (2)	0,62 - 0,55
Marrón	0,56 - 0,45	Pérdidas Oseas de 31-40% (3)	0,54 - 0,44
Rojo	< 0,45	Pérdidas Oseas superiores a 41% (4)	0,39

(1): Osteoporosis leve; (2): Osteoporosis mediana;
 (3): Osteoporosis intensa; (4): Osteoporosis severa;

FIGURA N° 109

OSTEOPOROSIS DE CUELLO DE FEMUR

CUANTIFICACION DE LA PERDIDA ÓSEA	CUELLO			TRIANGULO DE WARDS			TROCANTER MAYOR		
	NÚM.	DMO PERDIDA MEDIA ÓSEA g./cm2	%	NÚM.	DMO PERDIDA MEDIA ÓSEA g./cm2	%	NÚM.	DMO PERDIDA MEDIA ÓSEA g./cm2	%
SIN OSTEOPOROSIS	107	> 0,869 AL 1,31	-	93	0,649 - 1,094	-	122	0,657 - 0,946	-
< DEL 5 %	21	0,862	290	20	0,683	2,45	15	0,6704	2,86
DEL 6 AL 10 %	19	0,784.1	810	18	0,668	7,38	21	0,6239	8,38
< DEL 10 %	40			38			36		
DEL 11 AL 15 %	13	0,742	1284	14	0,649	12,71	8	0,594	13,20
DEL 16 AL 20 %	13	0,691	1784	14	0,556	17,78	11	0,575	17,63
DEL 11 AL 20 %	26			28			19		
DEL 21 AL 25 %	5	0,538	2270	11	0,549	22,81	4	0,543	22,50
DEL 26 AL 30 %	1	0,621	2800	9	0,555	26,88			
DEL 21 AL 30 %	6			20			4		
DEL 31 AL 35 %	3	0,551	3433	2	0,510	31,50			
DEL 36 AL 40 %							1	0,439	36,00
DEL 30 AL 40 %	3			2			1		
DEL 41 AL 46 %				1	0,394	43,00			
LESIONES OSTEOPOROTICAS	75			89	PERDIDAS TOTALES 2162	24,29	60		

Fig. Nº 110

OSTEOPOROSIS DE LA COLUMNA LUMBAR

Vértebra	Pérdida DMO	N° Casos	Pérdida Total	Valores extremos	Pérdida Media
L ₁	0-10%	15	14.128	1.112-772	944,46
	11-20%	9	7.779	1.40-728	864,33
	21-30%	14	10.783	865-711	770,21
	> 30%	1	745	-745	745,00
	TOTAL	39			831,00
L ₂	0-10%	23	23.442	1.152-816	1.019,21
	11-20%	13	11.567	1.092-812	887,76
	21-30%	9	7.351	931-716	816,77
	>30%	3	2.118	759-678	706,00
	TOTAL	48			854,91
L ₃	0-10%	27	26.062	1.205-828	965,25
	11-20%	11	10.321	1.101-812	938,27
	21-30%	9	7.334	893-719	814,88
	>30%	3	2.253	789-729	751,00
	TOTAL	50			867,34
L ₄	0-10%	21	20.515	1.101-812	976,90
	11-20%	14	13.099	1.150-837	935,64
	21-30%	10	7.987	903-729	798,70
	>30%	3	2.141	755-667	713,66
	TOTAL	48			856,22

% de error en pérdida media: + 3%

FIGURA N° 111. A.-

OSTEOPOROSIS DE LA COLUMNA LUMBAR.- SEGMENTOS DE COLUMNA

Vértebra	Pérdida DMO	N° Casos	Pérdida Total	Valores extremos	Pérdida Media
L₁-L₄	sin osteoporosis	63	69.803	915-1.462	1.107
	0-10%	41	40.628	809-1.231	990
	11-20%	4133	29.176	735-1.032	884
	21-30%	3313	10.338	740-869	792
	> 30%	131	698	698	698
	TOTAL	151	150.643	698-1.462	997,63
L₂-L₄	sin osteoporosis	45	54.179	1.429-1.988	1.203
	0-10%	23	22.810	861-1.120	991
	11-20%	12	11.178	808-1.134	931
	21-30%	13	10.712	750-932	824
	>30%	2	1.494	750-800	747
	TOTAL	95	100.373	750-1.988	1.056
L₃-L₄	sin osteoporosis	45	54.070	941-1.479	1.201
	0-10%	25	24.912	854-1.150	996
	11-20%	10	9.370	926-979	937
	21-30%	10	8.026	760-877	802
	>30%	3	2.254	701-781	751
	TOTAL	93	98.632	701-1.479	1.060

FIGURA 111. B.-

CONCURRENCIA DE LESIONES EN COLUMNA LUMBAR

NUMERO DE LESIONES	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Sin osteoporosis	41	33,60
Lesiones en 4 vértebras	39	31,97
Lesiones en 3 vértebras	12	9,83
Lesiones en 2 vértebras	14	11,48
Lesiones en 1 vértebra	16	13,11
TOTALES	122	99,99

FIGURA 112.-

VALOR MEDIO DE LA DMO EN LAS VERTEBRAS L₁ A L₄

Grados de DMO	Suma de los valores de las 4 vértebras	Valor medio de la DMO
0 - 10	3.904	976
11 - 20	3.626	906
21 - 30	3.198	799
> 30	2.915	728

FIGURA 113.-

PROFUNDIDAD DE LAS LESIONES EN TODAS LAS VERTEBRAS LUMBARES (L₁ A L₄)

PERDIDA OSEA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
0% - 10%	8	20,5
11% - 20%	14	35,9
21% - 30%	11	28,2
> 30%	6	15,3
TOTAL	39	99,99

FIGURA 114.-

OSTEOPOROSIS DE LA TOTALIDAD CORPORAL

FIGURA 115.-

	Intensidad pérdida ósea	% de P.M.O.	N° casos	Valor medio de pérdida ósea	% sobre el total (182 casos)
TOTALIDAD CORPORAL	0 - 10	209	47	4,44	25,82
	11-20	58	5	11,60	2,75
	TOTAL		52		28,57
COLUMNA LUMBAR	0-10	287	53	5,28	29,12
	11-20	558	39	14,68	21,43
	21-30	359	14	25,64	7,69
	>30	207	6	34,50	3,29
	TOTAL		112		61,53
PELVIS	0-10	310	57	5,43	31,31
	11-20	408	28	14,57	15,38
	21-30	22	1	22,00	0,56
	TOTAL		86		47,25
TRONCO	0-10	291	55	5,29	30,22
	11-20	152	12	12,66	6,59
	TOTAL		67		36,81
BRAZOS	0-10	108	21	5,14	11,54
	11-20	185	13	14,23	7,14
	TOTAL		34		18,68

	Intensidad pérdida ósea	% P.M.O.	N° casos	Pérdida media	% sobre el total
CABEZA FEMUR	0-10	227	43	5,27	23,62
	11-20	361	24	15,05	13,18
	21-30	147	6	24,50	3,29
	>30	35	1	25,00	0,56
	TOTAL		74		40,65
TRIANGULO WARDS	0-10	198	39	5,28	21,43
	11-20	431	29	14,86	15,93
	21-30	396	16	24,75	8,79
	>30	98	3	32,66	1,65
	TOTAL		87		47,80
TROCANTER MAYOR	0-10	216	35	6,17	19,23
	11-20	288	19	15,15	10,43
	21-30	141	6	23,50	3,29
	>30	33	1	33,00	0,56
	TOTAL		61		33,51
PIERNAS	0-10	144	31	4,64	17,03
	11-20	226	16	14,12	8,79
	21-30	44	2	22,00	1,10
	>30	----	----	----	----
	TOTAL		49		26,92

FIGURAS 116.-

CLASIFICACION EN BASE A LA TOTALIDAD CORPORAL

TIPO DE LESION	% PERDIDA DMO	N° CASOS	PORCENTAJE
Sin osteoporosis	0	41	22,52
Pérdida Mínima	1-5	43	23,63
Pérdida Leve	5-10	51	28,02
Pérdida Moderada	11-20	21	11,54
Pérdida Intensa	21-30	14	7,69
Pérdida Severa	> 30	12	6,59
TOTAL		182	99,99

FIGURA 117.-

**GRADO DE INTESIDAD LESIONAL, NUMERO Y PORCENTAJE DE LESIONES EN
FUNCION DE LA PERDIDA OSEA**

Intensidad de la pérdida ósea	N° de zonas con osteoporosis	% referido a 642 zonas
0% - 15%	401	62,46
16% - 20%	185	28,81
21% - 30%	45	7,01
> 30%	11	1,71
TOTAL	642	99,99

FIGURA 118.-

N= 182

S/OSTEOPOROSIS= 41

C/OSTEOPOROSIS=141

ESTUDIO CONJUNTO DE LA COMPOSICION CORPORAL

CONCEPTOS	N° DE CASOS	POR CIEN	TOTALES POR GRUPOS	% POR GRUPOS	RESUMEN FINAL	
					N° CASOS	%
S/OSTEP	41	22,53	41	22,53		
1 - 2 < 15%	34	18,68				
2 - 3 < 15%	20	10,99	54	29,67	95	52,19%
3 > 15%	3	1,65				
4 > 15%	10	5,49				
4 > 15%	10	5,49				
4 > 30%	6	3,30	29	15,93		
5 > 15%	4	2,19				
5 > 15%	5	2,75	9	4,94		
6 < 15%	7	3,85				
6 > 15%	4	2,19	11	6,04		
7 < 15%	11	6,04				
7 > 15%	20	10,99				
7 > 30%	7	3,85	38	20,88	87	47,80
TOTALES	182	99,99	182	99,99	182	99,99

Fig. N° 119

RESUMEN DE LA COMPOSICION CORPORAL

<u>SIN OSTEOPOROSIS</u>	95 CASOS 52,19%	Ó	75 CASOS 41,21%
<u>OSTEOPOROSIS LEVE</u>	32 CASOS 17,58%	Ó	52 CASOS 28,57%
<u>OSTEOPOROSIS MODERADA</u> ...	42 CASOS 23,08%	Ó	42 CASOS 23,08%
<u>OSTEOPOROSIS SEVERA</u>	13 CASOS 7,14%	Ó	13 CASOS 7,14%
<hr/>			
TOTAL.....	182 CASOS 99,99%		182 CASOS 100.000%

Fig. N° 120