

PREMIO GINECOLOGÍA PROF. DR. ARMANDO MENDIZABAL – ACCESIT

Quién es el verdadero responsable de la pérdida ósea en la falla ovárica prematura espontánea: Un nuevo enigma

Perez Lana, María Belen; Straminsky, Vanesa; Onetto, Claudia; Martínez Amuchastegui, Juliana; Provenzano, Sergio; Nölting, Manuel.

División Ginecología. Sección Endocrinología Ginecológica. Hospital de Clínicas. UBA.

Introducción

La Falla Ovárica Prematura (FOP) es una condición que afecta al 1% de las mujeres de menos de 40 años, causando amenorrea, hipoestrogenemia, hipoandrogenismo y gonadotrofinas elevadas ⁽¹⁾.

Estas mujeres pueden experimentar FOP por diversos mecanismos que incluyen anormalidades genéticas ^(2,3,4), enzimáticas ⁽⁵⁾, idiopática, radiación o quimioterapia y castración quirúrgica.

La mayoría presentan inicialmente un trastorno en su patrón menstrual, pero no hay una historia menstrual característica. Algunas pacientes pueden desarrollar una amenorrea en forma aguda, o experimentar un pródromo prolongado de oligomenorrea o sangrado uterino disfuncional.

La FOP es uno de los mayores factores de riesgo asociados con el desarrollo de osteoporosis ⁽⁶⁾ y en estudios previos se ha visto que las pacientes que desarrollan esa entidad, debido a sus diversas causas, tienen reducción de su masa ósea ^(7,8,9).

Hay evidencia de que las mujeres con FOP tienen una densidad mineral ósea de 1.0 T-score por debajo del promedio para su edad cronológica ⁽¹⁰⁾.

La reducción de la densidad mineral ósea en mujeres con FOP no iatrogénica comienza con la declinación de la función ovárica, antes de que se instale la amenorrea. Como resultado, la densidad mineral ósea ya está reducida para el momento en que ocurre la amenorrea ⁽¹¹⁾. Casi un 50% de las mujeres afectadas tienen una reducción significativa de la densidad mineral ósea dentro de los 18 meses desde el diagnóstico, y dos tercios tienen un nivel de densidad mineral ósea que las expone a un alto riesgo de fractura de cadera ⁽¹²⁾.

La osteoporosis afecta a cerca de 45 millones de mujeres en todo el mundo, con las tasas de fractura que exceden con mucho la incidencia combinada de cáncer

de mama, accidentes cerebrovasculares e infartos ⁽¹³⁾. La enfermedad se debe a un fino desbalance entre la formación y la resorción ósea. Después de la menopausia, la reabsorción supera significativamente la formación, y este desequilibrio se traduce en la pérdida neta de hueso.

La amenorrea puede causar baja masa ósea, pero no todos los mecanismos de este proceso son conocidos. El grado de pérdida ósea es determinado por la causa de la amenorrea. En un estudio donde se evaluaron a 22 pacientes amenorreicas y a 12 eumenorreicas de menos de 40 años, se obtuvo que: las mujeres amenorreicas tienen una densidad mineral ósea (DMO) a nivel de columna lumbar más bajo que mujeres eumenorreicas (p: 0.002). Las mujeres con amenorrea hipergonadotrófica tienen niveles más bajos de DMO a nivel de columna que mujeres con amenorrea hipogonadotrófica (p: 0.026). En la amenorrea hipergonadotrófica sólo la hormona folículo-estimulante (FSH) tiene correlación negativa sobre la DMO a ese nivel (p: 0.05), cosa que no sucede en la hipogonadotrófica, en la que no existe relación con los niveles hormonales. La mayor pérdida ósea que ocurre en la amenorrea hipergonadotrófica podría ser causada por un efecto directo de la FSH sobre el metabolismo del hueso ⁽¹⁴⁾.

Datos del estudio SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), mostraron que la baja masa ósea ocurre antes de instaurada la menopausia y antes de que los niveles de estrógeno comiencen a declinar. Con datos de estas pacientes, se encontró que los niveles elevados de FSH fueron mucho más predictivos de baja masa ósea. Esto sugiere que, en suma, a lo que ocurre en el ovario, la FSH actúa sobre otras células, incluidas las células óseas. El tejido óseo tiene receptores para esta hormona y, en condiciones de laboratorio, biólogos moleculares recientemente establecieron que cambios en el tejido óseo son responsabilidad de los niveles de FSH ⁽¹⁵⁾.

Las mujeres con deficiencia de estrógeno y con niveles superiores a 40 UI/l de FSH tienen significativamente mayor pérdida de masa ósea que las mujeres con FSH de menos de 40 UI/l. El estudio SWAN muestra que los cambios en suero de FSH, en lugar de los cambios de estrógeno, se relacionan estrechamente con los cambios en la masa ósea durante la perimenopausia tardía. Asimismo, el aumento de la masa ósea después de la terapia de reemplazo con estrógenos se correlaciona con una disminución de los niveles séricos de FSH ⁽¹⁶⁾.

En el estudio realizado por Sowers et. al. se evaluó la densidad mineral ósea (DMO), concentraciones hormonales y estado del ciclo menstrual, para probar la hipótesis que mayores variaciones en las hormonas reproductivas y los patrones menstruales en mujeres de mediana edad pudieron engendrar un ambiente permisivo para pérdida de hueso. Se estudiaron a 2336 mujeres, de 42-52 años, del estudio SWAN; la población se dividió en Afro-Americana (28.2%), caucásica (49.9%), japonesa (10.5%) o china (11.4%). Fueron evaluadas columna lumbar, cuello femoral y total de columna mediante densitometría (DXA). Las variables hormonales fueron, estradiol, testosterona, SHBG y FSH, recolectadas las muestras en fase folicular temprana del ciclo menstrual o según estado menstrual (premenopausia: sin cambios en el ciclo 3 meses previos al inicio del estudio; perimenopausia temprana: sangrado menstrual en los 3 meses previos pero con algún cambio en la regularidad). Las concentraciones totales de testosterona y de estradiol fueron ajustadas por SHBG para el índice de andrógeno libre (FAI) y el índice de Estradiol libre (FEI). Las concentraciones del logFSH fueron inversamente correlacionadas con la DMO ($r = -0.10$ para columna lumbar [intervalo de confianza del 95% (IC): -0.13, -0.06] y $r = -0.08$ para el cuello femoral (IC del 95%: -0.11, -0.05). Los valores de DMO de columna lumbar eran aproximadamente 0.5% más bajo por cada 25% de aumento de FSH. No había asociaciones significativas de DMO con estradiol, testosterona total, FEI o FAI, respectivamente, después de ajustar según covariables. La DMO tendió a ser más baja ($p = 0.009$ a 0.06 , dependiendo del sitio esquelético) en las mujeres clasificadas como perimenopáusicas contra premenopáusicas, después de ajustar según covariables. La FSH, pero no el estradiol o la testosterona o la SHBG, fue asociada perceptiblemente a DMO, apoyando la hipótesis que las alteraciones en el ambiente de las hormonas están asociadas a diferencias en la DMO antes del final del período menstrual ⁽¹⁷⁾.

El mismo equipo de trabajo propuso como hipótesis que elevados niveles séricos de osteocalcina y de N-telopéptido (NTx) deberían encontrarse en mujeres con irregularidades menstruales o con aumento de la FSH. Para ello se estudiaron a 2375 mujeres pre y perimenopáusicas, datos obtenidos del estudio SWAN,

con edad entre 42-52 años, y su origen étnico dividido en: Afro americanas (28.3%), Caucásicas (49.4%), Japonesas (10.5%) y Chinas (11.8%). Se midieron osteocalcina, como marcador de formación, y NTx como marcador de resorción ósea. Las variables que se tuvieron en cuenta fueron, estado menopáusico, concentraciones de estradiol, testosterona, SHBG y FSH, FAI y FEI. Altas concentraciones de FSH fueron asociadas con elevadas concentraciones de NTx ($p < 0.0001$), antes y después de ser ajustadas por las otras covariables. Elevadas concentraciones de FSH fueron asociadas con elevadas concentraciones de osteocalcina ($p < 0.0001$). No hubo asociación significativa de los marcadores de turnover óseo con otras hormonas. La media de osteocalcina y de NTx no fue significativamente diferente entre pre y perimenopáusicas. En estas mujeres, altos niveles de FSH, pero no de otras hormonas, fueron positivamente asociados con un mayor turnover óseo ⁽¹⁸⁾.

Baja densidad mineral ósea ha sido atribuida a la deficiencia estrogénica en mujeres postmenopáusicas, visión que se ve reforzada con los hallazgos encontrados luego de una ooforectomía, y la recuperación de la masa ósea luego de la terapia de reemplazo con estrógenos. Estudios prospectivos han descrito una pérdida del 2-2.5% anual de hueso durante los primeros 5 años de la menopausia ^(19,20,21). La pérdida ósea ocurre antes de la menopausia como lo han demostrado diversos estudios ^(22,23,24,25). En el año 2006 se publicó un trabajo ⁽²⁶⁾ en el que se evaluaron a las pacientes del estudio SWAN (2311 mujeres), y se les midió DMO a nivel de columna lumbar y de cadera, con niveles de estradiol, FSH, andrógenos, y patrón menstrual. Sobre un periodo de 4 años de seguimiento, la DMO a nivel de columna lumbar disminuye 3.2, 3.9 y 5.6% respectivamente. A nivel de cadera la DMO disminuye 1.8, 1.9 y 2.9% respectivamente. Altas concentraciones de FSH fueron asociadas con baja DMO a nivel de columna así como de cadera. Los niveles subsecuentes de FSH fueron predictivos de pérdida ósea en los años siguientes en ambas regiones. Los niveles más bajos de FSH predictivos de baja DMO a nivel de cadera ocurren cuando son de 15 mUI/ml; mientras que los más predictivos de pérdida ósea y baja DMO ocurren con niveles de 70 mUI/ml. Similares patrones ocurren en la cadera. Los niveles de estradiol y su variación en los 4 años de seguimiento fueron pobres predictores de cambios de la DMO en este periodo de transición. No hubo asociación entre los cambios observados en la DMO respecto a testosterona, FAI, DHEA- S o SHBG.

Nuevo enigma: FSH.

La pérdida ósea luego de la menopausia o de la ooforectomía ha sido atribuida a la caída de los niveles

de estrógeno. En un reciente documento ⁽²⁷⁾ se demuestra que la FSH actúa sobre los osteoclastos activando la resorción ósea. En conjunción con los estudios genéticos, estos datos plantean la posibilidad de que la FSH, independientemente de los estrógenos, causa la pérdida de masa ósea en el hipogonadismo. Aquí se concluye que el alto nivel de FSH circulante, y no la disminución de los niveles de estrógeno, causan pérdida de masa ósea hipogonadal. Esto sucede porque la FSH regula directamente a los osteoclastos y la resorción ósea. Estas 2 conclusiones representan un importante cambio en 2 paradigmas (figura 1): en primer lugar, FSH como LH (hormona luteinizante) actúan solamente sobre las células de las gónadas, y en segundo lugar, los niveles decrecientes de estrógenos son la causa de pérdida ósea en la postmenopausia.

A) En condiciones normales, GNRH estimula desde el hipotálamo a la hipófisis para la secreción de FSH y LH, las que actúan sobre los folículos en el ovario induciendo la síntesis de estrógeno. El estrógeno actúa sobre la célula ósea, tanto sobre osteoblastos (formación), como sobre osteoclastos (inhibiendo la resorción) y, de esa manera, mantener la masa ósea. Además, las inhibinas producidas por el ovario provocan un feedback sobre el eje hipotálamo-hipofisario, reduciendo los niveles de GNRH, FSH-LH.

B) En virtud de una disminución de la función gonadal, menopausia, la producción de estrógeno se encuentra reducida, dando lugar a una disminución neta en la formación de hueso y a un aumento de la resorción ósea con disminución neta de la masa ósea, así como un aumento del GNRH, FSH y LH.

De hecho, se considera evidente que la osteoporosis postmenopáusica está directamente relacionada con la disminución de estrógenos. Después de todo, el

agotamiento agudo de estrógenos que se produce luego de la ooforectomía (tanto en la mujer como en modelos animales) rápidamente induce pérdida de masa ósea; esto puede ser prevenido o revertido con el tratamiento con estrógenos. Además el rol de los estrógenos no es solamente limitado a las mujeres; en hombres, algunos de los efectos de los andrógenos sobre la masa ósea son dependientes de la aromatización a estrógenos, como lo demuestra que la deficiencia de aromatasas o de receptor estrogénico en hombres causa baja masa ósea.

En el hueso pocos han prestado particular atención a otro aspecto de la menopausia que acompaña, o incluso precede, a la disminución de la función ovárica y a la caída de los niveles de estrógeno: la FSH.

Los últimos estudios clínicos han mostrado una fuerte correlación entre los niveles de FSH, más que de los estrógenos, con el turnover óseo en postmenopausia o mujeres amenorreicas ^(19,26), dando lugar a la hipótesis de que la FSH puede afectar directamente el metabolismo óseo.

Este trabajo incluye las observaciones que se hicieron sobre el receptor de FSH en ratones sin el (null mice). Deleciones en receptor (FSHR) da lugar, como se esperaba, a una ausencia de estimulación endógena de la producción de estrógenos por el ovario y a una atrofia de los órganos reproductivos. Esta falta de órgano diana da lugar a un marcado aumento en los niveles de FSH. Estos cambios de FSH, junto con la baja de estrógenos, pueden simular la situación que ocurre luego de una ooforectomía o en la menopausia. Acorde al paradigma (figura 1), se esperaría una rápida disminución de la masa ósea. Inesperadamente, sin embargo, la masa ósea se mantuvo sin modificación en estos ratones, a pesar de los bajos niveles de estrógeno.

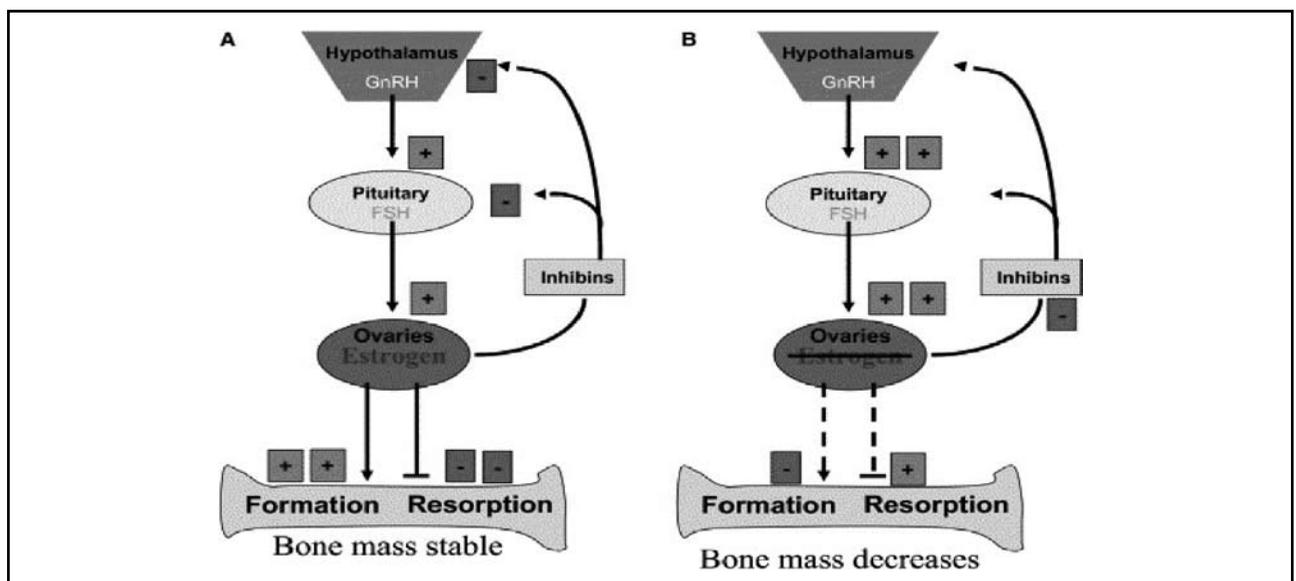


Figura 1. Paradigmas clásicos del control hormonal sobre el metabolismo óseo.

Por otra parte, mientras que los niveles bajos de estrógeno se asocian con un notable aumento en el recambio óseo y, concretamente, un aumento de la resorción ósea (figura 1B), esto no era evidente en ausencia de FSHR in vivo. Esta falta de respuesta de los osteoclastos podría explicar la falta de pérdida ósea inducida. De hecho, los estudios in vivo indicaron que la osteoclastogénesis y la resorción ósea se redujo notablemente en la ausencia de un receptor de FSH. Así, en ausencia de FSHR, niveles bajos de estrógenos no son suficientes para inducir el aumento en el recambio óseo y en la resorción ósea, que es característico de la menopausia temprana, y conduce a la pérdida ósea y a la osteoporosis.

Los autores luego examinaron los cambios en la homeostasis ósea que se producirían en ausencia de la hormona (FSH), en lugar de su receptor. Sorprendentemente, de nuevo, a pesar de graves hipogonadismos, en ratones FSH β null homocigotos tampoco se pierde hueso y, en algunos casos, lo adquirirían. Los datos más completos se obtuvieron de ratones haploinsuficientes para FSH β . En estos ratones, los niveles circulantes de FSH se redujeron en 50%, valores lo suficientemente elevados para mantener un nivel de estrógeno adecuado. Sin embargo, a pesar de los niveles normales de estrógenos, estos ratones mostraron una disminución en la resorción ósea y un moderado incremento, no disminución, en la masa ósea (figura 2).

A) En ausencia de FSH o FSHR, los niveles de estrógeno son bajos, pero la resorción ósea, regulada por la FSH, disminuye, tanto que la masa ósea aumenta a pesar de los niveles bajos de estrógeno.

B) En virtud de la disminución de la función gonadal (menopausia), la producción de estrógeno se re-

duce, con una reducción neta de la formación de hueso y un aumento de la resorción ósea debido a los efectos directos de la FSH sobre los osteoclastos, lo que lleva a una marcada disminución de la masa ósea.

En conjunto, estos datos sugieren que la FSH, que actúa a través de su receptor, fue capaz de regular la osteoclastogénesis y la resorción ósea, independiente de los niveles de estrógenos.

La pregunta es: como actúa la FSH.

Los osteoclastos expresan en su superficie FSHR y son directamente estimulados por la FSH, a través de MEK Gi2a/Erk, Nf κ B y Akt, un bien reconocido patrón de activación. Importante, y en contraste con los estrógenos, no se encontraron receptores para FSH en osteoblastos.

La deficiencia de estrógenos en sí no explica plenamente la pérdida de hueso que acompaña al hipogonadismo. Una inesperada observación es que los ratones con deleciones de ambas cadenas α y β del receptor de estrógenos son sólo ligeramente osteopénicos⁽²⁸⁾. Por otra parte, aunque sí la ooforectomía causa profunda pérdida de la masa ósea, la respuesta se ve debilitada en ratas hipofisectomizadas^(29,30). Este testimonio exige la existencia de una intacta hipófisis para una disminución de la masa ósea tras la ooforectomía. De hecho, es la FSH, en lugar de los estrógenos, la que se correlaciona mejor con los marcadores de recambio óseo en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁸⁾. Del mismo modo, existe una fuerte correlación entre altos niveles de FSH y disminución de la masa ósea en mujeres con amenorrea⁽¹⁴⁾. Asimismo, la disminución de los niveles séricos de FSH se correlaciona estrechamente con aumento de la masa

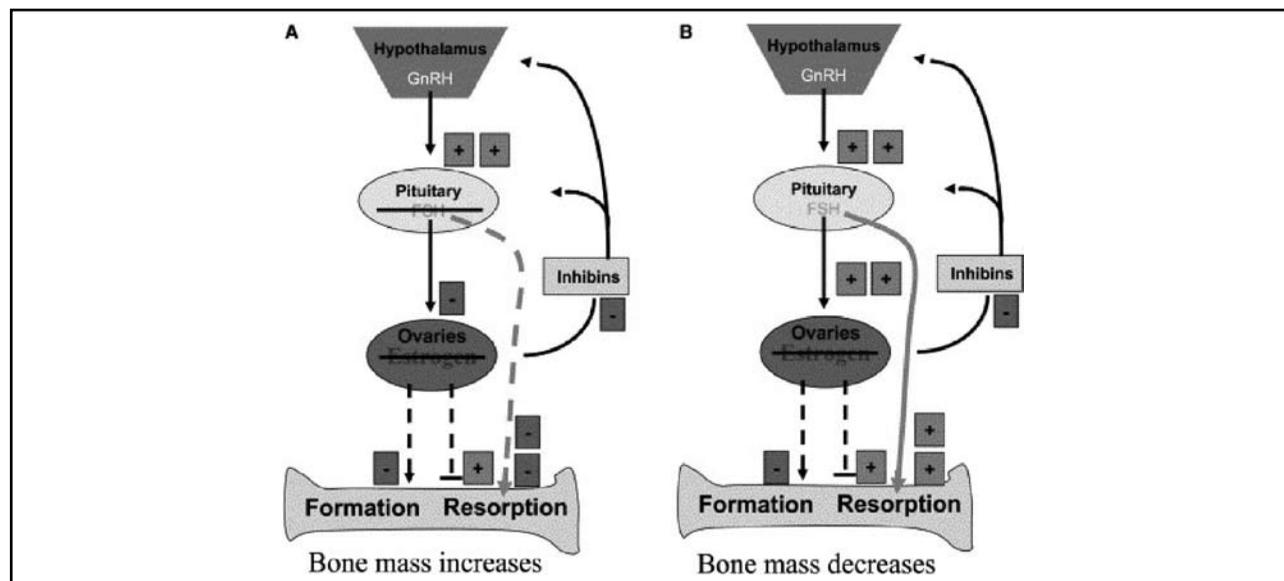


Figura 2. Nuevo paradigma del control hormonal de la masa ósea.

ósea como consecuencia de la terapia de estrógeno⁽³¹⁾. Como la secreción de FSH es regulada negativamente por los estrógenos, un alto nivel de la FSH circulante invariablemente acompaña al hipogonadismo.

Receptores para FSH están localizados en la superficie de los osteoclastos. Técnicas de PCR mostraron la expresión de FSHR ARNm en los osteoclastos y las células madre mesenquimales, pero no en osteoblastos⁽²⁷⁾.

La FSH aumenta la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea: la FSH provoca lagunas de resorción de tamaño significativamente mayor en todas las concentraciones de FSH.

Se estudiaron los efectos de la FSH sobre la formación de hueso: la FSH no alteró la formación de UFC. Este resultado no es inesperado, ya maduros los osteoblastos no expresan FSHR y es congruente con la falta de un defecto y de la formación de hueso normal en los niveles de osteocalcina y FSH β FSHR en ratones knockout⁽²⁷⁾.

La ablación del gen de TNF α en ratones ocasiona pérdida (ooforectomía-inducida) del hueso, activación osteoclástica y osteoblástica, y las alteraciones de la célula inmune. Que la ooforectomía eleva niveles de FSH en estos animales sugiere que TNF α sea esencial para provocar la acción de FSH en el hueso.

Los efectos de la FSH sobre el hueso son en parte ejercidos a través de la modulación de la producción de TNF α por los macrófagos y los granulocitos de la médula.

Se sabe que el estrógeno suprime la producción de TNF α de las células inmunes, pero si la FSH o su carencia altera la expresión de TNF α nunca se ha investigado. Se encontró que, a pesar de deficiencia severa del estrógeno, los ratones FSH β -deficientes tienen niveles más bajos del suero de TNF α comparados con los controles. Esto sugiere que la señalización deteriorada de FSH atenúa el efecto de otra manera estimulante de la deficiencia del estrógeno en la producción de TNF α . En experimentos paralelos, la exposición de los cultivos óseos a FSH recombinante causaron un aumento en los niveles de TNF α medidos por ELISA. Se encontró que tanto macrófagos como granulocitos expresan altos niveles de TNF α luego de la estimulación con FSH, cosa que no sucede en otro tipo de células.

El TNF α induce un elevado turnover, provocando baja masa ósea a través de la expansión del precursor osteoclástico. Investigaciones de Prior sugieren que hay 3 acciones del TNF α sobre el hueso. El TNF α aumenta la diferenciación osteoclástica y su función, estimulando los mismos caminos de la transducción de la señal inducidos por RANK-L. El TNF α también aumenta el número de precursores osteoclásticos (CD11b+) me-

diado por el factor colonia-estimulante del macrófago (M-CSF). Además, el TNF α inhibe la diferenciación del osteoblasto con regulación negativa de la vida útil de los progenitores de los osteoblastos.

Hasta aquí hemos reseñado las últimas investigaciones en cuanto al papel de la FSH sobre el metabolismo óseo teniendo en cuenta los hallazgos del estudio SWAN, que nos habla acerca de la transición a la menopausia fisiológica.

No se han encontrado en la bibliografía trabajos que estudien el efecto de esta variable en las pacientes con falla ovárica prematura, por ello el objetivo de nuestro trabajo.

Objetivo

Determinar si existe relación entre los niveles de FSH y de estradiol con los valores hallados de densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar y de cuello femoral, en las pacientes con falla ovárica prematura espontánea al momento del diagnóstico.

Material y Método

Estudio transversal (cross-seccional). Se seleccionaron a 85 pacientes con diagnóstico de falla ovárica prematura, en el periodo comprendido entre Junio de 2002 a Diciembre de 2007.

Criterios de inclusión: 41 mujeres con DMO (densidad mineral ósea) en cualquiera de las regiones, ya sea columna lumbar o cuello femoral, con falla ovárica prematura espontánea.

Para diagnóstico de FOP se utilizaron los siguientes criterios: > 3 meses de amenorrea y la presencia de dos valores séricos de FSH > 40 mUI/ml obtenidos por una diferencia de un mes, en una mujer menor de 40 años.

Mujeres con causa iatrogénica de falla ovárica prematura o con anormalidades cromosómicas fueron excluidas del estudio.

Densidad mineral ósea de cuello femoral y columna fueron mensuradas mediante absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA), realizadas todas en el mismo equipo, marca LUNAR. Se siguieron los parámetros densitométricos de la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Hormonas: concentraciones de FSH (hormona folículo-estimulante) fueron mensuradas por quimioluminiscencia. Concentraciones de estradiol se obtuvieron por radioinmunoensayo.

Habían recibido algún tipo de tratamiento hormonal 12 mujeres, con un tiempo promedio de uso de 4.75 años (1- 14 años).

Cuarenta pacientes tuvieron registro de DMO de columna lumbar; 26 pacientes de cuello femoral.

Variables analizadas: edad de las pacientes, presencia de tratamiento hormonal previo, valores de FSH, valores de estradiol, valores de DMO a nivel de columna lumbar, valor de DMO a nivel de cuello femoral, relación entre estas variables.

El manejo de datos y análisis de los mismos se realizó mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Program for Social Sciences). Se aplicó t Student para distribución de las medias; análisis de regresión aplicando coeficiente de regresión (r^2) y error β , para relación entre las variables. $P < 0.05$ fue considerada significativa.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 33.5 años (23-39 años).

El valor promedio de FSH hallado fue de 80.11 mUI/ml (IC 95%, 40.6-200 mUI/ml), el mismo realizado a las 41 pacientes de este estudio.

El valor promedio de Estradiol fue de 37.2 pg/ml (IC 95%, 4-127 pg/ml), para las 41 pacientes incluidas en el estudio.

El valor promedio de DMO a nivel de columna lumbar (L2-L4) fue de -1.11 SD (IC 95%, -3.5 a 1.93 SD), realizado por 40 pacientes del estudio.

El valor promedio de DMO a nivel de cuello femoral fue de -1.14 SD (IC 95%, -3.07 a 0.4 SD), realizado el mismo por 26 pacientes del estudio.

A nivel de columna lumbar el 57.5% de las pacientes se encontró en rango de osteopenia, mientras que el 42.3% de las pacientes lo hizo a nivel de cuello femoral.

Teniendo en cuenta que 12 pacientes habían recibido tratamiento hormonal previo, se realizaron las mismas determinaciones excluyendo a las mismas.

El valor promedio de FSH hallado fue de 94.7 mUI/ml (IC 95%, 40.6-200 mUI/ml), realizado por 29 pacientes del estudio.

El valor promedio de Estradiol fue de 40.5 pg/ml (IC 95%, 9-127 pg/ml), realizado por 29 pacientes del estudio.

Para los valores de DMO se encontró que: a nivel de L2-L4 (29 pacientes) un promedio de -1.24 SD (IC 95%, -3.5 a 1.93 SD); y a nivel de cuello femoral (18 pacientes) un promedio de -1.34 SD (IC 95%, -2.4 a -0.1 SD). (Cuadro 1)

Se realizaron gráficos de dispersión y se trazaron líneas de tendencia (regresión lineal) para valorar la relación entre las variables.

FSH- DMO columna lumbar: Se observa que existe una correlación entre los niveles de FSH y los valores de DMO en columna lumbar, para el total de pacientes (r^2 : 0.226; β : -0.475 ; $p < 0.002$).

A $FSH > 70$ mUI/ml se corresponden valores de osteopenia.

La misma relación se observa en las pacientes que no recibieron tratamiento hormonal previo (r^2 : 0.278; β : -0.552 ; $p < 0.002$). (Gráfico 1)

Estradiol- DMO columna lumbar: No existe correlación entre los niveles de Estradiol y los valores de DMO a nivel de L2-L4, para el total de pacientes (r^2 : 0.17; β : 0.131; $p = 0.420$).

La misma relación se observa en las pacientes que no recibieron tratamiento hormonal previo (r^2 : 0.047; β : 0.217; $p = 0.258$).

Se encuentran valores de osteopenia con niveles de estradiol de 54 pg/ml. (Gráfico 2)

FSH- DMO cuello femoral: Se observa una correlación entre los valores de FSH y el de DMO hallado a este nivel para el total de las pacientes (r^2 : 0.333; β : -0.577 ; $p < 0.002$).

En el grupo de las pacientes que no recibió tratamiento esta relación aumenta con el incremento de las cifras de FSH (r^2 : 0.673; β : -0.820 ; $p < 0.0001$).

Para valores de $FSH > 74$ mUI/ml se encuentra rango osteopéxico en ambos grupos de pacientes. (Gráfico 3)

Estradiol- DMO cuello femoral: No existe relación entre los valores de estradiol hallados y los de DMO a este nivel, en el total de pacientes (r^2 : 0.001; β : 0.034; $p = 0.868$).

Igual relación se observa para las pacientes que no recibieron tratamiento hormonal previo (r^2 : 0.018; β : 0.133; $p = 0.599$). (Gráfico 4)

Cuadro 1

Determinaciones	Valores promedio totales	Valores promedio en pacientes sin Tto.
FSH (mUI/ml)	80.11	94.7
Estradiol (pg/ml)	37.2	40.5
DMO L2-L4 (SD)	-1.11	-1.24
DMO cuello femoral (SD)	-1.14	-1.34

Discusión

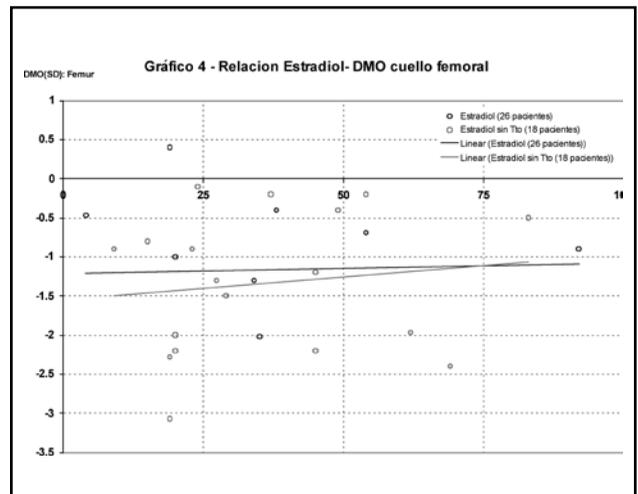
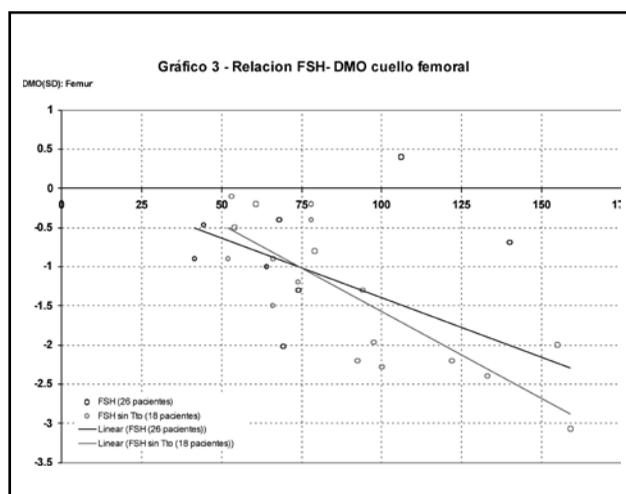
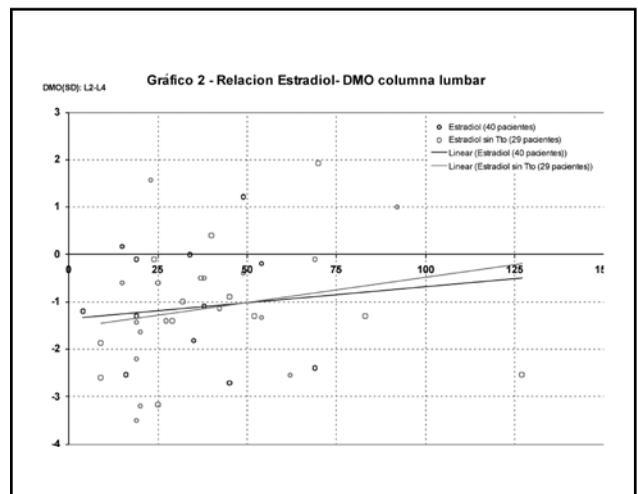
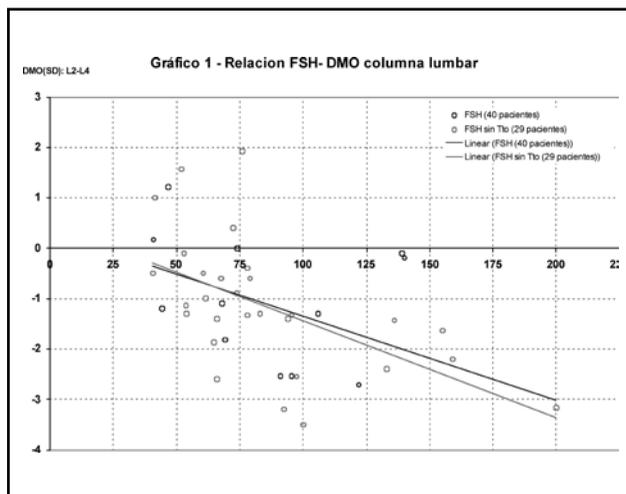
En un estudio realizado por Cummings et al ⁽³²⁾, se demostró que la densidad mineral ósea hallada a nivel de cuello femoral es una variable predictiva de fractura en este sitio. Una densidad mineral ósea por debajo de 1 SD que la media para la edad predice en 2.6 veces el incremento de fractura en las pacientes con falla ovárica prematura ⁽³²⁾. Nosotros encontramos que el 42.3% de las mujeres con falla ovárica prematura espontánea con cariotipo normal tuvieron en cuello femoral una densidad mineral ósea menor a 1 SD, mientras que a nivel de columna el porcentaje fue del 57.5%, por lo tanto, estas pacientes tienen aumento en el riesgo a desarrollar fractura.

Una sustancial pérdida de masa ósea ocurre rápidamente en estas pacientes. Posiblemente, la explicación puede darse por el efecto que tiene la declinación ovárica antes del desarrollo de la FOP. Las irregularidades menstruales preceden en años a la falla ovárica, y las irregularidades menstruales están asociadas a baja masa ósea ⁽³³⁾. En un trabajo presentado por nuestro equipo en SOGIBA 2007, en donde se estudió el tiempo de evolu-

ción de los síntomas previos al diagnóstico de FOP y su impacto sobre la DMO, se concluyó que a mayor tiempo de evolución de los síntomas (oligomenorrea) peores fueron los valores hallados tanto a nivel de columna lumbar como de fémur.

Es de observar en este trabajo que el promedio para L2-L4 fue de -1.11 SD, mientras que para fémur fue de -1.14 SD. Es decir, ambos sitios se encuentran afectados de igual manera. Hay que tener en cuenta que estas pacientes tienen años de oligomenorrea, y que es en este período en el que comienzan las alteraciones en los valores de laboratorio. En un trabajo realizado por nosotros, presentado en el 13 Congreso Mundial de Endocrinología Ginecológica (Florencia 2008) sobre transición a la falla ovárica prematura, se observó que el promedio de FSH fue de 67.52 mUI/ml, y para estradiol de 42.3 pg/ml. Es decir, que el período de transición se encuentra marcado por elevados niveles de FSH sin hipoestrogenemia.

Si tomamos los valores de las pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento hormonal previo, estos valores son, para L2-L4 de -1.24 SD, y para cuello femoral de -1.34 SD. Es decir, que la presencia de trata-



miento mejora los valores en ambas regiones esqueléticas, siendo el promedio de tratamiento de 4.75 años.

Fisiológicamente, los resultados de diversos estudios sugieren que la pérdida ósea durante la menopausia, que se ha atribuido exclusivamente a la disminución de los niveles de hormonas sexuales, puede resultar, por lo menos en gran parte, a un aumento en la FSH circulante. Así, no existe una correlación entre los niveles séricos de estrógenos y de los marcadores de resorción ósea ⁽²⁸⁾. En lugar de ello, existe una fuerte correlación entre el aumento de los niveles séricos de FSH y elevación de marcadores de resorción ósea en la transición a la menopausia ⁽¹⁸⁾. Por otra parte, la DMO es inferior en las mujeres con amenorrea hipergonadotrófica con alto nivel circulante de FSH, en comparación con las mujeres amenorreicas con FSH normal o de bajo nivel ⁽¹⁴⁾. En mujeres postmenopáusicas, niveles séricos de FSH corresponden a las concentraciones que estimulan a los osteoclastos humanos *in vitro*.

La reducción de los niveles de FSH y el aumento de la DMO se correlaciona bien después de la terapia de reemplazo estrogénico ⁽³¹⁾. Esto se demuestra en el presente estudio, en el que el valor promedio de FSH hallado fue de 80.11 mUI/ml, y en aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento el valor promedio fue de 94.7 mUI/ml. Para los valores de estradiol sucede lo contrario, el valor promedio fue de 37.2 pg/ml versus 40.5 pg/ml en las pacientes que no recibieron tratamiento. Aparentemente, la presencia de un tratamiento hormonal modifica los valores de FSH (disminuye) y, si a esto le sumamos que la presencia de tratamiento mejora los valores de densidad mineral ósea, podríamos aseverar que el efecto beneficioso se realiza mediante la disminución de los niveles de FSH. Por lo tanto, especulamos que un alto circulante FSH causa la osteoporosis en la falla ovárica prematura. Así, una meta terapéutica podría ser suprimir niveles de FSH. La evidencia genética en ratones muestra que una reducción del $\approx 50\%$ en el plasma de FSH realza la masa del hueso ⁽²⁷⁾.

En nuestra población de pacientes se encontraron valores de FSH elevados con niveles de estradiol normales y, si tenemos en cuenta, que durante la etapa de transición a esta patología también se observa el mismo ambiente hormonal, podemos decir que estas pacientes llevan años de estar sometidas a niveles elevados de FSH, lo que causaría la pérdida ósea y que se ve reflejado en los valores de DMO hallados.

En el estudio SWAN (que evaluó a mujeres preperi menopáusicas), las concentraciones de FSH correlacionaban tanto para DMO a nivel de columna lumbar como de fémur, como para marcadores de resorción ósea. No sucedió lo mismo con los valores de estradiol, testosterona, SHBG, FAI y FEI, en el que no se encontró relación entre las variables.

En el presente estudio, encontramos que los valores de FSH correlacionan con densidad mineral ósea, tanto a nivel de L2-L4 como de fémur; así, a valores crecientes de FSH se encuentran valores inferiores de DMO. Esto aplicado para los dos grupos de pacientes, total y sin tratamiento previo. Es de observar que FSH correlaciona mucho más con los valores de DMO a nivel de fémur, y que esta relación se duplica si la paciente no realizó tratamiento previo. No se encontró correlación entre los niveles de estradiol con los valores de DMO de ambas regiones esqueléticas, ni variación ante la ausencia de tratamiento.

Si la FSH ejerce de hecho una acción estrógeno-independiente sobre osteoclastos para promover la resorción del hueso en humanos, esto llevaría a una nueva extensión del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal para incluir al esqueleto. Concebible, drogas que disminuyan la producción hipofisaria de FSH podrían desafiar el lugar del estrógeno y de las terapias relacionadas en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.

Estos resultados deben estimular la investigación adicional de los múltiples niveles de regulación esquelética por las hormonas hipofisarias y gonadales, que cambian el foco de simplemente la deficiencia del estrógeno como causa de pérdida ósea ⁽³⁴⁾.

Conclusiones

En pacientes con falla ovárica prematura espontánea:

- ✓ Se encuentran valores promedios de DMO, tanto a nivel de columna lumbar como de cuello femoral, en rango de osteopenia.
- ✓ Altas concentraciones de FSH, pero no de estradiol, son positivamente asociadas con pérdida de masa ósea, tanto a nivel de columna lumbar como de cuello femoral.
- ✓ El tratamiento previo con anticonceptivos hormonales mejoró los niveles de DMO, disminuyendo los valores de FSH, pudiendo ser este un probable mecanismo de acción.
- ✓ Nuestros resultados son consistentes con la evidencia creciente de que la FSH tiene efecto directo sobre el hueso.

Referencias

1. Anasti JN: Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 1998;70:1-15
2. Villanueva AL. Triple-X Syndrome and Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1983;62:70-3
3. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failu-

- re due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987;317:125-31
4. Fitch N, de Saint Victor J, Richer CL, Pinsky L, Sitalhal S. Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1982;141:968-72
 5. Kaufman F, Kogut MD, Donnell GN, Koch H, Goebelsmann U. Ovarian failure in galactosaemia. *Lancet* 1979;2:737-8
 6. Alpler MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1996;66:27-30
 7. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41
 8. Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, Komukai S, Suda Y, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Nozaea S. Decreased bone mineral density associated with early menopause progress for at least ten years: Cross-sectional comparisons between early and normal menopausal women. *Bone* 1996;18:227-31
 9. Bagur AC, Mautalen CA. Risk for developing osteoporosis in untreated premature menopause. *Calcif Tissue Int* 1992;51:4-7
 10. Pouilles JM, Tremollieres F, Bonneu M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 1994;9:311-5. (Level II-2)
 11. Kalantaridou SN, Davies SR, Nelson LM. Premature Ovarian Failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:989-1006
 12. Anasti JM, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91:12-5
 13. Stepnick LS. The frequency of bone disease. *Bone Health and Osteoporosis* 2004:68-87
 14. Devleta B, Adem B, Senada S. *Bone Miner. Metab* 2004;22(4):360-4
 15. Bates K. Estrogen probably not the only factor in menopausal bone loss. Faculty and staff of the University of Michigan. August 14, 2006
 16. Zaidi M, Sun L, Rajendra K, Sairam M, Blair H. Tanto la FSH como los esteroides sexuales influyen en la masa ósea. *Cell* 2006;127:1080-1
 17. Sowers MR, Finkelstein JS, Ettinger B, Bondarenko I, Neer RM, Cauley JA, Sherman S. The association of endogenous hormone concentrations and bone mineral density measures in pre- and perimenopausal women of four ethnic groups: SWAN. *Osteoporos Int* 2003;14(1):44-52
 18. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, Ettinger B. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int* 2003;14(3):191-7
 19. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. The effects of menopause on longitudinal bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 1993;52:340-3
 20. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001;28:327-31
 21. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:697-702
 22. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;156:410-7
 23. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000;15:24-31
 24. Sowers MF, Crutchfield M, Bandekar R JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: The Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1124-40
 25. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss: a prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996;7:14-21
 26. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale G, Finkelstein J, Neer R, Ettinger B. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1261-7
 27. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papanichou DJ, Zaidi Z, Zhu L, Yaroslavkiy B, Zhou H. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006;125:247-60
 28. McCauley LK, Tozum TF, Rosol TJ. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function. *Gene Expr* 2002;12:89-100
 29. Yeh JK, Chen MM, Aloia JF. Ovariectomy-induced high turnover in cortical bone is dependent on pituitary hormone in rats. *Bone* 1996;18:443-50
 30. Yeh JK, Chen MM, Aloia JF. Effects of 17 beta-estradiol administration on cortical and cancellous bone of ovariectomized rats with and without hypophysectomy. *Bone* 1997;20:413-20

31. Kawai H, Furuhashi M, Suganuma N. Serum follicle-stimulating hormone level is a predictor of bone mineral density in patients with hormone replacement therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:192-5
32. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-7
33. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990;323:1221-7
35. Martin J, Gaddy D. Bone loss goes beyond estrogen. *Nature Medicine* 2006;12 (6):612-3