

Dr. Enrique Ardila Ardila

Profesor Asociado de Medicina Interna y Endocrinología.

Director Centro de Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

Fuller Alfright, profesor de la Universidad de Harvard y pionero de la investigación de el metabolismo mineral, fue uno de los primeros que habló en los años cuarenta de la relación existente entre las hormonas sexuales femeninas y la osteoporosis, concluyendo que ésta era debida a una falla de los osteoblastos para producir matriz ósea y que la actividad de aquellos era influenciada a su vez, por hormonas esteroideas, estrés mecánico y balance nitrogenado. Los estrógenos los consideraba esteroides anabólicos (junto con los andrógenos) y pensaba que la osteoporosis senil podría atribuirse a una pérdida de las hormonas gonadales y a la secreción de un esteroide "N", antianabólico de la corteza suprarrenal. Además llegó a demostrar que el balance nitrogenado negativo se producía en las mujeres postmenopáusicas, podría ser reversible mediante la administración de estrógenos.

La mayor pérdida de la función endocrina que ocurre en el ovario de la mujer menopáusica es una disminución importante de la secreción de estrógenos y de progesterona. El ovario premenopáusico produce primordialmente estradiol y los niveles circulantes de éste caen de tener un rango que oscilaba entre 100 y 1000 pmol/l alrededor de 20 a 50 pmol/l; la estrona también disminuye, pero de una forma más moderada que el estradiol. La progesterona, que se producía de una forma cíclica después de la ovulación, cae a niveles muy bajos. Estos cambios se produce de una forma gradual, iniciándose antes de desaparecer los periodos menstruales.

Después de los 35 años aparecen periodos menstruales anovulatorios, anormalidades de la fase luteal y un aumento gradual de la hormona folículo estimulante (FSH). Estas alteraciones de la función endocrina podrían influenciar el metabolismo óseo antes de la aparición de la menopausia y causarían, al menos en algunas mujeres, pérdidas importantes de hueso.

Estos son los cambios más importantes, pero no los únicos. Los andrógenos, especialmente la testosterona, producidos en la mujer premenopáusica en el ovario, podrían continuar secretándose en algunas mujeres durante la menopausia. Los niveles circulantes de testosterona caerán hasta en un 50%, originándose ésta en este grupo etario de la conversión de la dehidroepiandrostenediona (DHEA), la cual a su vez es convertida a androstenediona, que se aromatiza a estrona, proceso que se lleva a cabo en la grasa, y que representa la mayor fuente de estrógenos en la postmenopausia.

Ahora conocemos bien que al aparición de la menopausia está asociada con un aumento de la velocidad de remodelación y pérdida consiguiente de hueso. A medida que los cambios descritos anteriormente en el ovario ocurren, estos pueden ser monitorizados en el esqueleto mediante determinación de algunos marcadores bioquímicos. Tanto la menopausia, como la ooforectomía, están asociadas con un

aumento en la mayoría de éstos; en un principio fueron descritos el calcio y hidroxiprolina urinarios, lo mismo que la fosfatasa alcalina sérica. Recientemente las piridolinas urinarias y la osteocalcina sérica, han demostrado tener índices de especificidad y sensibilidad importantes.

Los cambios que ocurren en el hueso como consecuencia de la pérdida de las hormonas ováricas es complejo y no completamente definido hasta el momento. Está claro que existe un aumento de la frecuencia con la cual los sitios de remodelación del hueso cortical y el endocortex son activados. El aumento en la remodelación produce una disminución temporal de la masa ósea (más tejido óseo en este proceso puede ser reemplazado), proceso que podría ser reversible reduciendo la frecuencia en la activación. Sin embargo, por sí mismo un aumento en la activación de la frecuencia podría no resultar en una pérdida significativa de masa ósea si existe un balance entre la cantidad de hueso resorbido y la cantidad de hueso nuevo sintetizado dentro de cada ciclo de remodelación.

Esta relación entre resorción y formación puede llegar a alterarse, siendo la cantidad resorbida mayor que la formada, la diferencia entre formación y resorción dentro de cada ciclo de remodelación produce déficit permanente en la masa que no sería irreversible fácilmente una vez que se ha removido completamente. Este trastorno causado por la población de osteoclastos o disminución en la síntesis de hueso por los osteoblastos, no es muy clara. No existen mecanismos bioquímicos completamente definidos de un aumento de la resorción, lo cual podría significar simplemente un aumento en la velocidad de activación de sitios nuevos de remodelación.

Una característica de la pérdida ósea que sigue a la disminución ovárica es la pérdida de la conexión entre las diferentes trabéculas, que ha sido llamado por algunos como "Perfiles aislados" en la biopsia ósea. Para poder entender este fenómeno se hace necesario evaluar íntegramente toda su arquitectura, que forma parte del fenómeno óseo que se sucede en la menopausia.

El aumento en la frecuencia por la cual nuevos sitios de remodelación son activados después de la menopausia, resulta en un aumento en la cantidad de superficie que es remodelada. Entre más superficie sea remodelada mas probabilidad existe que dos sitios ubicados en lados opuestos puedan ser activados dentro de una misma trabécula. Por su lado este proceso llevará a su vez a romper toda una estructura trabecular, hasta hacerla desaparecer, que corresponde al proceso típico de lo que es la osteoporosis.

Mientras todos estos acontecimientos ocurren, existe evidencia de otras alteraciones derivadas de la deficiencia de esteroides sexuales. 1) La población de osteoclastos llega-

rá a ser más activa creando grandes cavernas de resorción. 2) Alteración en el balance entre resorción y formación aumentando la pérdida de continuidad. Este proceso llevado a cabo entre la resorción y la formación de le ha llamado “acoplamiento” (coupling) y cuyo control no está completamente comprendido. 3) Finalmente existirá una falla del grupo de osteoblastos para producir nuevo hueso. Se ha evidenciado por medio de histomorfometría ósea que el tamaño del hueso formado disminuye con la edad. Las consecuencias de estas alteraciones son claras: pérdida de la masa ósea, alteración de su arquitectura y por supuesto aumento del riesgo de fracturas.

La velocidad por la cual las mujeres pierden hueso después de la menopausia depende de diferentes factores, algunos inclusive pudieran ser independientes de la secreción de hormonas sexuales (nutrición, estilo de vida y hábitos saludables); sin embargo, al menos a los años que siguen a la pérdida de la función ovárica, la disminución de al masa ósea está relacionada directamente con la producción hormonal. La duración de este efecto no es tan claro, pero podría asumirse que sucede durante los 5 a 10 primeros años.

La aparición de grupos específicos llamados “perdedores rápidos” después de la menopausia es controvertido. Es claro que la velocidad de la pérdida ósea varían según la población estudiada. Estos grupos han sido identificados solo en unos pocos estudios, pero la gran mayoría ha mostrado una distribución uniforme.

Bases celulares de la pérdida ósea:

El aumento en la frecuencia de activación de los nuevos sitios de remodelación vistos después de la menopausia, ha sugerido el papel que podrían jugar los osteoblastos que normalmente recubre la superficie inactiva del hueso. Se piensa que el paso inicial en la secuencia de remodelación se debe a la contracción de estos osteoblastos, por lo cual la superficie ósea quedaría expuesta a actuarían por un proceso de quimotaxis los osteoclastos.

Recientemente se logró poner en evidencia que los osteoblastos son las células blanco para los estrógenos.

Cambios en su regulación no han sido evidenciados mediante osteoblastos en cultivo. Sin embargo, se han podido evidenciar otra variedad de respuestas en sistemas de culti-

vos celulares de osteoblastos. Los estrógenos pueden alterar su velocidad de crecimiento y aumentar la síntesis y secreción de factores que actuarían sobre el esqueleto, como son el IGF-I (insulinlike growth factor) y sus proteínas de enlace que serían los responsables de la activación del TGF- β (Transforming growth factor beta), factor que se ha demostrado disminuye la resorción ósea. Los estrógenos inhiben la PGE₂ (prostaglandin E₂) en cultivos óseos de rata ooforectomizadas.

Otras células también podrían considerarse como células blanco para los estrógenos. La producción de IL-1 (interleukin-1) en macrófagos periféricos ha sido demostrado que aumenta en mujeres ooforectomizadas y su efecto es irreversible después de la administración de estrógenos. El aumento de la IL-1 podría considerarse como una consecuencia de la resorción ósea, más que una causa. Estudios puntuales en ratas han demostrado que un aumento en la producción de IL-6 (interleukin-6) también causaría pérdida ósea.

Cambios en el metabolismo calcio:

Al mismo tiempo con los cambios anteriormente enumerados que ocurren durante la menopausia, en este período se suceden cambios endocrinos importantes que llevan a alterar la homeostasis de calcio.

Clásicamente se conoce que durante la menopausia se produce un aumento en la excreción urinaria del calcio. Además existe una disminución intestinal de este elemento, que se ha visto depende del metabolismo de la vitamina D con su consecuente disminución de los niveles de la 1,25-dihidroxitamina D, causado por una baja en la producción de su correspondiente hidroxilasa renal.

Esto llevaría a una absorción disminuida de calcio, motivo por el cual estas pacientes requerirían una administración alta de este elemento.

Además existen cambios en el eje PTH/vitamina D, difícil de documentar, pues éstos se suceden dentro de un pequeño rango, además de la dificultad que existe para la medición de estos elementos.

Algunos estudios sugieren, aunque no todos, una disminución tanto de la PTH como de la 1,25 (OH₂D), además de una disminución en su sensibilidad con respecto al órgano blanco.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ardila E, Alba O, DE Alayón R. diagnóstico y manejo de mujeres con osteoporosis postmenopáusica, IX Curso Anual Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. 1990, pp. 34-50 Ediciones AMC.

- Raisz IG. Local and systemic factors in the pathogenesis osteoporosis. N Engl J Med 1988; 318: 818-828.

- Ardila E, Martínez de Hoyo R, Iglesias A. Osteoporosis: Aspectos clínicos y fisiopatológicos. Médicas UIS 1994; 7(3): 135-141.

- Lindsay R. Estrogen deficiency, pp. 133-160. In: Osteoporosis, etiology, diagnosis and management. Second edit. BL. Riggs y LJ. Melton III Editors. Lippincott-Raven publishers Philadelphia-New York 1995.

- Ardila E, Ruiz AI. Lectura crítica de la literatura médica: a propósito de la relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de cáncer de seno. Rev Col Obstet Ginecol 1995; 46(3): 151-153.