

11204
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**" ASOCIACIÓN DE LOS CAMBIOS ENTRE
LOS MARCADORES DE REMODELADO
ÓSEO Y LA DENSITOMETRÍA EN 372
PACIENTES CLIMATÉRICAS "**

Oscar Moncada Navarro

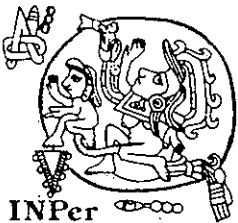
T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN:
BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA
P R E S E N T A :
DR. OSCAR MONCADA NAVARRO

ASESOR DE TESIS:
DR. VICTORIANO LLACA RODRÍGUEZ
SUBDIRECTOR BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS:
DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA
JEFE DEL DEPTO. CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

MÉXICO, D.F.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

2002



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCIÓN	01
SÍNTESIS	01
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	02
ANTECEDENTES	04
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	12
DISEÑO DE ESTUDIO	13
METODOLOGÍA	14
MATERIAL Y METODO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
VARIABLES DE ESTUDIO	16
DEFINICIÓN DE VARIABLES OBSERVACIONALES	17
PLAN DE ANÁLISIS	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	21
RESULTADOS	23
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS	43

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SÍNTESIS

Mediante un diseño observacional, descriptivo y transversal, se estudió a una muestra de pacientes pertenecientes al Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología, constituyendo una cohorte dinámica. Se incluyeron mujeres , antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal.

El objetivo primario fue identificar a las pacientes que tienen la asociación de marcadores de remodelado óseo alterados a quienes llamamos perdedoras rápidas y aún no han perdido densidad mineral ósea pero la perderán de continuar con este estado metabólico alterado; con la finalidad de intervenir de manera oportuna dentro del ideal de la medicina preventiva.

Los marcadores de remodelado óseo a diferencia de la densitometría, es una prueba dinámica, que permite evaluar el proceso de descalcificación (***ha perdido, pierde o perderá hueso***).

Se describieron los cambios que ocurren en los marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y deoxipiridolina), y los resultados obtenidos en la densitometría mineral ósea (gr/cm^2 y puntaje de T) en la evaluación de osteoporosis.

Los objetivos secundarios fueron el describir las características generales de la población de mujeres en el climaterio, así como poder establecer la posible asociación entre la alteración de los marcadores de remodelado óseo (MRO) y la disminución de la densidad mineral ósea. (DMO)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se describió la asociación entre los cambios más intensos en los MRO, y mayores grados de descalcificación. De esta forma se identificaron a las perdedoras rápidas quienes podrían presentar mayor riesgo de fractura no traumática asociada a osteoporosis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De acuerdo al reporte del Anuario estadístico del INPer. Dentro de la valoración inicial de pacientes de primer ingreso, el climaterio corresponde al tercer diagnóstico (13.2 %). Así mismo, las mujeres con diagnóstico de climaterio representan la segunda causa de consulta subsecuente en el INPer, que es el 18 % de las consultas de ginecología, solo se encuentra por debajo de la esterilidad por factor endocrino-ovárico.

De las pacientes atendidas en la consulta externa del Departamento de climaterio, el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis, tienen una prevalencia significativa, estimada alrededor del 30 % y no todas ameritan tratamiento para la osteoporosis, pero si requieren de medidas preventivas (calcio, vitamina D, terapia de reemplazo hormonal).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los MRO anormalmente elevados en pacientes descalcificadas señalan a las mujeres que tienen una pérdida activa de hueso esperada superior al 3-5 % por año y ellas si requieren una intervención terapéutica con bisfosfonatos.

Sin embargo, se desconoce la prevalencia de las pacientes con MRO anormales (perdedoras rápidas de hueso), dentro de cada estrato de mujeres con diferentes grados de descalcificación (osteopenia y osteoporosis).

La densitometría mineral ósea, es una prueba estática, que no permite apreciar la dinámica del proceso de descalcificación (ha perdido, pierde o perderá hueso).

El desconocimiento actual del comportamiento de las pacientes climatéricas en cada estrato de descalcificación, impide que se puedan efectuar medidas de intervención (preventiva o terapéutica), y no poder evaluar el supuesto beneficio a corto y largo plazo de la actual intervención.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANTECEDENTES

La osteoporosis es una enfermedad esquelética generalizada, caracterizada por masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con aumento subsiguiente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura. (1)

Por el crecimiento continuo en nuestra población de las personas de edad avanzada, la osteoporosis debe plantearse como un problema de salud prioritario para el próximo siglo. (4)

La osteoporosis es una enfermedad que avanza en forma silenciosa y si no se detecta, progresa hasta que aparecen las fracturas, primero las de muñeca, posteriormente las de columna y finalmente las de cadera. (3)

La fractura de cadera causa una elevada morbilidad y mortalidad en la tercera edad. Alrededor del 20% mueren en el primer año posterior a la fractura, la mitad pierden independencia para las actividades de la vida diaria y se vuelven discapacitadas el 30 %. (2)

Las fracturas vertebrales, también afectan en forma importante la calidad de vida, ya que pueden provocar dolor crónico e incapacidad física, así como las fracturas de antebrazo, que pueden dejar algunas secuelas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las fracturas de cadera aumentan exponencialmente con la edad. A los 80 años una mujer blanca caucásica, tiene riesgo anual de 3% de presentar una fractura de cadera. Independientemente de la edad, en general, las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo tres veces mayor de presentar fracturas que los hombres en la tercera edad, aunque existen diferencias geográficas y étnicas en la incidencia de fracturas.(5,6)

En 1994 la organización mundial de la salud reconoció a la densitometría ósea como un método diagnóstico útil para medir la densidad ósea y evaluar riesgo de fractura. (7)

El riesgo relativo de fractura aumenta 1.5 a 2.5 veces por cada desviación estándar (DE), por debajo de la densidad ósea promedio de la población joven (de 20 a 40 años de edad) en que se alcanza la máxima densidad ósea sana del mismo sexo. (8) (16)

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa, que avanza y no se manifiesta clínicamente hasta que aparecen las fracturas y que se ha perdido 30% ó más de la masa ósea. La incidencia de fracturas por osteoporosis aumenta en proporción directa a la disminución de la densidad ósea que se observa con la edad. A mayor edad, menor densidad ósea y mayor riesgo de fracturas por osteoporosis. (12, 21,30)

La densidad ósea en personas de la tercera edad, es el resultado de la masa ósea máxima que se alcanza entre los 20 y 30 años de edad ó masa ósea pico y la magnitud de pérdida que se observa generalmente después de los 40 años de edad, especialmente después de la menopausia en la mujer. (19,33)

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial. Tanto la masa ósea pico, como la magnitud de pérdida de hueso está determinadas por varios factores: genéticos, ambientales, nutricionales, hormonales, actividad física, etc. (11)

Las mujeres tienen una densidad ósea 8-12 % menor que los hombres de la misma raza. Las personas de raza negra tienen una densidad ósea 8-14 % mayor que las de raza blanca, mientras que los sujetos mexicano-americanos que viven en Estados Unidos tienen una DMO igual ó un poco mayor que los blancos caucásicos. (17-22)

La meta principal de los métodos de diagnóstico de la osteoporosis, es la detección de las personas en riesgo, antes de que ocurran las fracturas. Aún cuando se han logrado avances importantes en la detección de personas con mayor fragilidad esquelética, desafortunadamente no se cuenta aún con el método ideal. (41-43)

La mayoría de las técnicas actuales son indirectas y sólo miden la cantidad y no la calidad del hueso. (27). Actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de osteoporosis, es la medición de la DMO por densitometría dual de Rayos X (DXA). La DMO es el principal determinante de la fuerza y resistencia del hueso. (40-44)

La técnica de DXA, se introdujo en 1987, como sustituta de sus antecesoras, la absorciometría dual fotónica, que utilizaba como fuente de energía material radioactivo y la absorciometría simple de Rayos X. Estas técnicas han quedado en desuso.(44)

La DXA es actualmente la técnica estándar para la medición de masa ósea y tiene una gran aceptación en la investigación y en la práctica clínica diaria, debido a su gran precisión, mínima radiación y rapidez.(44)

La DXA tiene la capacidad de medir los sitios relevantes de fracturas por osteoporosis y separa el hueso de los otros tejidos como músculo y grasa. El tiempo promedio del estudio, es de 10 – 15 minutos por región.(42)

En la práctica diaria, es aceptable un error de precisión de 1 a 2 % en la densitometría, por lo que para comparar dos estudios en un mismo paciente, se requiere encontrar variaciones de 2% a 4% para garantizar, que se ha producido cambios en la masa ósea. (24)

La pérdida lenta que corresponde al 2% en columna y cadera por año determinaría que el intervalo entre estudios mínimo sería de un año. Para otras regiones periféricas donde existe más hueso cortical el cambio de 2% ó más se daría en 3 años, y el intervalo mínimo para estudios periféricos sería de 3 años. Este periodo de intervalo le resta valor específico para apreciar los cambios de la historia natural de la osteoporosis ó de las intervenciones terapéuticas.

El remodelamiento óseo, es un proceso que se lleva a cabo a lo largo de toda la vida y se considera el método dominante por el cual, el hueso es reemplazado en el esqueleto adulto. Este proceso se da en la superficie ósea y es más frecuente en la variedad de hueso esponjoso o trabecular que en la variedad de hueso cortical provee cerca del 80% de toda la masa ósea, sólo contribuye en un 20% en el metabolismo óseo, siendo lo contrario verdadero para el hueso trabecular, es decir, aporta el 80% del metabolismo, pero tan sólo el 20% de la masa ósea. (26)

Conviene señalar, que el metabolismo óseo se caracteriza, por dos actividades celulares opuestas, pero acopladas en tiempo y espacio, en una secuencia de eventos dentro de la unidad de remodelamiento que son la formación, dada por los osteoblastos y la degradación o resorción, a cargo de los osteoclastos. (25-27)

En la osteoporosis existe un desbalance entre la resorción y la formación y un aumento en la frecuencia de activación celular, la cual es responsable del incremento en el remodelamiento óseo que sucede después de la menopausia. (27)

Así pues, los indicadores bioquímicos pueden considerarse como imágenes globales del remodelamiento óseo y son más representativos de los procesos de formación y resorción en el hueso trabecular y por ende, más sensibles a los cambios que suceden en el remodelamiento óseo trabecular que cortical (28)

Los indicadores bioquímicos se pueden clasificar en dos maneras. En primer lugar pueden ser enzimas indispensables en los procesos de formación u resorción de hueso ó productos derivados de los procesos de formación y resorción ósea que aparecen en el suero y orina.(28)

La normalización en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo de dan a los 3 meses los de resorción y a los 6 meses para formación con terapéutica específica. Teniendo un intervalo de 6 meses para poder valorar la estabilización del metabolismo óseo. Este criterio terapéutico esta bien aceptado. No así la asociación de MRO Y DMO para tomar un criterio terapéutico hasta la fecha.

JUSTIFICACIÓN

Aunque se ha documentado alguna correlación entre los cambios que ocurren en la densidad ósea y los niveles de los marcadores bioquímicos. El diseño de estos estudios es variable y en algunos utilizan un análisis retrospectivo para determinar los cambios en la densidad ósea, por lo que, pudiera resultar arriesgado afirmar esta correlación en su totalidad.

Se realizó una evaluación transversal de las pacientes del INPer, para ubicar la proporción de pacientes climatéricas en cada estrato de descalcificación (como perdedores lentas o rápidas), y así organizar y optimizar los recursos disponibles, así como individualizar las medidas de intervención

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

PRIMARIO:

- Conocer la asociación entre los marcadores de remodelado óseo alterados independientemente de la disminución en la densidad mineral ósea y de esta forma identificar a las perdedoras rápidas potenciales de hueso. Quienes representan la población de riesgo.

SECUNDARIOS:

- Describir las características generales de la población de mujeres en la etapa del climaterio atendidas en el Departamento.
- Establecer la asociación entre la alteración de los marcadores de remodelado óseo y la disminución de la densidad mineral ósea.
- Conocer la proporción de mujeres con mayor riesgo de fractura no traumática asociada a osteoporosis.
- Conocer la asociación entre los marcadores de remodelado óseo alterados y su relación con densidad normal ósea, osteopenia, osteoporosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS

Aunque es un estudio con diseño observacional, descriptivo y transversal, se tiene la siguiente hipótesis de trabajo:

- La asociación de marcadores de remodelado óseo ELEVADOS no tiene relación con la BAJA densidad mineral ósea, ya que representa un estado catabólico que puede ser inicial y todavía no ha logrado una descalcificación mayor.
- La asociación entre BAJA densidad mineral ósea y marcadores bioquímicos de remodelado óseo ELEVADOS es poco frecuente y son el grupo de pacientes con mayor catabolismo y riesgo de presentar las complicaciones de la osteoporosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION. OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y TRANSVERSAL .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, descriptivo y transversal en el Instituto Nacional De Perinatología, Departamento De Climaterio del 15 de Abril del 2001 al 15 de Agosto del 2002.

Las pacientes que acuden al Departamento de Climaterio, constituyeron una cohorte dinámica, cuyas características de acuerdo a los registros del Departamento de climaterio y al reporte del anuario estadístico para el año 2000, son los siguientes:

- Cantidad de pacientes pertenecientes a la clínica: 3839 casos.
- Cantidad de nuevas pacientes por año que acuden a la realización de densitometría mineral ósea (1999): 642 pacientes.
- Consulta de primera vez que acuden al INPer y referidas a la clínica de climaterio (año 2000): **438 pacientes.**
- Consulta referidas a la clínica de climaterio y provenientes del INPer (año 2000): **214 pacientes.**
- Por definición todas las pacientes que ingresan al seguimiento y durante sus primeros seis meses de permanencia no reciben THR.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- Pacientes que reciben THR durante su estancia en la clínica:
42.9 %

Se estudiaron pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome climatérico atendidas en el departamento de climaterio.

Se incluyeron todos los casos nuevos consecutivos durante el periodo de doce meses.

Debido a que es un estudio transversal que incluyó a las pacientes de nuevo ingreso con el diagnóstico confirmado y estudios completos, y considerando las posibles pérdidas se evaluaron a 372 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con síndrome climatérico establecido.
- Tiempo de menopausia menor a 14 años.
- Sin terapia de reemplazo hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermedades óseas diferentes a osteoporosis primaria.
- Osteoporosis secundarias..
- Cáncer de mama o cáncer hormonorespondiente.

- Cáncer de cualquier otro tipo en los últimos 5 años.
- Pacientes con tratamiento prolongado con andrógenos, antiácidos, anticonvulsivantes, bisfosfonatos, calcitonina, fluoruro, glucocorticoides, estrógenos sistémicos, heparina, litio, progestinas, vitamina D dosis altas, medicamentos en fase experimental (28 días)

VARIABLES DE ESTUDIO.

- Edad
- Peso y talla
- Índice cintura – cadera
- Índice de masa corporal
- Brazada
- Edad de menopausia
- Densidad mineral ósea.

Estrato de acuerdo a densidad mineral ósea:

- Normal.
- Osteopenia.
- Osteoporosis.

Marcadores de remodelado óseo:

- Fosfatasa alcalina ósea
- Osteocalcina
- Deoxypyridinolina

Estrato de acuerdo a los marcadores de remodelado óseo:

- Perdedora rápida de hueso.
- Perdedora lenta de hueso.

DEFINICIÓN DE VARIABLES OPERACIONALES

Mujeres con síndrome climatérico establecido.

Posmenopáusicas (2 años)

Pacientes con Histerectomía

Con Determinaciones De:

- Estradiol.....< 50 Pg/Ml
- FSH.....> 40 U/L

Tiempo de menopausia menor a catorce años.

Sin terapia de reemplazo hormonal.

Enfermedades óseas diferentes a osteoporosis primaria:

Osteoporosis secundarias.

- Cáncer de mama o cáncer hormono respondiente.
- Cáncer de cualquier otro tipo en los últimos 5 años

Pacientes con cualquiera de los siguientes tratamientos prolongados:

- Andrógenos, Antiácidos (sales de aluminio), Anticonvulsivantes, Bifosfonatos, Calcitonina, Fluoruro,

Glucocorticoides, Estrógenos sistémicos, Heparina,
Litio, Progestinas, Vitamina D (dosis altas) o análogos.
Medicamentos en fase experimental (28 días)

Estrato de acuerdo a densidad mineral ósea.

**CLASIFICACION DIAGNOSTICA DE OSTEROPOROSIS UTILIZANDO LOS
CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) DE
1994.**

- a) Densidad ósea normal. DMO + /- 1 desviación estándar por debajo de la densidad ósea promedio de la población joven sana del mismo sexo.
- b) Osteopenia ó masa ósea disminuida, de -1 a -2.5 DE por debajo de la DMO promedio de la población joven.
- c) Osteoporosis, - 2.5 DE por debajo de la DMO promedio de la población joven
- d) Osteoporosis establecida, - 2.5 DE por debajo de la DMO promedio de la población joven y la presencia de una o más fracturas por fragilidad.

La densidad mineral ósea tendrá valores en gr/cm^2 y se consideró osteoporosis por debajo de 0.750.

El segundo valor referido como puntaje de T se refiere a las DE del valor previo comparado con el promedio de la población joven de la referencia del densitómetro para mujeres caucásicas.

Marcadores de remodelado óseo:

- Valores de referencia.
- Fosfatasa alcalina ósea 11.6-30.6 U/l se consideraran elevados valores superiores a la media. (21 U/l)
- Osteocalcina. 3.7-10 ng/ml se consideraran elevados valores superiores a la media. (6.8 ng/ml)
- Deoxipiridinolina 3.0-7.4 nmol/mmol se consideraran elevados valores superiores a la media. (5.2 nmol/mmol)

Estrato de acuerdo a los marcadores de remodelado óseo:

- Perdedora rápida de hueso. Se consideraron a las pacientes con los tres valores de los MRO superiores a la media.
- Fosfatasa alcalina ósea 21 U/l
- Osteocalcina 6.8 ng/ml
- Deoxipiridinolina 5.2 nmol/mmol

Perdedora lenta de hueso. Se consideraron a las pacientes con valores de los MRO por debajo de la media ó hasta 2 marcadores superiores a la media.

Existieron dos fuentes de generación de pacientes, uno es el propio hospital a partir de las pacientes referidas de esterilidad, ginecología, uroginecología y oncología. La otra fuente son las pacientes que acuden por primera vez al instituto.

Una vez que ingresan, los estudios de laboratorio y la DMO son parte de la evaluación rutinaria de las pacientes de la clínica de climaterio, puesto que la recolección de las muestras de sangre no significó intervención alguna. Únicamente se les explicó el motivo del estudio.

Una vez integrados y efectuados los estudios de laboratorio se concentraron en una hoja electrónica para su análisis, así como los reportes de la densidad mineral ósea los cuales se valoraron integralmente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las características generales de la muestra mediante las medidas de tendencia central y proporciones.

Para conocer la proporción de mujeres con los diferentes niveles de remodelado óseo e identificar su ubicación con la pérdida, lenta o rápida de hueso, se utilizó una tabla tetracórica, construida de la siguiente manera:

Marcadores de remodelado óseo	Rápida	Lenta	
Normal	A	B	A+B
Osteopenia	C	D	C+D
Osteoporosis	E	F	E+F
	A+C+E	B+D+F	TOTAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Resultados a obtener:

- Prevalencia de osteoporosis: E+F.
- Prevalencia de perdedoras rápidas de hueso: A+C+E.
- Proporción de perdedoras rápidas de hueso en cada estrato de remodelado óseo.
- Razón de momios de según la condición de la densidad mineral ósea con respecto a los marcadores de remodelado óseo.

RESULTADOS

Se estudiaron 372 pacientes de primera vez sin antecedente de terapia de reemplazo hormonal a quienes se realizaron estudio de DMO de columna en equipo DEXA, con resultados expresados en gr/cm^2 y desviación estándar (DS) de su valor comparado con una población joven de referencia conocido como el puntaje de T.

Se determinó la media, DS y los rangos de densidad mineral ósea correspondientes, en relación al diagnóstico mediante los valores de la densitometría, considerando los límites estipulados por la Organización Mundial de la Salud.

Analizamos las variables dependientes que corresponden al perfil de las pacientes que asisten al departamento de climaterio y cursan con diversos grados de descalcificación, con una edad promedio de 56 años \pm 7.84 con un rango de 32 – 79 años de edad. El peso promedio fue de 64 kg \pm 10.47 con rangos de 40 – 104 kg. La talla promedio de 1.54 m \pm 0.06 con rango de 1.35 – 1.74 m. El perímetro de la cintura promedio fue de 84 cm \pm 10.38 con rangos de 63 – 110 cm. El perímetro de la cadera promedio fue de 102 cm \pm 8.75 con rangos de 67.4 – 148 cm. El índice de masa corporal (I.M.C.) promedio fue de 27.4 \pm 4.2 con rangos de 18.2 – 40.6. La longitud de la brazada promedio fue

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

de 1.56 m \pm 0.07 con rangos de 1.38 – 1.72 m y la edad promedio en la que se presentó la menopausia fue a los 45 años \pm 6.1 con rangos de 20 – 60 años.

CUADRO 1 . CUADRO COMPARATIVO DE VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	PROMEDIO	MÍNIMO	MAXIMO	D. E.
EDAD (años)	56	32	79	7.84
PESO (kg)	64	40	104	10.47
TALLA (m)	1.54	1.35	1.74	0.06
CINTURA(cm)	84	63	110	10.38
CADERA(cm)	102	67.4	148	8.75
I.M.C	27.4	18.2	40.6	4.2
BRAZADA(cm)	1.56	1.38	1.72	0.07
EDAD (años)	45	20	60	6.1
MENOPAUSIA				

Durante el diagnóstico se encontró al 28% de las pacientes con densidad mineral óptima, 53% con osteopenia, grupo de pacientes en el que no incrementa el riesgo de fracturas, este dato es nuestro objetivo de trabajo ya que es un porcentaje considerable de la población y pretendemos correlacionarlo con los marcadores para interpretar correctamente a las pacientes con riesgo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

establecido. Se diagnosticó osteoporosis en el 19 % de las pacientes al ingresar al Departamento de Climaterio, siendo esta una incidencia mayor a lo esperado. En este grupo de pacientes se asociaron los marcadores elevados para establecer el grupo de mayor riesgo.

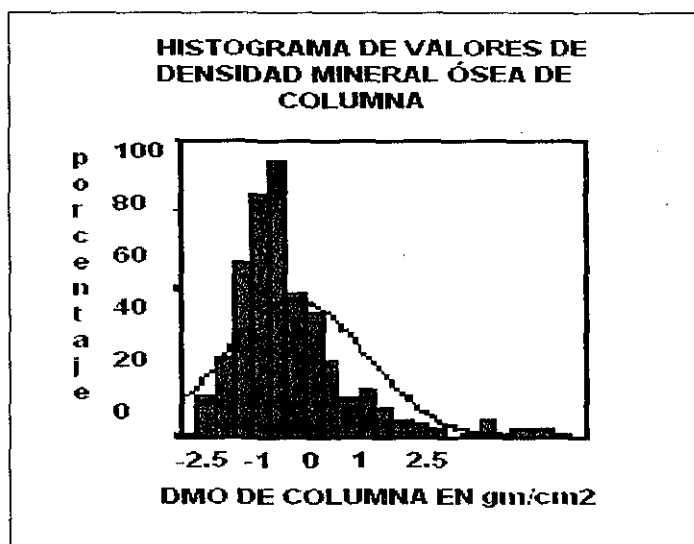
Los valores de la densitometría son comparados con una población de mujeres caucásicas que es la población de referencia en el software del densitómetro. Los densitómetros de segunda generación tiene incorporado un software actualizado con curvas de referencia de mujeres hispánicas y por una población mayor, el hacer evidente estos problemas justifica un análisis exhaustivo de estos métodos diagnósticos (Tabla 1).

Al analizar las densitometrías encontramos que las pacientes presentan alteraciones en su densidad mineral ósea comparada con la tendencia esperada de la población joven de referencia que sería lo ilustrado en la curva de Gauss Figura 1. El grupo de pacientes del departamento seleccionado refleja que nuestra población tiene una tendencia hacia la osteopenia y un porcentaje de ellas cursan con osteoporosis al ingreso al Departamento de Climaterio.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA

	MUESTRA	PORCENTAJE
NORMAL	104	28%
OSTEOPENIA	197	53%
OSTEOPOROSIS	71	19%
TOTAL	372	100%

En el histograma se aprecia la tendencia hacia la osteopenia, que es del 53% y corresponde a 1 DS menos de la población de referencia, así como en el extremo de la curva de Gauss la osteoporosis, que es del 19%



Gráfica 1. Distribución de la DMO en la población de estudio del INPer.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En el grupo de pacientes estudiado se reportaron los siguientes valores: en la DMO de columna el rango fue de 0.534 a 1.614 gr/cm², con una media de 0.91g y una DS de ± 0.159 g (gráfica 1), estos valores son muy diferentes a los que se toman como referencia, mujeres caucásicas que han obtenido un pico máximo de 1.02 gr. y tiene un perfil biofísico diferente a las mujeres mexicanas quienes prácticamente presentan una desviación estándar menos (tabla 1).

Este estudio piloto con una muestra de 372 pacientes refleja esta diferencia que es prácticamente 10 % menor para nuestra población, con la media de nuestra población las pacientes con osteopenia y osteoporosis presentan una diferencia en la media de 22% y 24%. La existencia de una población hispánica como nuevo valor de referencia, nos permite obtener datos más comparables con nuestra población (tabla 2).

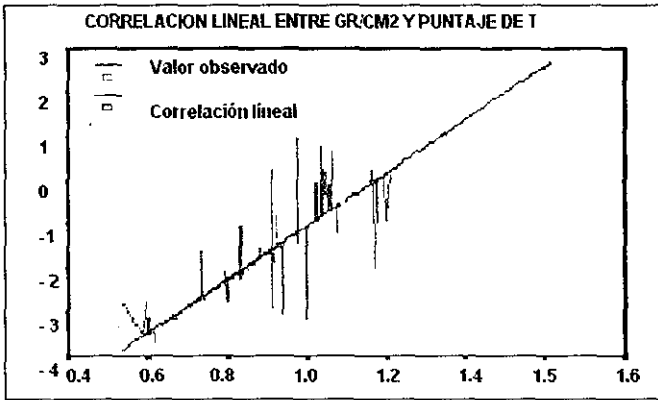
DMO	INPer N= 372	REFERENCIA OMS g/cm²	% DE DIFERENCIA
-2.5	0.592	0.76	22.2
-1.0	0.751	0.996	24.6
0.0	0.91	1.02	10.8
+1.0	1.069	1.313	18.6

Tabla 2. Equivalencia del valor en g/cm² con el puntaje de la DMO de la población de referencia de las mujeres jóvenes(equipo DEXA Norland XR 26)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los valores obtenidos en las pacientes en gramos sobre centímetros cuadrados se relacionaron con el puntaje de T que son desviaciones estándar de este mismo valor, comparados con la población de referencia de mujeres jóvenes. Esta correlación lineal entre los valores del grupo de pacientes analizados corresponde al puntaje de T con el cual se realizó el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis.

En la grafica 2 se ejemplifica la comparación lineal entre los valores obtenidos en gramos por cm² y el puntaje de T que son desviaciones estándar, obtenidos al comparar con la población de referencia, cualquiera de las dos formas de interpretación son útiles. El puntaje de T es una expresión simple y se interpreta con los criterios de la WHO siendo éste un valor reconocido universalmente.

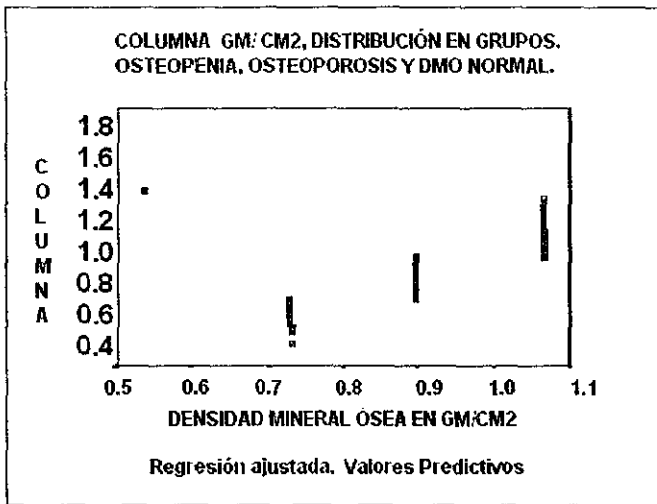


Gráfica 2. Correlación entre el puntaje de T y los gr/cm² de la DMO columna.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen diferentes poblaciones de diversas condiciones étnicas, mujeres caucásicas, hispanas, puertorriqueñas. Actualmente existe una población de referencia de 12,000 pacientes hispanas en los equipos de segunda generación de DEXA. Esta curva de referencia se utiliza hace 12 años y es una de las razones por lo que encontramos un alto porcentaje de mujeres con deficiencia mineral ósea (Grafica 3).

De las 372 pacientes, el 18.2% (67 pacientes) resultó con osteoporosis, el 54% (199 pacientes) con osteopenia y el 27.7% (102 pacientes) normales (Grafica 3).



Grafica 3. Distribución de DMO y puntaje T clasificación de WHO de las 372 pacientes del Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los marcadores de remodelado óseo se clasifican en de resorción (deoxipiridinolina) y formación ósea (osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea).

La deoxipiridinolina se cuantifica en orina de 24 horas para homologarlo con la función renal, se mide la creatinina urinaria, se divide entre ella y se expresa el valor de Deoxipiridinolina / creatinina urinaria, este proceso es complicado y difícil de ser preciso por las dificultades para recolectar la orina en forma ambulatoria, por lo que se recolecta orina de dos horas pos-micción matutina de esta forma se pierde la posibilidad de medir el calcio y creatinina urinario que nos podría servir para otro tipo de diagnósticos diferenciales con enfermedades que condicionan hipercalciuria, como adenomas e hiperparatiroidismo.

Los valores de este MRO reflejan en forma inespecífica destrucción del colágeno que puede presentarse en condiciones de catabolismo sin ser específicos de la osteoporosis por deficiencia de estrógenos. De esta forma la interpretación de los marcadores encontrados en la muestra piloto analizada, reporta alteraciones en dos terceras partes de las pacientes. El 61% de las pacientes presentan incremento en la resorción ósea (Tabla 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3. RESULTADOS DE OXIPYRIDINOLINA de las 372 pacientes del Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.

	MUESTRA	PORCENTAJE
NORMAL	140	37.6%
ANORMAL	229	61.6%
SUBTOTAL	369	99.2%
PERDIDO- SISTEMA	003	0.8%
TOTAL	372	100%

Los MRO de formación como la osteocalcina (tabla 4), tienen una frecuencia del 18.5% que indica formación de colágeno en el organismo, es específico; y se asocia con aumento en la destrucción y reposición de hueso.

TABLA 4. RESULTADOS DE OSTEOCALCINA de las 372 pacientes del Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.

	MUESTRA	PORCENTAJE
NORMAL	302	81.2%
ANORMAL	069	18.5%
SUBTOTAL	371	99.7%
PERDIDO- SISTEMA	001	0.3%
TOTAL	372	100%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La fosfatasa alcalina es un indicador de formación del colágeno y existe la fracción ósea que es específica del colágeno óseo, se encontró elevado en 45.4% de las pacientes climatéricas de la muestra piloto, siendo un porcentaje elevado y correlacionado con la osteocalcina tiene mayor valor predictivo (tabla 5).

TABLA 5. RESULTADOS DE FOSFATASA ALCALINA OSEA de las 372 pacientes del Departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.

	MUESTRA	PORCENTAJE
NORMAL	203	54.6%
ANORMAL	169	45.4%
TOTAL	372	100 %

Existe mayor especificidad al encontrar alterados los tres MRO por arriba de la media, así podemos seleccionar a una población del 9.9% quienes se consideran las pacientes perdedoras rápidas al tener aumentado el metabolismo óseo (tabla 6).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 6. ASOCIACIÓN DE MARCADORES ALTERADOS

	MUESTRA	PORCENTAJE
NORMAL	81	21.8%
1 ALTERADO	152	40.9%
2 ALTERADOS	102	27.4%
3 ALTERADOS	37	9.9%
TOTAL	372	100%

Encontramos alterado un solo MRO en el 40.9%, dos de ellos en el 27.4 % y los tres en el 9.9 %. El objeto es seleccionar a las pacientes con mayor tendencia a perder hueso, no necesariamente que tengan osteoporosis sino que podrán desarrollarla en un futuro siendo el grupo de pacientes de mayor riesgo requiriendo tratamiento aunque todavía tengan buena reserva ósea. Cuando este concepto se interprete trataremos a las pacientes de riesgo oportunamente, independientemente de su densidad mineral ósea y en forma inversa podremos interpretar que aquellas pacientes que ya perdieron hueso para actualmente tienen los MRO normales, implica que su metabolismo óseo se encuentra estable aunque tengan menor densidad sin que esto implique incremento en riesgo de fracturas o justifique el tratamiento de la osteoporosis.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TABLA 7. CORRELACIÓN DE LOS MARCADORES DE REMODELADO
ÓSEO CON LA DENSITOMETRÍA.**

VARIABLE		NORMAL	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSIS	Anova
OSTEOCALCINA	Media	5.39	5.6	7.1	0.006
	Desv. Std.	2.8	3.2	5.6	
OXIPIRIDINOLINA	Media	7.8	7.5	7.79	0.9
	Desv. Std.	3.78	4.4	11.1	
FOSFATASA ALCALINA OSEA	Media	24.5	24.3	23	0.18
	Desv. Std.	10	10	11	

Se realizó Densitometría Ósea de columna lumbar considerando los valores en gramos por centímetro cuadrado con equipo DEXA, así como marcadores bioquímicos de remodelado óseo, osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y oxipiridinolina urinaria 2 horas post-micción.

Se realizó un análisis descriptivo con cálculo de medias y desviación estándar clasificando a las pacientes con MRO alterados al encontrar el valor mayor de la media muestral. (MRO alterado = metabolismo óseo aumentado)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 8. INTERPRETACIÓN DE ACTIVIDAD DEL METABOLISMO

OSEO

	MUESTRA	PORCENTAJE
LENTAS	335	90.1%
RAPIDAS	37	9.9%
TOTAL	372	100 %

Las pacientes que reunieron los 3 MRO alterados se consideraron como perdedoras rápidas de hueso.

Se realizó una correlación de Pearson con los valores absolutos de las 4 variables para buscar la asociación inversa entre menor cantidad de gr/cm^2 con mayor valor de cada uno de los MRO.

Descriptivos: La DMO se consideró normal hasta $-1DE$ encontrando 28% (n=104), entre -1 y $-2.49DE$ osteopenia encontrando 53% (n=197), $< -2.5DE$ osteoporosis 18% (n=70).

En la osteocalcina se encontraron arriba de la media (7.49ug/l), 18.6% (n=69) considerados como alterados.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En la deoxipiridinolina se encontraron arriba de la media (5.89 U/l), 61% (n=229)

En la fosfatasa alcalina ósea se encontraron arriba de la media (23.51ug/l) 45.4% con una (n=169). Ver tabla 9, tabla 10.

CUADRO 9. VALORES DESCRIPTIVOS DE DENSITOMETRÍA Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	D.E.
COLUMNA	371	.534	1.61	.90	.159
Puntaje de T COLUMNA	371	-3.70	2.78	-1.55	1.01
OXIP	369	1.01	89.60	7.64	6.05
OSTEOCAL	371	1.00	34.24	5.85	3.74
FAO	371	2.00	58.60	24.41	10.37

Los valores descriptivos de columna se encuentran en la tabla 10, se tiene valores mínimos de hasta 0 -3.7 y máximos de 2.7 y una media de 1.5 que refleja el grado de osteopenia de la muestra piloto y es producto de la población de referencia caucásica utilizada para las interpretaciones.

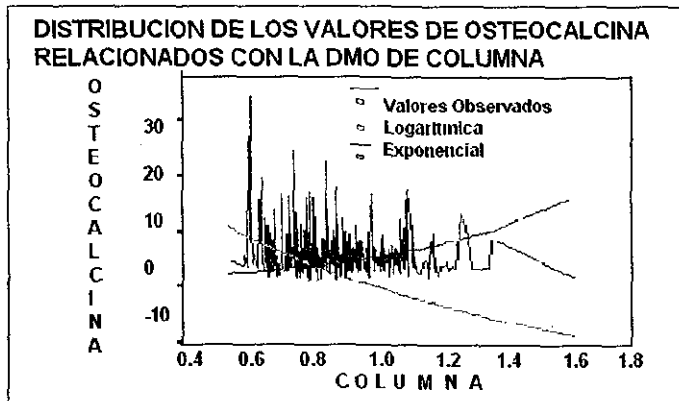
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 10. DESCRIPCIÓN DE COLUMNA

COLUMNA	MUESTRA	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	D.S.
gr / cm ²	372	0.534	1.614	0.91	0.159
PUNTAJE T	372	-3.70	2.78	-1.5565	1.01313

La distribución de las DMO de columna en los tres grupos de osteoporosis ostenia y normales en los que se correlacionaran con la osteocalcina en una correlación lineal y logarítmica en la Grafica 4.

Grafica 4. Corrección entre Osteocalcina y la DMO de columna en gr/cm².



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La distribución entre osteocalcina y DMO de columna tiene una correlación logística y exponencial (grafica 4), donde se puede apreciar la relación significativa que existe entre una menor densidad mineral ósea y valores elevados de osteocalcina.

TABLA 11. DESCRIPCIÓN DE MRO

	MUESTRA	MINIMO	MAXIMO	MEDIA	D.S.
OXIPIRIDI- NOLINA	372	1.01	89.60	7.6419	6.05095
OSTEO- CALCINA	372	1.00	34.24	5.8520	3.74199
F.A.O	372	2.00	58.60	24.4116	10.37116

La asociación de 3 MRO alterados nos dio el concepto de perdedoras rápidas 9.9% (n=37). Se realizó una correlación de Pearson entre las 4 variables: columna, osteocalcina, oxipiridinolina y fosfatasa alcalina ósea encontrando una relación de columna con osteocalcina del 93% con una $p < 0.02$ (significativa).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para la oxipiridinolina se encontró una correlación con columna del 76% $p < 0.08$ (ns). La fosfatasa alcalina ósea se correlacionó con columna en el 76% con una $p > 0.5$ (ns).

La correlación entre las variables de marcadores de remodelado óseo se encontró entre oxipiridinolina y osteocalcina del 37% y entre la oxipiridinolina y la fosfatasa alcalina ósea del 0%.

TABLA 12. CORRELACION ENTRE DENSITOMETIA Y MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO.

Correlaciones	COLUMD X	DXOXI	dxosteocal	DXFAO
COLUMDX Correlación de Pearson	1	-.089	.116	-.02
Sig. bilateral	.	.086	.026	.59
N	371	369	371	37
DXOXI Correlación de Pearson	-.089	1	.031	.19
Sig. bilateral	.086	.	.550	.00
N	369	369	369	36
dxosteocal Correlación de Pearson	.116	.031	1	.20
Sig. bilateral	.026	.550	.	.00
N	371	369	371	37
DXFAO Correlación de Pearson	-.028	.192	.203	
sig. bilateral	.591	.000	.000	
N	371	369	371	37

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).
 ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

La osteocalcina es el único marcador del remodelado óseo que determina a las pacientes con mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, sin embargo es útil el criterio de pacientes perdedoras rápidas para seleccionar a las pacientes con mayor alteración en el metabolismo independientemente del grado de descalcificación con el objeto de estabilizar su metabolismo y prevenir mediante un tratamiento oportuno su deterioro óseo.

El trabajo describe los valores en gr/cm^2 de nuestra población de mujeres mexicanas, distribuido según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para futuras comparaciones de grados de descalcificación.

Este es un estudio piloto para desarrollar el análisis de las 4000 pacientes del Departamento del INPer.

No existe diferencia significativa en diferencias de medias entre los 3 grupos de estudio, dado por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de densitometrías.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al comparar la osteocalcina con dichos grupos (DMO) si existe diferencia significativa en el grupo de normal y osteopenia y en el grupo de osteopenia y osteoporosis, con una p de 0.006 y nivel de confianza del 99.4%, lo que nos permite establecer un diagnóstico presuntivo.

La frecuencia de asociación de los tres MRO alterados es del 9.9% y esto representa a las pacientes que tienen alterado su metabolismo óseo consideradas como perdedoras rápidas con el riesgo de descalcificarse más del 5% por año.

La frecuencia de osteoporosis y de alteración de la osteocalcina fue del 18%.

La mayor correlación significativa que encontramos entre la DMO y los MRO alterados fue del 93% para la osteocalcina/columna.

Encontramos una correlación entre osteocalcina y oxipiridinolina del 37% representando una menor asociación del metabolismo óseo alterado. Dado que la DMO encuentra un 18% de osteoporosis y la osteocalcina un 18% el pensar en la asociación de ambos selecciona el riesgo de mayor pérdida ósea.

Utilizando los MRO con la DMO encontramos una frecuencia del 9.9% que selecciona al grupo de pacientes con alteraciones del metabolismo que sugieren mayor riesgo de pérdida ósea.

Este estudio piloto justifica la necesidad de seleccionar pacientes de riesgo con la asociación de los marcadores con la DMO con la intención de tratarlas oportunamente.

Los MRO son los que reflejan el catabolismo del colágeno óseo y deberán determinar la terapéutica a seguir en lugar de la DMO.

REFERENCIAS

1. American College of Physicians. Guidelines for Counseling Postmenopausal Women about Preventive Hormone Therapy. Ann Intern Med 1992;117:1038-1041
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Carcinoma of the Endometrium. Technical Bulletin. Obstet Gynecol 1991;72:1-5
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormone Replacement Therapy. Educational Bulletin. Obstet Gynecol 1998;91(5):1-9
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Osteoporosis. Educational Bulletin. Obstet Gynecol 1998;91(4):1-9
5. Andrews W C. Progestin dosage in hormone replacement therapy. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical Rev 1996;1:1-14
6. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. Ann Intern Med 1991;116:455-456

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. Black LJ, Sato M, Rowleys S, Magee DE, Williams B A. Raloxifeno prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rat. *J Clin Invest* 1994;93:63-69
8. Burger HG, Dudley C, Hopper J. The Endocrinology of the Menopausal Transition: A Cross-Sectional Study of a Population-Based Sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3537-3545
9. Carranza LS: Atención Integral del Climaterio. 1ª Edición, McGraw-Hill-Interamericana. México, D.F. 1998
10. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy? *Contraception* 1995;52:371-376
11. Consejo Nacional de Población: Envejecimiento Demográfico de México: Retos y Perspectivas. 1ª Edición, Talleres Gráficos de México. México, D.F.1999, pp 17-22
12. Consejo Nacional de Población: La Situación Demográfica en México 1999. 1ª Edición Talleres Gráficos de México. México, D.F. 1999, pp 11-27

13. Cravioto MC: El Climaterio. En: Antología de la Sexualidad Humana. Consejo Nacional de Población (Ed). 1ª Edición, Miguel Ángel Porrúa, Librero-Editores. México D.F. 1994, pp 541-56

14. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The Effect of Raloxifeno on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women Results from the MORE Randomized trial. JAMA 1999;281:2189-2197

15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteoporosis treated with Raloxifene: Results from a 3-year Randomized Clinical Trial. JAMA 1999;282:637-645

16. Family and Reproductive Health/WHO. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for initiating and continuing use of contraceptive methods. Geneva: World Health Organization. 1995

17. Garcia VA, Nava L, Malacara JM. La Edad de la menopausia en la población urbana en la ciudad de León, Gto. Rev Invest Clin 1987;39:329-332

18. Garrido LF, Lazcano T, López CL, Hernández AM. Age of natural menopause among women in Mexico City. Int J Gynecol Obstet 1996;53:159-166

19. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA. Acute vascular effects of estrogens in postmenopausal women. *Circulation* 1994;90:786-791

20. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley S. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Design, methods and baseline characteristics. *Control Clin Trials*1998;19:314-335

21. Grady D, Rubin SM, Petiti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037

22. Guetta V, Cannon III, Richard O. Cardiovascular effect of estrogen and lipid lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 1996;93:1928-1937

23. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*1998;280:605-613

24. Hurd W W: Menopausia. En: *Ginecología de Novak* .Berek SJ, Hillard AP, Adashi EY (Eds). 12ª Edición, Panamericana. México D.F. 1998, pp 981-1014.

25. Kedar RP, Bournet T, Powels T, Collins W, Aschley S, Copgrove, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:1318-1321
26. Kronenberg F: Hot Flashes. En: Treatment of postmenopausal women. Basic and Clinical Aspects. Lobo RA (Ed). Raven Press. New York 1994, pp 97-117
27. Larrea F, Villalpando I, Cravioto MC, Pérez-Palacios G: Las funciones reproductoras de la mujer. En: FISIOLOGÍA. células, órganos y sistemas. Unidad IX Reproducción. Ediciones Científicas Universitarias. 1ª Edición, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1997, pp 251-262
28. Liberman EH, Gerhard MD, Vehata A. Estrogen improves endothelium dependent, flow-mediated vasodilation in post menopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941
29. Metcalf M G. Donald R A. Livesey J H. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol* 1981;14:2425-2455
30. Mosca L. Estrogens and Atherosclerosis. *J Invest Med* 1998;46:381-386

31. Mosca L, Manson JS, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barret-Connor. Cardiovascular disease in women : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association: writing group. *Circulation* 1997;96:2468-2482
32. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D.C. 1998
33. O Malley B W, Strott C A. Steroid hormones: Metabolism and mechanism of action. En: *Reproductive Endocrinology*. Yen/Jaffe/Barbieri (Eds). 4ª Edición, WB Saunders Company. Philadelphia. 1999, pp 110-133
34. Pérez-Palacios G, Merchant LH: El Sexo somático. En: *FISIOLOGÍA. células, órganos y sistemas. Unidad IX Reproducción*. Ediciones Científicas Universitarias. 1ª Edición, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1997, pp 241-250
35. Pérez-Palacios G, Cravioto MC, Medina M, Ulloa-Aguirre A: The Menopause. En: *The Ovary*. Serra G.B. (Ed). *Comprehensive Endocrinology Series*. 1ª Edición, Raven Press. New York, 1983, pp 273-283

36. Pérez-Palacios G, Iramain C, Castañeda E, Rojo B, Long DW, Scaglia HE Gual C. Plasma profile of pituitary of gonadotropins and ovarian steroid in women during 17α -acetoxy 11β -methyl-19-norprogesterone administration. *Contraception* 1975;12:37-43
37. Raisz LG. Assessment of the Risk of the Osteoporosis at the Menopause: Therapeutic Consequences. *Osteoporosis Int* 1994;1:553-557
38. Reiter EO, Grumbach M. Neuroendocrine control mechanism and onset of puberty. *Ann Rev Physiol* 1982;44:585-592
39. Rosenberg S, Kroll M, Pastijn A, Vandomme J. Osteoporosis prevention and treatment with sex hormone replacement therapy. *Clin Rheumatol* 1995;14:14-17
40. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Breast Cancer Risk. *JAMA* 2000;283:485-491
41. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. . Postmenopausal Estrogen Therapy and Cardiovascular Disease: Ten year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991;325:756-762

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA BIBLIOTECA

42. Steven FP, Olive LD: Fisiología de la Reproducción. En: Ginecología de Novak, Berek SJ, Hillard AP, Adashi EY. (Eds). 12ª Edición, Panamericana. México, D.F. 1998, pp 149-174
43. Stomati M, Bersi C, Rubino S, Palumbo M, Comitini G, Genazzani AD et al. Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29:271-272
44. The North American Menopause Society: Menopause Guidebook. Cleveland, 1998
45. Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999;2:284-286
46. Velasco ME, Malacara JM, Cervantes F, Díaz de León J, Davalos G, Castillo MJ. Gonadotropin and Prolactin serum levels during the perimenopausal period: Correlation with diverse factor. *Fertil Steril* 1990;53:56-60
47. Vermeulen A. Plasma Androgen in women. *J Reprod Med* 1998;43:725-733
48. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-1043

49. World Health Organization. Research on the menopause 1990. Report of WHO Scientific Group. Geneva, 1996 (WHO Technical Report Series No. 863)

50. Writing Group for the PEPI Trial. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimen on heart disease risk factor in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. JAMA 1995;273:199-208

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN