

Posted and comments by Dr. Sergio Brantes. University of Chile

## **Riesgo aumentado de Parkinsonismo y demencia en ooforectomizadas premenopáusicas.**

W. A. Rocca, J. H. Bower, D. M. Maraganore, J. E. Ahlskog, B. R. Grossardt, M. de Andrade, and L. J. Melton III

### ***Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause.***

*Neurology* August 29, 2007 as doi:10.1212/01.wnl.0000280573.30975.6a

### ***Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause***

*Neurology* August 29, 2007 as 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6

“Epub” de la revista *Neurology*, de septiembre 2007 publica en dos artículos simultáneos de los mismos autores de la Clínica Mayo, Rochester, un análisis longitudinal sobre el efecto largo plazo de la ooforectomía, demostrando mayor predisposición a sufrir dos desenlaces neurológicos, Enfermedad de Alzheimer y Parkinsonismo, con significación estadística.

Su primer autor es Walter A. Rocca, Neurólogo, y participa J. Melton, epidemiólogo, quien es autor o coautor de un gran número de estudios epidemiológicos de la Clínica Mayo y acaba de venir como invitado al Congreso de SIBOMM, donde actualizó datos epidemiológicos en osteoporosis y fracturas.

El modelo experimental es muy laborioso y adecuado, entre 1950 y 1987 se enrolan 1.075 mujeres que caerán en hipogonadismo iatrogénico “agudo” al ser sometidas a ooforectomía bilateral por cualquier motivo excepto cánceres, causal de exclusión, y se compararán a lo largo de mas de 25 años, en promedio, con 1.252 mujeres sometidas a ooforectomía unilateral y con 2.368 que transitan por la menopausia de manera espontánea. Se analizan de manera separada a quienes fueron sometidas a ooforectomía uni o bilateral o a histerectomía. Estos análisis forman parte de un proyecto a largo plazo denominado “Study of Oophorectomy and Aging” sobre una cohorte representativa de la comunidad.

Ambos reportes abordan dos enfermedades neurológicas asociadas con el envejecimiento, Alzheimer y Parkinson, para comprobar si la pérdida de los estrógenos endógenos aumenta la incidencia de ambas enfermedades.

No logran establecer significación estadística entre ooforectomía con privación de TH y Enfermedad de Parkinson aunque la tendencia hacia el desenlace adverso es marcada, sin embargo, la frecuencia de Parkinsonismo es mayor en el grupo privado de estrógenos por mas tiempo, con significación estadística.

De igual manera, la ooforectomía se asocia a mayor frecuencia de Enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, y aún más si la operación se efectúa antes de la quinta década de la vida.

### **Algunos detalles del método:**

En un período de 38 años (1950 – 1987), se empadronan a las 1,433 mujeres del condado de Olmsted que tuvieron una ooforectomía unilateral y a 1,824 en quienes fue bilateral, de las cuales 110 eran originalmente unilaterales, ampliadas en segundo tiempo.

Lograron enrolar a una alta proporción de mujeres, 62% de toda la comunidad, lo que otorga a este estudio una mayor representatividad que las cohortes de pacientes por centro de referencia.

Se excluyeron a las que al año 2002 eran menores de 40 años y a las que eran posmenopáusicas al momento de la ooforectomía. Excluyeron también a las portadoras de cáncer relacionado con hormonas o tratamientos antihormonales, tales como cánceres de mama u ováricos.

La evaluación neurológica consistió en la aplicación de dos instrumentos de encuesta telefónica, uno de 12 ítems cognitivos para ser aplicado directamente a las pacientes vivas y sin sordera y otro de 8 puntos, para ser aplicado al representante más idóneo entre sus parientes o relacionados, en caso de pacientes incapacitadas o fallecidas, el cual era ampliado si sugería demencia.

Ambos instrumentos fueron previamente validados en la misma comunidad, con un 73.3% de sensibilidad y un 85.6% de especificidad para EA (Para todos los tipos de demencia Sensibilidad = 44.6%, especificidad = 92.2%).

Los puntos de corte de edad son diferentes para definir terciles en el grupo de ooforectomizadas bilaterales, debido a que eran mayores que las unilaterales.

Debido a que la mayoría de las ooforectomizadas bilaterales recibió terapia hormonal con estrógenos, se identificó el momento de inicio de la deficiencia de estrógenos como el momento en que se suspendió dicha terapia.

Ooforectomía	n	No entrevistables	Enrevistables	Benignos	Seguimiento Años ~	min	max	Deterioro cognitivo o Demencia
Unilateral	1.293	480	813	602	29,2	63 días	53,8 años	76
Bilateral	1.097	421	676	339	25,1	4 días	53,8 años	74
Todas Op.	2.390	901	1.489	941	27,15			150
Referencias sin Op.	2.390	918	1.472		26,5	165 días	53,6 años	98

## Causas de operación:

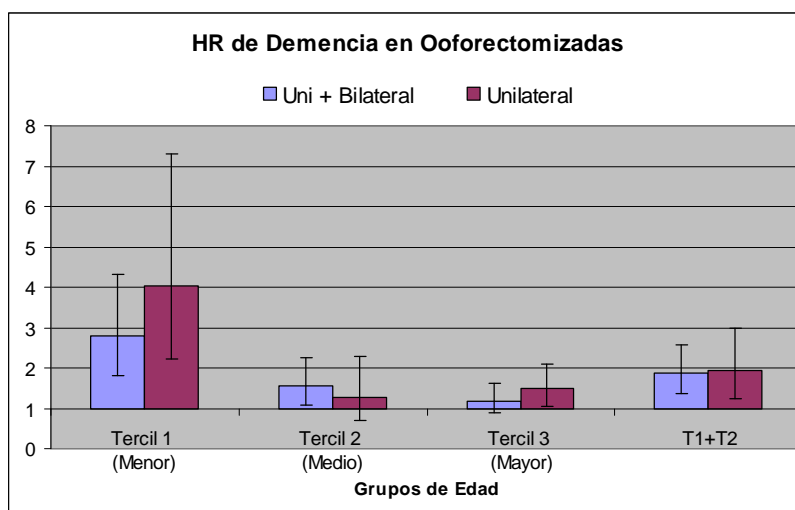
En la tabla siguiente se indican los diagnósticos reportados como indicación de cirugía.

Causas de ooforectomía		
	Unilateral	Bilateral
Quistes	196	86
Endometriosis	128	138
Tumor benigno	105	48
Inflamación	68	31
Otras condiciones	105	36
Profiláctica o no especificada	211	337

## Resultados

En conjunto, todo tipo de ooforectomías, determinan un 45% de exceso de riesgo de demencia tipo Alzheimer, comparados con referentes de menopausia espontánea. Son resultados significativos, HR: 1.45 (95% CI 1.12–1.87) (P 0.005), basados en mas o menos 40.000 personas año para cada grupo.

Edades	Ooforectomía Uni + Bitateral				Solo Unilateral			
	Rango edad	HR	95% IC	p	Rango edad	HR	95% IC	p
Todas		1.45	1.12–1.87	0.005		1.63	1.20–2.20	0.002
Tercil 1	<38	2.79	1.81–4.31	<0.0001	<34	4.03	2.23–7.29	<0.0001
Tercil 2	38–45	1.57	1.09–2.25	0.01	34–41	1.27	0.71–2.28	0.42
Tercil 3	>45	1.19	0.88–1.61	0.25	>41	1.49	1.05–2.10	0.02
T1+T2	<45	1.88	1.38–2.56	0.0001	<41	1.93	1.25–2.99	0.003



El riesgo de demencia a lo largo de la vida en los dos terciles de menor edad al momento de la ooforectomía, que en el gráfico se expresa como T1+T2 y corresponde a mujeres sin estrógenos a partir de los 50 años, es de 88%, y aumenta a menor edad. En efecto, Las ooforectomizadas antes de los 34 años cuadruplicaron el riesgo y antes de los 38 años lo aumentaron en +179%.

Llegar hasta los 50 con estrógenos, ya sea endógenos o exógenos, en cambio, parece otorgar tal protección que iguala el riesgo de las ooforectomizadas con las mujeres de

evolución espontánea, lo que no niega la hipótesis que ambas pudieran reducir su riesgo a largo plazo aún más, si continuaran con terapia hormonal de reemplazo.

Sin embargo, si bien el estudio define bien la exposición a estrógenos como la variable más probablemente causante del desenlace, queda abierta la posibilidad que otros efectos de la ooforectomía o de la histerectomía puedan influir, tal como comentan los autores en la discusión. Podría ser que la progesterona, la androstenediona, testosterona, inhibina o algún factor uterino pudieran tener alguna relación causal. Los autores no encuentran relación entre alguna condición asociada a la indicación de ooforectomía y el desenlace, lo que habría sugerido predisposición genética.

### **El ovario remanente sobrevive poco tiempo.**

Agreguemos que la pérdida “espontánea” del ovario contralateral al poco tiempo después de la ooforectomía unilateral o de la histerectomía podría tener otra explicación, distinta que la mera alteración circulatoria posquirúrgica, que es generalmente sindicada. Por ejemplo, el ovario remanente bien podría volverse resistente a gonadotropinas por una pérdida de factores tróficos, inhibitorios o capacitadores esenciales para la conservación su respuesta, que incluso podrían ser los mismos estrógenos, si se demostrara una asociación entre su disminución pos-ooforectomía y pérdida del ovario contralateral y su protección mediante terapia de reemplazo. Esta posibilidad es plausible desde que los receptores de gonadotropinas dependen también de estrógenos.

Hay numerosos datos y subanálisis que uno quisiera obtener de este estudio, por ejemplo el intervalo de tiempo que transcurre entre la ooforectomía y la aparición del desenlace cognitivo, o el mismo intervalo desde la última exposición a estrógenos, o cual sería el efecto sobre los resultados si se analizara a cada grupo por quinquenios pos-ooforectomía y agrupados segmentadamente por quinquenio de edad. Ayudaría a entender la contradicción entre el deterioro observado en el grupo tratado tardíamente con ECE +AMP pero por casi cinco años en el estudio WHI, vs la protección a largo plazo encontrada en numerosos estudios observacionales.

Otro resultado significativo de este estudio es una reducción en las muertes totales en las mujeres que llegan a los 50 años expuestas a estrógenos, el cual esperamos poder analizar en detalle, cuando se publique.

### **Parkinsonismo**

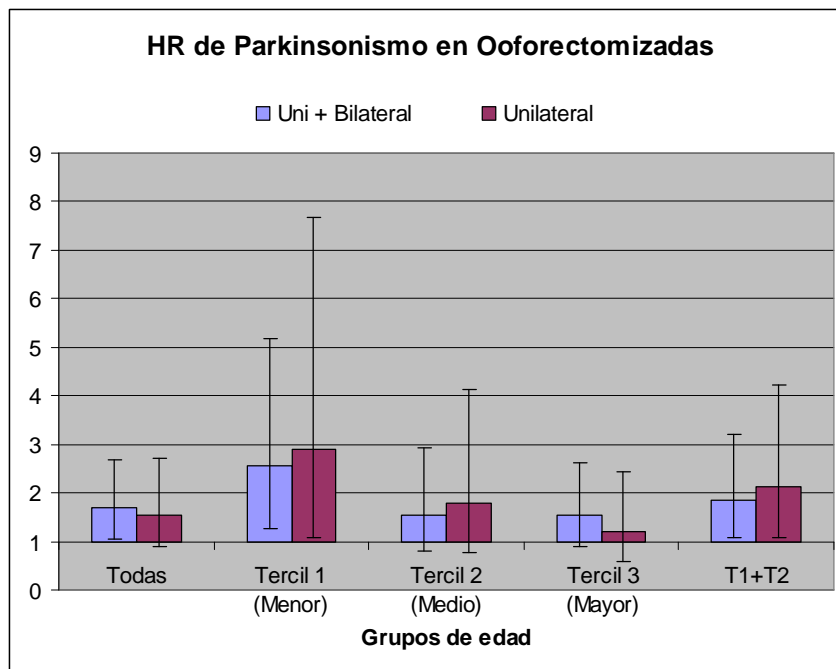
En cuanto a Parkinson, existe expectativa por cuanto hay un considerable cuerpo de evidencia en investigación básica que liga la conservación estructural y funcional de la zona nigro-striatal con la exposición a esteroides sexuales. También hay datos clínicos de reducción de riesgo de Enfermedad de Parkinson y mejor respuesta a tratamiento, en antiguos estudios observacionales, pero con inconsistencias en la literatura.

De acuerdo a la laboriosa metodología del trabajo de Rocca, era muy difícil poder reconstruir la clínica de tantas pacientes a lo largo de tantos años, como para lograr certeza en el Dg. de Enfermedad de Parkinson (EP). Aún así, encontraron tendencia a la

asociación entre EP con ooforectomía y mayor mientras esta fue mas temprana, pero sin significación estadística.

En cambio, el Parkinsonismo es más fácil de reconocer. Descartando los casos de temblor aislado, encontraron 68% de mayor riesgo relativo de presentar Parkinsonismo en relación con el antecedente de ooforectomía, riesgo de sube en +155% en el grupo de menor edad al momento de la operación (Tercil inferior), o en +86% si esta ocurrió antes de los 50 años.

El resto del análisis de causalidad es muy similar a lo encontrado en riesgo de demencias.



En el gráfico siguiente, destacamos que la relación entre ooforectomía y Parkinsonismo es tanto mayor cuanto mas temprana la adquisición de hipogonadismo y por otra parte, no es mayor en ooforectomizadas bilaterales que en las unilaterales, tal como se observa en el riesgo de Alzheimer.

## CONCLUSIONES

En resumen, consideramos que este es un trabajo trascendente, que demuestra una relación causal entre hipogonadismo y dos importantes desenlaces neurológicos: Alzheimer y síndromes extrapiramidales, y ratifica el concepto de ventana de oportunidad para referirse a la brecha que separa en el tiempo el advenimiento del estado hipogonadal con la adquisición de la atrofia neurológica ■

NOTA: Las tablas y gráficos están construidas con una selección de datos a partir del texto y tablas del original. El Texto original contiene datos más detallados y separados en ooforectomizadas bilaterales e histerectomizadas. También incluye curvas de Kaplan Meyer que muestran los desenlaces como tendencia consistente y progresiva.

Dr. Sergio Brantes Glavic  
Medicina Oriente - Endocrinología, Universidad de Chile