

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS CON DEPRESIÓN: RELACIÓN CON LOS NIVELES SÉRICOS DE CORTISOL, PROTEÍNA C REACTIVA Y MARCADORES ÓSEOS

Yorly J. Guerrero U¹, Lilia R. Uzcátegui², Adrián Torres³, Karen Escalante⁴, Marta Acosta⁵

¹Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Unidad de Medicina Interna. Mérida, Venezuela. ²Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes e IAHULA. ³Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico Epidemiológica (Lab-MICE). ⁴Laboratorio de Hormonas IAHULA. ⁵DENSIMER Centro Clínico Marcial Ríos.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la DMO en mujeres premenopáusicas con y sin depresión y su relación con los niveles séricos de cortisol, Proteína C Reactiva y marcadores óseos (osteocalcina, β cross laps).

Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, sub-modelo caso-control. Se incluyeron 40 mujeres premenopáusicas (entre 30 y 45 años), 20 con depresión, aplicando los criterios de los 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) y 20 controles sanas. Se cuantificaron el cortisol, la PCR-us y los marcadores óseos: β cross laps y osteocalcina. Se realizó la DMO de columna y de fémur, usando equipo DXA Lunar.

Resultados: La edad promedio fue de $39,40 \pm 4,79$ años para los casos y $39,20 \pm 5,63$ para los controles, el IMC $27,36 \text{ Kg/m}^2$ para ambos grupos, sin diferencias significativas en otras características clínicas. La DMO de columna y fémur, fue más baja en las pacientes con depresión que en los controles ($1,132 \pm 0,10$ vs $1,215 \pm 0,14$ $p < 0,045$ y $0,991 \pm 0,13$ vs $1,090$ $p < 0,012$ respectivamente). Se realizó el cruce de los resultados del Test de Hamilton con los marcadores óseos, cortisol, PCR-us, y DMO de columna y fémur; con significancia estadística sólo al comparar la DMO en fémur, con el grado de depresión ($p = 0,002$). No hubo diferencias en cuanto a variables bioquímicas en ambos grupos.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que la depresión es un factor de riesgo de masa ósea baja en mujeres premenopáusicas. Por lo tanto, deberían promoverse evaluaciones periódicas de la DMO y medidas profilácticas en el seguimiento de estas pacientes.

Palabras clave: Osteoporosis, depresión, densidad mineral ósea, cortisol, PCR

ABSTRACT

Objective: To evaluate BMD in premenopausal women with and without depression and its relationship to serum cortisol, C-reactive protein (CRP) and bone markers.

Methods: An observational study, cross-sectional, analytical, case-control sub-model, was conducted. The study included 40 premenopausal women (between 30 and 45 years), 20 with depression, using the criteria of the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), and 20 healthy controls. Cortisol, us-CRP and bone markers (osteocalcin and β cross laps) serum levels were quantified. Spine and hip BMD, using Lunar DXA machine, was performed.

Artículo recibido en: Enero 2009. Aceptado para publicación en: Marzo 2010.

Dirigir correspondencia a: Dra. Lilia Uzcátegui; uzcategui1r@hotmail.com.

Results: The mean age was $39,40 \pm 4,79$ years for cases and $39,20 \pm 5,63$ for controls; BMI $27,36 \text{ kg/m}^2$ for both groups. There were not significant differences in clinical characteristics. BMD of the spine and hip were significantly lower in depressed than in nondepressed women ($1,132 \pm 0,10$ vs $1,215 \pm 0,14$ $p < 0,045$ and $0,991 \pm 0,13$ vs $1,090$ $p < 0,012$ respectively). It made the crossing of the Hamilton Test results with bone markers, cortisol, us-CRP, and spine and hip BMD; there was a lower hip BMD in patients with depression ($p = 0,002$). There were not differences in biochemical variables.

Conclusion: Our findings suggest that depression is a significant risk factor for low bone mass in premenopausal women. Therefore, periodic evaluations of BMD and prophylactic measures should be promoted in monitoring of these patients.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura, lo cual se traduce en fragilidad ósea con aumento de la susceptibilidad a las fracturas¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteoporosis de acuerdo a la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera y la columna, cuando la DMO es menor o igual a 2.5 desviaciones estándar por debajo de la masa ósea de personas jóvenes consideradas como referencias normales².

La osteoporosis ha cobrado importancia epidemiológica significativa en la última década, por las estadísticas de proyección poblacional mundial; la OMS estima que actualmente existen 200 millones de personas que sufren de osteoporosis en todo el mundo, de los cuales el 80% son mujeres; 2/3 de las mujeres por encima de 80 años presenta osteoporosis e igualmente 1 de cada 4 va a presentar una fractura².

Esta enfermedad afecta gran cantidad de personas, de ambos sexos, sin distinciones de edad o razas, y su prevalencia se incrementa al aumentar la edad de las poblaciones.

En Estados Unidos, 24 millones de personas tienen la enfermedad, 10 millones tienen Osteoporosis y 14 millones masa ósea baja u Osteopenia, teniendo un riesgo aumentado para la enfermedad³. En nuestro país, la incidencia de

Osteoporosis en general y de la postmenopáusica en particular, no está suficientemente establecida. En estudio realizado en un grupo poblacional de Valencia, Estado Carabobo, por UNILIME-UC⁴, se encontró que existe una alta frecuencia de Osteopenia y Osteoporosis en la población femenina mayor de 50 años, 40.4% y 25.6% respectivamente, siendo mayor la frecuencia a medida que aumenta la edad, así por encima de 70 años de edad sólo el 10% de la población estudiada resultó con masa ósea normal.

La osteoporosis presenta como principal consecuencia el mayor riesgo de fracturas; sin embargo, éstas pueden ocurrir con gran frecuencia en pacientes con densidad mineral ósea baja (osteopenia), antes que en osteoporosis establecida como tal² y pueden estar seguidas de recuperación total, o por el contrario pueden generar dolor crónico, discapacidad e incluso la muerte. Estas fracturas también pueden ocasionar síntomas psicológicos tales como depresión y pérdida de la autoestima, lo cual influye en el desenvolvimiento personal del individuo con su medio³.

Se han descrito en la literatura una serie de factores de riesgo asociados a la mayor predisposición de padecer esta entidad nosológica, tales como: malnutrición, escasa ingesta de calcio en la dieta, ciertas enfermedades médicas (trastornos tiroideos, hormonales), historia de fracturas previas, antecedentes familiares de osteoporosis, bajo índice de masa corporal, tabaquismo, así

como el uso de algunos medicamentos entre los que caben destacar los glucocorticoides, todo lo cual puede disminuir el metabolismo óseo y alterar la microarquitectura⁵.

La DMO disminuida se ha reportado en pacientes que padecen una serie de trastornos mentales como esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y anorexia nerviosa. El incremento de las concentraciones diurnas de cortisol plasmático y la respuesta anormal a una cantidad de cambios neuroendocrinos, indican actividad excesiva del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual es reportado con frecuencia en los pacientes deprimidos. Aunque la producción excesiva de cortisol disminuye la DMO, los mediadores inflamatorios también se han asociado a los trastornos de depresión mayor. Aún se desconoce el mecanismo exacto por el cual se desarrolla la osteoporosis en pacientes deprimidos⁶.

Existen hallazgos controversiales en la asociación de depresión mayor en pacientes premenopáusicas y el mayor riesgo de osteoporosis; en la depresión se afectan mediadores inflamatorios que pueden afectar el remodelado óseo tales como la proteína C reactiva (PCR), la cual se ha asociado con alteración del balance de unidades de remodelado óseo individual, posiblemente mediado por el proceso inflamatorio que podría comprometer la fortaleza ósea⁷. Sería de gran utilidad el determinar estos factores tempranamente en pacientes premenopáusicas en riesgo, para implementar los tratamientos pertinentes y así tomar las medidas profilácticas en este tipo de pacientes.

Por lo antes expuesto, se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, de corte transversal, sub-modelo caso-control con el fin de observar si las pacientes premenopáusicas con depresión tenían menor densidad mineral ósea y niveles de cortisol, proteína C reactiva y marcadores óseos más elevados que las mujeres premenopáusicas sin depresión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 40 pacientes premenopáusicas (entre 30 y 45 años) previo consentimiento informado, aplicando los criterios de los 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)⁸. Se incluyeron 20 mujeres con criterios de depresión cuya duración del episodio fue de al menos 3 y 6 meses previos a la realización del estudio, y 20 mujeres premenopáusicas sin depresión que acudieron a la consulta externa de Medicina Interna del IAHULA apareadas por edad.

Se excluyeron pacientes que recibían medicación tipo glucocorticoides, antiespasmódicos, anticoagulantes, anticongestivos, medroxiprogesterona, barbitúricos o que tenían otras condiciones que alterarían el metabolismo óseo, que recibieran esteroides durante los 6 meses previos al estudio, pacientes con exceso de actividad física, pacientes con historia de enfermedad renal, hepática, gástrica, igualmente cualquier lesión en columna que evidenciara colapso o esclerosis focal, menopausia en menores de 40 años o amenorrea de más de doce meses. También fueron excluidas portadoras de enfermedades óseas (hiperparatiroidismo), artritis reumatoide, pacientes con tratamiento específico para osteoporosis, abuso de alcohol, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca y litiasis renal.

Los datos se recolectaron en un formato en el que se incluyeron: factores de riesgo, edad de la menarquia, tratamiento antidepressivo, se valoraron otros factores de riesgo tales como hábito tabáquico, consumo de alcohol, café, antecedentes familiares de osteoporosis, número de embarazos, número de partos, ciclos menstruales, peso y talla, el índice de masa corporal, circunferencia abdominal.

Todas las pacientes y sus controles fueron citadas al Laboratorio de Hormonas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA); luego de un ayuno nocturno de 12

horas se obtuvo una muestra de sangre para cuantificar cortisol, PCR-us, Osteocalcina y β cross-laps, utilizando estuches comerciales para su determinación por inmunoensayo.

La DMO fue medida por absorciometría dual de rayos X (DXA densitómetro Lunar, modelo DPX-IQ) en la zona lumbar anteroposterior (L1-L4) de la columna vertebral y el cuello femoral total. El coeficiente de variación fue 0,4%. El criterio para establecer el diagnóstico de masa ósea baja y osteoporosis se basó en la clasificación de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizaron los valores de referencia de T score.

Los datos se presentan como promedio \pm desviación estándar o en porcentajes. En el análisis inferencial se utilizó la prueba de t Student para comparar promedios. Para determinar la asociación entre las variables de estudio se utilizó el Chi2. Las asociaciones entre la DMO y las características clínicas de la depresión se evaluaron aplicando la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Se estudiaron 40 pacientes (20 en cada grupo) por muestreo secuencial, del género femenino, con características demográficas similares entre los dos grupos, siendo muy homogéneos con edad promedio de 39,30 años \pm 5,17, siendo para los controles (n=20) de 39,20 \pm 5,63 y del grupo de casos (n=20) de 39,40 \pm 4,79.

El promedio del IMC de ambos grupos fue de 27,36 Kg/m² \pm 4,11; los controles con IMC de 27,36 \pm 4,58, mientras que para los casos fue de 26,89 \pm 3,74. La circunferencia no fue estadísticamente diferente entre el grupo control y el de los casos (Tabla I).

Los ciclos menstruales, fueron regulares en el 55% del grupo control vs el 65 % de los casos. En cuanto al número de gestas en el grupo control estaba en 2,20 \pm 1,64, mientras que en el

grupo de casos fue de 2,75 \pm 1,97; el número de partos en el grupo control fue de 1,35 \pm 1,60, en tanto que en el grupo casos fue de 1,65 \pm 1,66.

Al evaluar los hábitos psicobiológicos, se observó que en el grupo control hubo 20% de las pacientes con hábitos tabáquicos, y en el grupo de casos de 35%; el consumo de café en el grupo control se registró en 90%, mientras que en el grupo de casos fue de 85%, llamando la atención que las pacientes que consumían más de 4 tazas de café al día eran más frecuentes en el grupo casos que en el grupo de control (un 10% del grupo de casos).

Tabla I: Características demográficas y factores de riesgo para osteoporosis en las pacientes estudiadas. Promedio \pm DS.

Variable	Sin Depresión	Con Depresión
Edad (años)	39,20 \pm 5,63	39,40 \pm 4,79
Peso (Kg)	67,85 \pm 11,42	66,58 \pm 10,43
Talla (m)	1,58 \pm 0,05	1,57 \pm 1,07
IMC	27,36 \pm 4,58	26,89 \pm 3,74
C.C. (cm)	89,45 \pm 8,53	91,30 \pm 9,63
Edad de la menarca	12,45 \pm 1,82	11,70 \pm 1,30
Ciclos M. regulares	13 (65%)	11 (55%)
Nº de gestas	2,20 \pm 1,64	2,75 \pm 1,97
Nº de partos	1,35 \pm 1,60	1,65 \pm 1,66
Fumadoras	4 (20%)	7 (35%)
Consumo de cafeína:	2 (10%)	3 (15%)
A	15 (65%)	15 (75%)
B	5 (25%)	2 (10%)
Consumo de alcohol	7 (35%)	8 (40%)

IMC: índice de masa corporal. C.C: circunferencia de cintura. A: < tazas / día. B: > 4 tazas / día.

Con respecto al consumo de alcohol, sólo el 35% del grupo control y 40% del grupo de casos, se reportaron que tenían un hábito ocasional o de tipo “social” (ver Tabla I).

Al valorar la escala de Hamilton con sus 17 items para detectar las pacientes con depresión se evidenció que en el grupo de casos, el 80% tenían depresión leve, 20% tenían depresión moderada y no había ninguna paciente con depresión grave. (Figura 1)

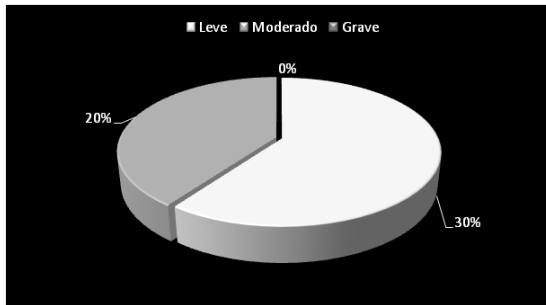


Figura 1. Valoración en la Escala de Hamilton del grupo de casos

Dentro del grupo estudiado, se discriminó acerca del tratamiento antidepresivo, evidenciándose que el 80% del total de la muestra no tomaba ningún tipo de tratamiento. De tal manera que en el grupo de casos era donde estaban las pacientes con tratamiento antidepresivo, representando un total de 40% en ese subgrupo, de las cuales el 63% de pacientes deprimidas con tratamiento tenían indicado Inhibidores selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), 13% Inhibidor dual tipo venlafaxina, 13% hipnótico no benzodiazepínico 11% con un neuromodulador.

La Densidad mineral ósea (DMO) en columna de los pacientes con depresión en comparación a aquellos sin depresión fue de $1,214 \pm 0,322$ vs $1,132 \pm 0,023$ ($p < 0,045$) y la DMO en fémur fue de $1,089 \pm 0,023$ vs $0,990 \pm 0,028$, lo cual fue estadísticamente significativo. ($p < 0,012$).

En cuanto a los resultados de las pruebas séricas medidas, se obtuvo que el promedio del cortisol

fue muy similar para ambos grupos ($10,85 \pm 3,87$ $\mu\text{g/dl}$ grupo control y $10,92 \pm 3,12$ $\mu\text{g/dl}$ grupo casos); los niveles de PCR-us también fueron similares en los dos grupos ($0,18 \pm 0,14$ mg/L en el grupo control y $0,19 \pm 0,08$ mg/L para el grupo casos).

De igual forma, los marcadores óseos presentaron mediciones similares en ambos grupos, tanto la osteocalcina ($17,74 \pm 3,98$ ng/ml en el grupo control y $17,85 \pm 4,11$ ng/ml para el grupo casos); los valores de β cross laps observados fueron de $0,22 \pm 0,09$ ng/ml en el grupo control y $0,21 \pm 0,07$ ng/ml en el grupo casos; (Tabla II), ninguno fue estadísticamente significativo. La correlación entre la PCR-us con la densidad ósea lumbar (DOL), o con la densidad ósea femoral (DOF) no fue estadísticamente significativa.

Tabla II. Interrelación entre las variables estudiadas en cada uno de los grupos.

Variable	Sin Depresión	Con Depresión	p
Cortisol	$10,85 \pm 3,87$	$10,92 \pm 3,12$	ns
PCR	$0,18 \pm 0,14$	$0,19 \pm 0,08$	ns
β cross laps	$0,22 \pm 0,09$	$0,21 \pm 0,07$	ns
Osteocalcina	$17,74 \pm 3,98$	$17,85 \pm 4,11$	ns
DMO - C	$1,215 \pm 0,14$	$1,132 \pm 0,10$	0,045
DMO - F	$1,090 \pm 0,11$	$0,991 \pm 0,13$	0,012

DMO - C: en columna

DMO - F: en fémur

El cruce de los resultados del Test de Hamilton con cortisol, PCR-us, β cross laps y osteocalcina y la DMO de columna y fémur, mostró significancia estadística al comparar la DMO en fémur con el grado depresión aplicando la prueba de Kruskal-Wallis ($p = 0.002$). (Tabla III).

Tabla III. Asociación entre el grado de la depresión según la Escala de Hamilton (E.H) y la DMO en todas las pacientes.

	E.H	DMO $\bar{X} \pm DE$	p
DMO - C	NO	1,214 \pm 0,14	ns
	LEVE	1,135 \pm 0,10	ns
	MODERADO	1.118 \pm 0,12	ns
DMO - F	NO	1,089 \pm 0,11	0,002
	LEVE	0,962 \pm 0,11	0,002
	MODERADO	1,104 \pm 0,17	ns

DMO - C: en columna

DMO - F: en femur

DISCUSIÓN

Tanto la osteoporosis como la depresión, son entidades tres veces más comunes en mujeres que en hombres. Una de cada 5 mujeres premenopáusicas con depresión mayor presenta masa ósea baja. La disminución de la masa ósea es especialmente común en la cadera, lo cual es importante porque las fracturas de cadera son las más graves consecuencia de la osteoporosis. En mujeres premenopáusicas con depresión mayor se ha descrito la asociación con disminución de la DMO, al igual que lo que se aprecia en mujeres postmenopáusicas, hallazgo que en estas últimas puede ser atribuidos no sólo a la depresión, sino que se enmascaran por la multiplicidad de factores que contribuyen al desarrollo de la masa ósea baja, como la disminución de estrógenos, la reducción de la actividad física, trastornos nutricionales y los efectos farmacológicos comunes a este grupo poblacional^{9,10}.

En este estudio se evaluó una serie de mujeres premenopáusicas con depresión y su grupo control apareadas por edad, con características demográficas similares, las cuales no mostraron diferencias en los marcadores óseos, niveles

de cortisol sérico ni en la PCR-us, tal como lo reportan en la literatura autores como Yazici 2003^{5,6}, Eskandari 2007⁹; contrariamente, otros autores evaluando los mismos factores, sí encontraron relación entre alteraciones de cortisol sérico, PCR y marcadores óseos con la baja masa ósea en las pacientes premenopáusicas con depresión¹⁰⁻¹⁴.

La depresión podría reducir la DMO a través de varias vías directas. Por ejemplo, los niveles persistentemente elevados de cortisol en plasma se han asociado con depresión clínica, debido a alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los complejos mecanismos no están totalmente aclarados, incluyen hipercortisolismo e hipogonadismo. Así, a través de estas alteraciones del hipotálamo, el metabolismo óseo puede ser modificado en pacientes con depresión^{14,15}.

Al evaluar la influencia de otros factores de riesgo como hábitos cafeícos, tabáquicos, alcohólicos, edad de la menarca, regularidad de ciclos menstruales, número de gestas, en nuestra serie no encontramos relación estadísticamente significativa entre éstos y las alteraciones de la DMO; sin embargo, otros autores han encontrado asociación de la depresión con un aumento del hábito de fumar, el alcohol y con baja actividad física¹⁶.

La contribución de la gravedad de la depresión no está clara, porque dos estudios informaron una correlación inversa significativa entre la gravedad de la depresión y la DMO^{15,16}, mientras que otros no encontraron ninguna relación de este tipo^{9,17}. En esta investigación se evidenció que las pacientes con mayores criterios en la escala de Hamilton presentaron niveles más bajos de la DMO en fémur lo cual fue estadísticamente significativo.

La pérdida ósea y la osteoporosis afectan sitios de hueso trabecular y hueso cortical, principalmente como las vértebras, el fémur

proximal y distal del radio¹⁸. La depresión se ha asociado a la baja densidad ósea lo cual parece coherente con los procesos sistémicos neuroendocrinos más que relacionados con el humor, alteraciones posturales o disminución de la actividad física.

Otros autores han encontrado el aumento de la prevalencia de la DMO baja, asociado al aumento de citoquinas proinflamatorias, en mujeres premenopáusicas que aumenta su severidad especialmente después de la aparición de la menopausia^{19,20}.

La hipótesis de que la depresión mayor origina osteoporosis fue sugerida por Schweiger en 1994⁶. Posteriormente, Michelson y col¹⁰ consiguieron DMO baja en pacientes con depresión mayor y sugirieron que la osteoporosis podría relacionarse con disfunción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y con hipercortisolemia. Yazici y col⁶, encontraron menor DMO en pacientes con depresión mayor sin cambios en los niveles de cortisol y sugirieron que la razón para la osteoporosis podría relacionarse a cambios hormonales, hipoestrogenismo subclínico, anormalidades tiroideas subclínicas, alteraciones del genotipo receptor de la vitamina D, mediadores inflamatorios, actividad física restringida y deficiencia nutricional.

Por el contrario, Reginster y col²¹ y Ámsterdam y Hooper²² no encontraron diferencias entre los valores de DMO en los pacientes con y sin depresión. La razón de la controversia pudiera estar relacionada con la selección del grupo de pacientes (premenopáusicas, postmenopáusicas), edad de las pacientes, severidad y duración de la enfermedad y uso de terapia antidepressiva. La mayoría de los estudios se han enfocado a investigar a las pacientes postmenopáusicas y el número de pacientes ha sido limitado. Hay pocos estudios que han estudiado la severidad de la depresión y la DMO.

Recientemente, Yirminia y Bab²³, en su

metaanálisis, mostraron la relación de la depresión con el estatus esquelético, revisando 23 estudios y comparando individuos con depresión y sin depresión, concluyeron que la depresión es un factor de riesgo significativo para DMO baja. Así mismo que las pacientes premenopáusicas con depresión mayor, tenían un riesgo particularmente mayor de DMO baja; estos hallazgos son similares a los reportados en nuestra serie; por tanto, las mujeres con depresión presentan aumento en el riesgo de fractura osteoporótica. Dado a que la relación entre la DMO y el riesgo de fractura es exponencial, pequeños déficit en la DMO se traducen en mayores aumentos en las tasas de fractura^{19,20}.

Debido a que la etiología de la osteoporosis es multifactorial, es esencial el poder identificar y estar alerta a una amplia gama factores de riesgo, para la prevención oportuna del deterioro del esqueleto y aumento de la tasa de fracturas.

Aunque aún no está muy claro si la depresión contribuye a una menor DMO por la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, o si pudiera ser por los medicamentos antidepressivos indicados en la terapia, hay que ser muy cuidadosos en el seguimiento de las pacientes premenopáusicas con depresión, ya que pueden desarrollar rápidamente disminución del contenido mineral óseo. Si bien, la mayoría de los estudios publicados se han hecho en base al diagnóstico de depresión mayor, no obstante, hay estudios que han incluido la depresión leve y moderada con resultados similares en lo referente a la pérdida de masa ósea.

Si se tiene en cuenta que los trastornos depresivos y la osteopenia son condiciones crónicas y a menudo clínicamente silenciosas y aunque nuestra muestra no sea representativa de una gran población sugerimos que la depresión es un factor de riesgo de baja masa ósea en mujeres premenopáusicas y por lo tanto deberían promoverse evaluaciones periódicas del DMO y medida profilácticas en el seguimiento de estas pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de expertos y grupo de estudio OMS, Ginebra, 2000.
2. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2008;20:1237-1292.
3. Mussolino M, Jonas BS, y Looker AC. Depression and bone mineral density in young adults: results from NHANES III. *Psychos Med* 2004; 66:533-537.
4. UNILIME. La Osteoporosis: Enfermedad creciente con soluciones actuales muy efectivas. Internet: <http://www.tiempo.uc.edu.ve/tu558/paginas/10y11.htm> (consultado 01 de Mayo 2008).
5. Yazıcı AE, Bagis S, Tot S, Sahin S, Yazıcı K, Erdogan C. Bone mineral density in premenopausal women with major depression. *Joint Bone Spine* 2005; 167:540-543.
6. Yazıcı KM, Akıncı A, Sutcu A, O'zcarar E. Bone mineral density in premenopausal women with major depressive disorder. *Psych Res* 2003; 117: 271-275.
7. Seeman E, Delmas PD. Bone quality the material and structural basis of bone strength and fragility. *N engl J Med* 2006; 354: 2250-2261.
8. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 56-61.
9. Eskandari F, Martínez PE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 2329 -2336.
10. Michelson D, Stratakis C, Hill L, Reynolds J. Bone mineral density in women with depression. *N.E.J.M.* 1996; 335:1176-1181
11. Yirmiya R, Goshen I, Bajayo A, Kreisel T, Feldman S, Tam J. Depression induces bone loss through stimulation of the sympathetic nervous system. *PNAS* 2006; 16876-16881.
12. Cizza G, Eskandari F, Coyle M, Krishnamurthy P, Wright EC, Mistry S, Csako G. Plasma CRP Levels in Premenopausal Women with Major Depression: A 12-Month Controlled Study. *Horm Metab Res* 2009; 41: 641-648.
13. Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli M. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Risk of Nontraumatic Fractures in the Bruneck Study. *Arch Intern Med.* 2006; 2495-2501.
14. Furlan P, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, Gettes DI, y Evans DL. The Role of Stress-Induced Cortisol in the Relationship Between Depression and Decreased Bone Mineral Density. *Biol psychiatry* 2005; 57: 911-917.
15. Sherwood E, Femina P, Varghese, y McEwen BS. Association of Depression with Medical Illness: Does Cortisol Play a Role?. *Biol Psych* 2004;55:1-9.
16. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE. Smoking, cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-1549.
17. Altındag A, Altındag O, Asoglu M, Deveci Z, Gunes M, Soran N. Relation of cortisol levels and bone mineral density among premenopausal women with major depression. *Int J Clin Pract* 2007; 61:416-420.
18. Marshall D, Johnell O, y Bedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996; 312: 1254-1259.

19. Eskandari F, MartinezPE, Torvik S, Phillips TM, Sternberg EM, Mistry S, Ronsaville D, Wesley R, Toomey C, Sebring NG, Reynolds GC, Blackman MR, Calis KA, GoldPG, CizzaG. Low bone mass in premenopausal women with depression. *Arch Intern Med* 2007;167:2329-2336.
20. Mussolino ME. Depression and hip fracture risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Public Health Reports* 2005; 120:71-75.
21. Reginster JY, Deroisy R, Paul I, Hansenne M, Anseau M. Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1999; 24;33:133-137.
22. Amsterdam JD, Hooper MB. Bone density measurement in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998 ;22:267-277.
23. Yirmiya Raz y Bab I. Major depression is a risk factor for low bone mineral density: A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 423-432.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado por el CDCH-T proyecto M975-09-07-EE depresiòn y masa òsea de la Universidad de los Andes.