



ISSN 1234-5676

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 2 No. 2 Resolución Mingobierno No 107 - febrero/95

MAYO - AGOSTO 1995

PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

**AÑO**

1996 **VOLUMEN** Volumen 2 NO. 2

**ARCHIVO**

Portada

Pages from 2\_2-2

Pages from 2\_2-3

Pages from 2\_2-4

Pages from 2\_2-5

Pages from 2\_2-6

Pages from 2\_2-7

Pages from 2\_2-8

Pages from 2\_2-9

Pages from 2\_2-10

Pages from 2\_2-11

Pages from 2\_2-12

Pages from 2\_2-13

Pages from 2\_2-14

**TITULO**

Portada

Tabla de contenido

Créditos

Editorial - La fibra en la dieta

El ejercicio como medida profiláctica  
en la prevención de enfermedad  
cardiovascular en la mujer  
postmenopáusica

Tratamiento con bifosfonato en  
mujeres postmenopáusicas con  
osteoporosis: una revisión de la  
literatura 1980-1996

Alternativas terapéuticas en pacientes  
operadas de cáncer de seno

Dieta e hiperlipoproteinemias

Evaluación clínica y microbiológica de  
la sintomatología vaginal en pacientes  
postmenopáusicas

Resúmenes de las conferencias  
dictadas en el simposio sobre "Terapia  
hormonal de suplencia: corazón, hueso  
y cáncer"

Masa ósea en el climaterio

Terapia cíclica vs. Terapia continua

Terapia hormonal de reemplazo y  
riesgo de cáncer en la menopausia

Resúmenes bibliográficos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

## CONTENIDO

### EDITORIAL

LA FIBRA EN LA DIETA  
FIBER ON THE DIET

*CLARA RUTH VARGAS, ND.*

### REVISION DE TEMA

EL EJERCICIO COMO MEDIDA PROFILACTICA EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER POSTMENOPAUSICA.  
EXERCISE AS A PROPHYLACTIC MEASURE IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

*DR. EDGAR CORTES R, FS.*

TRATAMIENTO CON BISFONATO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON OSTEOPOROSIS: UNA REVISION DE LA LITERATURA 1980-1996.

TREATMENT WITH BIPHOSPHONATE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS. A REVIEW OF LITERATURE 1980-1996.

*GERMAN SALAZAR SANTOS, MD,*

*JORGE NIÑO GONZALEZ, MD,*

*VICTOR HUGO SALAMANCA, MD,*

*ROBERTO FIELDMAN GUILOFF, MD.*

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES OPERADAS DE CANCER DE SENO

THERAPEUTIC ALTERNATIVES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER SURGERY

*WILLIAM ONATRA H., MD.*

DIETA E HIPERLIPOPROTEINEMIAS

DIET AND HYPERLIPOPROTEINS

*CLARA RUTH VARGAS, ND.*

### TRABAJO DE INVESTIGACION

EVALUACION CLINICA Y MICROBIOLÓGICA DE LA SINTOMATOLOGIA VAGINAL EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE UN HIDRATANTE VAGINAL (REPLENS) VS ESTROGENOS CONJUGADOS + ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF THE VAGINAL SYMPTOMS IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS. COMPARATIVE STUDY OF VAGINAL HUMECTANT VS. CONJUGATED ESTROGENS PLUS MEDROXYPROGESTERONE ACETATE.

*WILLIAM ONATRA H. MD,*

*MARIA INES MORA DE ROZO, LCR,*

*HECTOR POSSO, MD, MSC.*

### RESUMENES DE LAS CONFERENCIAS DICTADAS EN EL SIMPOSIO SOBRE "TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA: CORAZON, HUESO Y CANCER" DURANTE EL XX CONGRESO COLOMBIANO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA EN LA CIUDAD DE MEDELLIN

SUMMARY OF THE LECTURE HELD AT THE SYMPOSIUM ON HORMONAL SUBSTITUTE THERAPY: HEART RONE AND CANCER, CHORING THE XX COLOMBIAN CONGRESS IN GYNAECOLOGY AND OBSTETRICS ENFERMEDAD CORONARIA DURANTE LA POSTMENOPAUSIA  
CORONARY DISEASE DURING POSTMENOPAUSE

*ALBERTO BARON CASTAÑEDA, MD.*

MASA OSEA EN EL CLIMATERIO

BONE DOUGH IN CLIMATERY

*ENRIQUE ARDILA ARDILA, MD.*

TERAPIA CLINICA VS TERAPIA CONTINUA

CLINICAL THERAPHY VS. CONTINUOS THERAPY

*GUSTAVO GOMEZ TABARES, MD.*

TERAPIA HORMONAL DE REMPLAZO Y RIESGO DE CANCER EN LA MENOPAUSIA

REPLACING HORMONAL THERAPY AND CANCER RISKS IN MENOPAUSE

*GILBERTO MARTINEZ MORALES, MD.*

### RESUMENES BIBLIOGRAFICOS

#### BIBLIOGRAPHY SUMMARY

-RESPUESTA ENDOMETRIAL A LA TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL VALORADA POR LA EXPRESION DE PROTEINA LIGADORA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA-1 EN EL ENDOMETRIO  
ENDOMETRIAL RESPONSE TO HORMONE REPLACEMENT THERAPY AS ASSESSED BY EXPRESION OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-1 IN THE ENDOMETRIUM

-GROSOR DE LA PIEL, USO DE ESTROGENOS Y MASA OSEA EN MUJERES DE EDAD MAYOR

SKIN THICKNESS, ESTROGEN USE, AND BONE MASS IN OLDER WOMEN

-DECLINACION EN LA FECUNDIDAD FEMENINA RELACIONADO CON LA EDAD: UN ESTUDIO CUANTITATIVO CONTROLADO DE LA CAPACIDAD DE IMPLANTACION Y SOBREVIDA DE EMBRIONES INDIVIDUALES LUEGO DE FERTILIZACION IN VITRO

THE AGE-RELATED DECLINE IN FEMALE FECUNDITY: A QUANTITATIVE CONTROLLED STUDY OF IMPLANTING CAPACITY AND SURVIVAL OF INDIVIDUAL EMBRYOS AFTER IN VITRO FERTILIZATION

-TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL Y LIPIDOS: EL ACETATO DE NORETHISTERONA TRANSDERMICO ES MEJOR QUE EL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND LIPIDS: IS TRANSDERMALNORETHISTERONE ACETATE BETTER THAN ORAL MEDROXYPROGESTERONE ACETATE.

-TERAPIA DE REMPLAZO ESTROGENICO A BAJAS DOSIS PARA MUJERES CXON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

LOW -DOSE ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY FOR ALZHEIMNEIR DISEASE IN WOMEN

-PREVALENCIA DE DISTRESS PSICOLOGICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN CLINICA DE MENOPAUSIA Y EL EFECTO DE LA TERAPIA DE REMPLAZO HORMONAL EN SU ESTADO MENTAL

-BIOSINTESIS-REGULACION, ACCION, EFECTOS A DISTANCIA DE LOS ESTROGENOS Y VALOR DE SU MONITORIZACION EN LOS CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA

-TERAPIA HORMONAL Y EJERCICIO

*DR. NOTELOVITZ*

-LIPIDOS Y TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCION

*DR. NOTELOVETZ*

**REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN DE MENOPAUSIA**

CARRERA 13 No. 48 - 26 OFICINA 103 - TELEFAX 2853173, TELEFONO 2459646

RESOLUCION MINGOBIERNO No. 107 DE 1995

**VOLUMEN 2 No. 2**

**DIRECTORES**

WILLIAM ONATRA, MD

FABIO SANCHEZ, MD

ISRAEL DIAZ. MD

JAIME MACHICADO, MD

**COMITE NACIONAL DE REDACCION**

GABRIEL ACUÑA, MD  
ENRIQUE ARDILA, MD  
GERMAN BARON, MD  
EDGAR CORTES, TF  
JAIRO DE LA CRUZ. MD  
MARIA VICTORIA ESPINOSA, MD  
LUIS FLOREZ, PS  
MYRIAM GASTELBONDO, PS  
JORGE MEDINA, MD  
BERNARDO MORENO, MD  
MARTHA ROCIO MUÑOZ, PS  
LUIS MARIA MURILLO, MD

HECTOR POSSO, MD  
ALBERTO RIZO, MD  
ALEJANDRO RODRIGUEZ, MD  
ALFREDO RUIZ, MD  
VICTOR HUGO SALAMANCA, MD  
GERMAN SALAZAR, MD  
JACINTO SANCHEZ. MD  
GABRIEL TOVAR, MD  
MARIA DEL CARMEN VANEGAS, ND  
JUAN CARLOS VARGAS, MD  
JAIME URDINOLA, MD  
GERMAN URIZA, MD

**COMITE INTERNACIONAL DE REDACCION**

ANTONIO ALTAMAR, MD (PANAMA)  
RUBEN BUCHELLI, MD (ECUADOR)  
LUIS CHASE, MD (PARAGUAY)  
OSCAR GONZALEZ, MD (CHILE)  
NILSON ROBERTO DE MELO, MD (BRASIL)  
EDUARDO PRETELL (PERU)  
JULIO POZUELOS, MD (GUATEMALA)  
GUILLERMO SANTIBAÑEZ, MD (MEXICO)  
RICARDO TOPOLANSKY, MD (URUGUAY)

RONALD BOSSEMEYER, MD (BRASIL)  
OSCAR CERDA, MD (COSTA RICA)  
MARCELO COVI, MD (BELIZE)  
BLANCA MANZANO, MD (CUBA)  
GUSTAVO MENDOZA, MD (BOLIVIA)  
RENE RAMOS, MD (EL SALVADOR)  
OTTO RODRIGUEZ, MD (VENEZUELA)  
ANGEL TERRERO, MD (REP. DOMINICANA)  
GASPAR VALLECILLO, MD (HONDURAS)

**JUNTA DIRECTIVA DE LA**  
**ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (1996 - 1998)**

WILLIAM ONATRA HERRERA, MD-PRESIDENTE  
FRANCISCO PARDO VARGAS, MD-SECRETARIO  
BETTY LOPEZ MUNARRIS, MD-FISCAL

GUSTAVO GOMEZ TABARES, MD-VICEPRESIDENTE  
ALFREDO RUIZ RIVADENEIRA, MD-TESORERO

**ZONA NORTE 1 - CAPITULO DEL ATLANTICO**

ISRAEL DIAZ R., MD-PRESIDENTE  
MARCO YANCE, MD-SECRETARIO  
FRANCISCO GARCIA M., MD TESORERO

**ZONA OCCIDENTE-CAPITULO ANTIOQUIA**

FABIO SANCHEZ E., MD-PRESIDENTE  
STELLA MORENO V., ND-SECRETARIA  
ALFONSO JUBIZ H., MD-TESORERO

**ZONA NORTE 2 - CAPITULO DE BOLIVAR**

JULIO FACIOLINCE C., MD - PRESIDENTE  
LUIS TORRES O., MD-SECRETARIO  
MANUEL GONZALEZ B., MD-TESORERO

**ZONA SUR 1 - CAPITULO VALLE DEL CAUCA**

GUSTAVO GOMEZ T., MD-PRESIDENTE  
LIBARDO BRAVO S., MD-SECRETARIO  
LUIS FERNANDO MEDINA Q., MD-TESORERO

**ZONA ORIENTE 1 - CAPITULO NORTE DE SANTANDER**

JAIME MACHICADO H., MD-PRESIDENTE  
MARIO GALVIS M.,-SECRETARIO  
SANDRA VIVIANA T., LIC-TESORERA

**CAPITULO DISTRITO CAPITAL**

ROBERTO JARAMILLO U., MD-PRESIDENTE  
ROSSEMARY DIAZ DEL C., ND-SECRETARIA  
ALFREDO RUIZ R., MD-TESORERO

**CAPITULO DE CORDOBA**

BETSY PUELLO B., MD-PRESIDENTA  
INES B. DE BEJARANO, MD-SECRETARIA  
DR. RAFAEL GRANDETH-TESORERO

**CAPITULO DEL TOLIMA**

JAIME RENGIFO A., MD-PRESIDENTE-SECRETARIO TESORERA

**ZONA ORIENTE 2 - CAPITULO DE SANTANDER**

HERMES JAIMES C., MD-PRESIDENTE

# EDITORIAL

## LA FIBRA EN LA DIETA

La fibra dietaria o fibra alimentaria es la parte de todo alimento vegetal como cereales, frutas, verduras y leguminosas que no puede ser digerida por el organismo.

Towell definió la fibra vegetal como la parte del material de una dieta resistente a la digestión por secreciones del tracto digestivo humano, posteriormente, incluyó en su definición los polisacáridos por secreciones del tracto digestivo humano, posteriormente, incluyó en su definición los polisacáridos y la lignina. La ingesta promedio de fibra de un adulto es de unos 15g/día. Aunque no existe una recomendación establecida, se considera un consumo adecuado entre 25-30g/día.<sup>1,3.</sup>

Con base en sus propiedades físicas y su efecto fisiológico en el organismo, la fibra dietaria se clasifica en fibra insoluble y fibra soluble. La fibra soluble consiste principalmente en celulosa, hemicelulosa y lignina, este tipo de fibra que se encuentra en el salvado de trigo, granos integrales y verduras. La fibra soluble comprende gomas y pectinas. Alimentos que contienen fibra soluble son las leguminosas como frijol, la avena (principalmente el salvado), la cebada y algunas frutas. Los métodos analíticos actuales han determinado que la fibra dietaria consta de seis componentes generales:

- \*Celulosa: es una sustancia de sostén de muchos vegetales, las celulosas no son atacadas por los jugos digestivos en el hombre, por lo que contribuyen a aumentar el bolo fecal.
- \*Hemicelulosas: son estructuras no celulósicas compuestas de diversos elementos como la galosa, manosa, xilosa, etc.
- \*Pectinas: no se digieren y forman gelatinas (manzana, zanahoria, etc). En contacto con el oxígeno tienen propiedades astringentes.
- \* Gomas: su estructura no permite la digestión. Pueden formar geles que tienen gran cantidades de agua.
- \* Inulina: es un polvo blanco soluble en el agua y presente en las raíces y tubérculos de algunas plantas como la achicoria.

Aunque los efectos exactos de la fibra de la dieta dependen del tipo y cantidad de fibra ingerida, la mayor parte de sus acciones afectan al intestino grueso. Los efectos mecánicos sobre el bolo fecal y el tránsito intestinal están dados por la fibra insoluble, la cual incrementa el tamaño del bolo fecal, por atrapamiento de agua y bacterias, a lo largo del tracto intestinal. El salvado es capaz de absorber hasta tres veces su peso en agua, este efecto produce un bolo fecal más suave y de mayor volumen. Como consecuencia, este tipo de fibra facilita la evacuación, previene y ayuda a eliminar el estreñimiento. Se ha demostrado que dietas con bajo contenido de fibra causan estasis fecal. Esto lleva a aumentar el tiempo de exposición de varias sustancias como son los ácidos biliares con las bacterias colónicas que a su vez pueden producir carcinógenas.

La fibra posee además ciertos efectos metabólicos. El efecto sobre el metabolismo de los lípidos está dado por las pectinas, la goma guar y la avena integral que ejercen un efecto hipocolesterolémico. El mecanismo de acción se debe a la propiedad que tiene la fibra de ligar los ácidos biliares y disminuir la absorción del colesterol, incrementando la desviación del mismo hacia la síntesis de ácidos biliares I.

Se ha observado la interacción de la fibra de la dieta y algunos procesos fisiopatológicos; por ejemplo, el tratamiento de la diverticulosis y del síndrome de colon irritable que se inicia con una dieta rica en fibra. El volumen adicional incrementa el radio del colon y evita que la musculatura colónica se contraiga crónicamente<sup>5</sup>.

La fibra también tiene efecto sobre algunos procesos neoplásicos. La dieta puede estar asociada con la presencia de sustancias en la luz intestinal que pueden tener la capacidad de producir neoplasias, debido a una ingesta creciente de proteínas animales. Se ha sugerido que estos carcinógenos potenciales son producidos por las bacterias colónicas que fermentan los productos nutritivos que quedan en el colon. Las bacterias colónicas actúan sobre el material nitrogenado de desecho y las sales biliares para producir carcinógenos tales como las nitrosaminas y los fenoles. La fibra de la dieta es degradada en ácidos grasos volátiles,

hidrógeno, dióxido de carbono y metano. Aunque la ingestión de la fibra no parece alterar la flora bacteriana, los derivados desfavorables del metabolismo bacteriano son diluidos por las propiedades de retención de líquidos de la fibra de la dieta intacta restante; esto puede disminuir el período de exposición de la mucosa del colon a los supuestos carcinógenos<sup>6</sup>.

Otro de los efectos benéficos que han sido atribuidos a la fibra es el mejoramiento de la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos, producido por la disminución del tiempo de vaciamiento gástrico que influye en la velocidad de absorción de los nutrientes, entre ellos la glucosa. En los últimos años se ha demostrado que la pectina hace más lenta la liberación gástrica de la comida ingerida, especialmente los azúcares. Así la glicemia post prandial podría aumentar más lentamente, con una respuesta consiguiente más lenta de la insulina. Teóricamente, la pectina puede mejorar el control diabético al reducir la tasa de absorción del azúcar.

Tanto por los efectos mecánicos, como por los efectos metabólicos de la fibra antes mencionados, se recomienda una ingesta diaria de 20-30g/día que incluya TANIO FIBRA soluble como fibra insoluble, como factor protector contra niveles altos de lípidos en la sangre, estreñimiento, diverticulosis, hipertensión y enfermedades riesgo coronario entre otros.

**Clara Ruth Vargas, N.D.**

## REFERENCIAS

1. Savino P. Nutrición y fibra. Lecturas sobre nutrición, Fascículo 9, Asociación Colombiana de Nutrición Clínica 1995.
2. Cercera P. Alimentación y Dietoterapia. Barcelona, España: 1991.
3. Goodhart, Robert S y Shills. Alimentación en salud y la enfermedad.
4. Spiller and Amen. Fiber in Human Nutrition. New York. Plenum press 1976.
5. Fleischner. Gastroenterología. 1971; 316: 60.
6. Mitchell and Fastwood: fiber in human nutrition. New York 1976.

## EL EJERCICIO COMO MEDIDA PROFILACTICA EN LA PREVENCION DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER MENOPAUSICA

---

### Edgar Cortés Reyes

Instructor Asociado, Unidad de la Fisiocinética Humana  
Departamento de Terapias, Facultad de Medicina  
Universidad Nacional de Colombia

### Resumen:

Nunca antes como ahora, se le ha dado importancia a incluir la actividad física regular como una medida profiláctica en la prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusica. Esto se debe a la certeza, aún no confirmada del todo de cómo una serie de actividades físicas aeróbicas (caminar, trote suave, bicicleta, etc.) organizadas, progresivas y supervisadas, puedan ser útiles para reducir los niveles de presión arterial en la mujer climaterica.

Se trata de conseguir condicionamiento físico, entendido aquí no solamente en el ámbito cardiorespiratorio, sino también en lo relativo a preparar y hacer más eficaz a la fibra muscular actuante, para cumplir con sus funciones contráctiles, que explican de alguna manera, el papel vasoconstrictor del ejercicio físico aeróbico en la prevención de enfermedad cardiovascular.

Unicamente el diseño de estudios experimentales controlados, permitirá avanzar en el conocimiento de los efectos positivos que pueda producir el ejercicio físico. Aún más importante es seguir estudiando cuál pueda ser el efecto del ejercicio para mejorar el perfil lipídico de la mujer climaterica.

### Summary:

Today, more than ever before, has it been important to include regular physical activity as a prophylactic means to primary and secondary prevention of cardiovascular disease in menopausal women. First and foremost, this is due to the certainty, nor yet fully confirmed, of how a sequence of organized, progressive, and monitored aerobic physical activities (walking, soft jogging, cycling, etc) can be useful in reducing the levels of arterial pressure in climateric women.

It is a question of attaining physical conditioning, here implying not only the cardiorespiratory field, but what concerns with preparing and making the acting muscle fiber more efficient when carrying out its contractile functions, which in some way, explain the vasoconstrictor role of aerobic physical exercise in preventing cardiovascular disease.

Only the design of controlled experimental studies, will allow to improve our knowledge on the positive effects that physical exercise can yield. It is even important to keep studying with the effects of exercise could be in improving the lipidic profile in climateric women.

---

### Introducción:

Quizá durante la etapa postmenopáusica, para la mujer existen dos grandes problemas desde el punto de vista de la morbilidad a saber: los relacionados con afección del sistema cardiovascular y las alteraciones óseas, secundarias a osteoporosis. Se revisa aquí el factor de riesgo cardiovascular.

La incidencia de enfermedad cardiovascular se incrementa rápidamente después de la menopausia. Se cree que la explicación esté relacionada con cambios en las lipoproteínas: aumento en las LDL y colesterol plasmático total y reducción en las HDL<sup>1,2</sup>. El déficit estrogénico ocasiona cambios en la correlación endocrina de metabolismo lipoprotéico, en lo que se constituye un factor de riesgo significativo en la génesis de enfermedad ateromatosa e hipertensión arterial (HTA).

No obstante, las altas concentraciones de colesterol total y LDL pueden ser modificables dependiendo de la edad, la ingestión de grasas saturadas, el grado y tipo de actividad

física y el nivel de grasa corporal<sup>3,4</sup>. Además, se ha demostrado que las concentraciones de HDL son altas en sujetos con actividad física intensa.

Antes de alcanzar la menopausia, la mujer tiene cierta "protección" en su sistema circulatorio dada por la presencia de estrógenos endógenos, lo que la hace relativamente inmune a sufrir de enfermedad cardiovascular y en consecuencia, la disminución o desaparición de estrógenos, la hace más sensible: Antes de los 50 años, la relación para infarto agudo del miocardio es de 6 hombres por una mujer; entre los 55 y 64 años es de 3.71:1 y a partir de los 65 años se reduce a 2.5:1. Llegando la menopausia, la protección dada por los estrógenos, vía HDL, disminuye y este hecho constituye un factor de riesgo para cardiopatía isquémica y HTA, por alteración entre otros, del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>5</sup>.

Para intentar dar solución a esta seria problemática, se ha planteado, de tiempo atrás, propuestas desde el punto de vista farmacológico con el uso de la terapia de reemplazo

hormonal y se menciona tímidamente la importancia de la nutrición y del ejercicio físico.

El efecto de la terapia estrogénica en lípidos y lipoproteínas ha sido extensamente revisado<sup>6,7</sup>: los estrógenos orales han demostrado reducir LDL y colesterol total e incrementar HDL, cambios que han sido usados para explicar, en parte, la reducción observada en la morbilidad por enfermedad cardiovascular<sup>8</sup>.

En Colombia, según la Estadística de Salud de las Américas, 1992, por cada mil habitantes mayores de 45 años, se pasó de una tasa de mortalidad por causa cardíaca de 3867,8 entre 1970 y 1974, a 3248,4 entre los años 85 y 89.

La combinación estrógenos-ejercicio no sobrepasa el efecto del estrógeno sólo, o del ejercicio sólo, sobre el condicionamiento cardiorespiratorio o en los índices de lípidos y lipoproteínas, aunque sí se ha demostrado buena sinergia entre el ejercicio y estrógenos, respecto del contenido mineral óseo.

No es objeto de la presente revisión mencionar el papel de una dieta adecuada, aunque de suyo se sabe cuán importante es.

Respecto del ejercicio físico no hay la suficiente claridad acerca de cuál es el óptimo y menos aún de los posibles efectos benéficos que pueda producir. Antes por el contrario, aparecen opciones no del todo justificadas desde el punto de vista teórico, pero sí de amplia aceptación en el mercado (gimnasia pasiva, por ejemplo). Esto hace imperativo revisar conceptualmente la función del ejercicio en la prevención de enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusia.

### **Función cardiovascular y ejercicio físico:**

La actividad muscular puede proteger directamente el sistema cardiovascular a través de mecanismos neurales y homeostáticos o por incremento en la vascularidad del miocardio. Además el ejercicio puede tener efectos benéficos sobre los factores de riesgo para enfermedad coronaria como sobre los lípidos y la presión arterial. De tiempo atrás, se han reportado asociaciones entre los niveles de los lípidos y la actividad física: incremento en las HDL y modesta reducción en los niveles de colesterol total y las LDL<sup>8,9</sup>. No es claro si los cambios en las concentraciones de los lípidos son atribuibles directa y exclusivamente al ejercicio físico.

Es conocido que sujetos activos tienen menores concentraciones de colesterol y triglicéridos que aquellos quienes tienen una vida u ocupación sedentaria, por estas diferencias no son evidentes cuando son controlados otros factores conocidos que afectan los lípidos. De estos resultan conflictos en los estudios experimentales y clínicos, pues no se sabe con certeza si los cambios en la dieta y el control del peso, pueden explicar las variaciones en las concentraciones lipídicas.

Sin embargo, hay una serie de datos que sugieren que el ejercicio puede favorecer cambios en el perfil lipoprotéico. Algunos estudios han demostrado asociación entre ejercicio e incremento de HDL y modesta reducción en los niveles de LDL y colesterol total<sup>10</sup>.

El ejercicio de alta intensidad no es útil para la mayoría de las mujeres de edad. La mayoría de investigadores refieren que éste puede provocar más disconfort y alteraciones mus-

culosqueléticas; es obvio que ejercicio intenso no significa necesariamente salud.

La actividad física regular aumenta la capacidad para el ejercicio y juega papel importante en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Cuando éstas se instauren, se afecta la capacidad máxima para el ejercicio y sus síntomas son evidentes en actividad mucho antes de que aparezcan en reposo.

McNaughton, 1987<sup>11</sup>, ha demostrado la progresiva disminución, estadísticamente significativa, en las concentraciones de los triglicéridos, luego de 2 meses de ejercicio; al final del experimento (4 meses), el nivel de colesterol fue significativamente más bajo que en el grupo control. No se sabe si los cambios en tales concentraciones sean debidos únicamente al ejercicio, o también a cambios en el estilo de vida de los individuos.

La respuesta circulatoria al ejercicio dinámico está mediada por factores nerviosos -Vía simpática-, hormonales y químicos y podría determinarse mediante tres evidencias<sup>12</sup> Astrand, 1992:

1. Mayor requerimiento de O<sub>2</sub> para los músculos que se contraen.

2. Disminución de la resistencia neta ejercida por los vasos sanguíneos de la musculatura funcionante, dado que el consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) es directamente proporcional, tanto al gasto cardíaco como a la frecuencia cardíaca. Con el ejercicio se han observado incrementos de 75 veces el VO<sub>2</sub> al pasar de 0,16 a 12 mm O<sub>2</sub>/100 gm de músculo/minuto.

3. Una vez incrementado el flujo sanguíneo, el metabolismo muscular de ATP se atribuye a la captación de O<sub>2</sub>. Tal incremento del flujo sanguíneo depende del tipo, intensidad y duración del ejercicio, así como de la cantidad de musculatura relativa que interviene.

Esto lleva a concluir que es el ejercicio aeróbico, entendido como aquella actividad repetitiva, realizada contra una carga constante y en la cual intervienen la contracción rítmica de los grupos musculares, flexores y extensores, abastecida por la fosforilación oxidativa, el ideal para alcanzar efectos hipotensores.

Como se mencionaba previamente, además del tipo de ejercicio, se deben considerar la intensidad se aconseja que ésta sea progresiva e iniciar siempre con una frecuencia cardíaca máxima (FMC) del 50 al 60%, valor que es calculado así:  $FMC = (220 - \text{Edad}) \times 50\%$ .

Se pretende que el ejercicio vaya provocando en el individuo un acondicionamiento físico, que le permita adecuarse a las demandas exigidas. Es de esperar tal condicionamiento en el individuo, según describe McArdle<sup>13</sup>, ya que como respuesta al ejercicio dinámico habitual pueden observarse los siguientes cambios pronósticos a nivel de la fibra muscular utilizada:

1. Incremento en el número y tamaño de las mitocondrias.

2. Mayor capacidad para generar ATP aeróbicamente mediante la fosforilación oxidativa.

3. Aumento en la capacidad del músculo para movilizar y oxidar grasas y carbohidratos.

4. Adaptaciones metabólicas en los diferentes tipos de fibras musculares.

5. Incremento de la irrigación sanguínea muscular hasta de 15 veces en relación con el reposo.



Es así como se explica que el ejercicio aeróbico pueda tener efectos hipotensores por decremento en la resistencia periférica total. El lograr este efecto hipotensor es posible en tan solo dos a tres meses de actividad física regular, realizada tres veces por semana, de 45 a 60 minutos por sesión de trabajo. Sin embargo, si la actividad física es descontinuada, es posible que se vuelva a los valores de presión arterial pre-ejercicio.

También ha de tenerse en cuenta que la progresión del ejercicio debe hacerse no sólo durante el período de trabajo, iniciando primero, con una serie de actividades de calistenia, que preparen los diferentes grupos musculares no sólo para que cumplan con el propósito preestablecido, sino también para prevenir el daño o lesión por sobreuso o uso inadecuado no sólo del componente muscular, sino de todo el sistema musculoesquelético involucrado. No debe olvidarse en ningún momento el papel que tiene la adecuada respiración para impedir, sobretodo al comienzo, dolor y fatiga. La segunda parte de cada sesión de trabajo llamada parte principal, está constituida por el ejercicio aerobio, de las características previamente descritas. Finalmente, se incluyen estiramientos y actividades de relajación que lleven al individuo a terminar su sesión de trabajo con la misma frecuencia cardíaca inicial.

Este programa debe ser vigilado por el personal experimentado y con conocimiento exacto de la práctica. Debe ser precedido por lo menos de un examen médico completo, de una prueba de esfuerzos que ubique el nivel de tolerancia pre-ejercicio de cada participante, de un perfil lipídico y de valoraciones fisioterapéuticas de fuerza muscular y elasticidad. Este examen no solamente permitirá conocer el estado inicial de los participantes en el programa de ejercicio físico, sino que además brindará la oportunidad de hacer un seguimiento a fin de establecer estrategias que permitan conseguir logros cada vez más importantes.

### Conclusión:

El ejercicio aeróbico moderado y como ejemplo el de la caminata, el trote suave, la bicicleta (estática o no) y la danza, se constituyen en una opción útil en la prevención de afección cardiovascular en la mujer durante su etapa postmenopáusica. Si a esta medida profiláctica, se suman acciones de tipo nutricional y medicamentosa, cuando éstas sean necesarias, se estará dando mejor calidad de vida a este grupo poblacional cada vez más importante y representativo en el concierto de la estructura poblacional de las naciones en los linderos del siglo XXI.

## BIBLIOGRAFIA

1. Campos, H. McNamara JR; Wilson PW; Ordovas JM. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 30-35.
2. Matthews KA; Meilahn E; Kuller LH; Kelsey SF. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-646.
3. Goldberg S; Elliot P. Effects of physical activity on lipids and lipoproteins levels. *Med Clin of north* 1985; 69(1): 123-135.
4. Notelovitz M; Fields C; Caramelli K. Cardiorespiratory fitness evaluation in climateric women. Comparision of two methods. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1009-1013.
5. Botella-Llusia. La edad crítica. *Climaterio y menopausia*. Edit Salvat. Barcelona, España 1990.
6. Bush TL; Barret-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 80-104.
7. Lobo RA: Effects of hormonal replacemnet on lipids and liporpoteins postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 925-930.
8. Stampfer MJ; Colditz GA; Willett WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl Med* 1991; 325: 756-762.
9. Huttunen JK; Lansimies E; Voutilainen E: Effect of moderate physical exercise on serum lipoprotein: A controlled clinical trials with special reference to serum high-density lipoproteins. *Circulation* 1979; 60: 1220-1229.
10. Haskell WL; Taylor HL; Wood PD. Strenous physical activity, treadmill exercise test performance and plasma high-density liporpotein cholesterol. The lipid Research Clinic Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62(suppl IV): 53-61.
11. McNaughton L; Davies P. The effect of a 16-week aerobic conditioning program on serum lipids, liporpoteins and coronary risk factors. *J Sport Med* 1987; 27: 296-302.
12. Astrand PO. *Fisiología del trabajo físico*. Edit. Panamericana 3a. ed. Buenos Aires. 1992; 369-374.
13. McArdle D. *Fisiología del ejercicio*. Energía, nutrición y rendimeinto humano. Edit. Alianza. Madrid, 1990; 450-565.

## TRATAMIENTO CON BIOSFONATO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON OSTEOPOROSIS: UNA REVISION DE LA LITERATURA 1980 A 1996

Germán Salazar Santos\* ; Jorge Niño González\*\* ; Víctor Hugo Salamanca Ramírez\*\*\* ; Roberto Feldman Guiloff\*\*\*\*

### Resumen:

**Objetivo:** Revisar y analizar la efectividad obtenida con los biofosfanatos en osteoporosis en mujeres post-menopáusicas.

**Identificación de datos:** Se identificaron en la literatura mundial reportes relacionados con el tópico, por medio de búsqueda computarizada de la bibliografía, desde 1980 a 1996.

**Conclusión:** El tratamiento con biofosfonatos incrementa progresivamente la masa ósea en la columna, cuello femoral y en general en todo el sistema óseo, reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales, la progresión de deformidades vertebrales y la pérdida de estatura en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis.

### Palabras claves:

Biofosfonatos, osteoporosis, menopausia.

### Summary:

**Objective:** To review and analyze the specificity of Bisphosphonates treatment in postmenopausal osteoporotic women.

**Data identification:** Reports in topic were identified through a computerized bibliography search from 1980 to 1996.

**Conclusions:** Daily treatment with Bisphosphonates progressively increases the bone mass in the spine, hip and total body and reduces the incidence of vertebral fractures, the progression of vertebral deformities, and height loss in postmenopausal osteoporotic women.

### Key Words

Bisphosphonates, osteoporosis, menopause.

Con el aumento de la población que llega a edad avanzada por mejoría de la calidad de vida, la osteoporosis comienza a convertirse en un problema de salud pública que afecta alrededor de un tercio de las mujeres postmenopáusicas. Este suceso indica que es necesario conocer, identificar y tratar esta enfermedad para prevenir sus complicaciones, considerando como la principal y más grave la fractura ósea, causa de morbilidad y mortalidad, que compromete la calidad de vida de las mujeres.

Se define osteoporosis como la disminución de la densidad mineral ósea en por lo menos una desviación estándar, por debajo del valor máximo normal<sup>2</sup>.

El estudio se enfoca a identificar aquellas pacientes con riesgo de presentar osteoporosis, menopausia precoz o temprana, antecedente familiar de osteoporosis, nuliparidad, bajo peso corporal, alcoholismo, tabaquismo, sedentario, uso de esteroides, hipertiroidismo e hipogonadismo. El enfoque se complementa con la medición de la densidad mineral ósea, con técnicas tales como la Absorciometría de fotón único o de doble fotón, Absorciometría de Rayos X, la Tomografía cuantitativa computarizada y la Ultrasonografía a nivel experimental<sup>3,4</sup>.

Se han utilizado diferentes terapias en el tratamiento de la osteoporosis, cada una con sus precisas indicaciones. Cabe destacar la suplencia hormonal estrogénica que reduce la pérdida de masa ósea a nivel de todo el esqueleto. La calcitonina que inhibe la actividad osteoclástica a nivel trabecular. El flurouro aumenta la masa trabecular ósea, aunque su indicación se encuentra en discusión. La vitamina D ha presentado resultados

exitosos en pacientes que tienen concomitante osteomalacia y osteoporosis. Los bifosfonatos, utilizados desde los años sesenta en el tratamiento de la miositis osificante, enfermedad de Paget del hueso y la hipercalemia maligna, desde los ochenta adquirieron especial importancia en el manejo de la osteoporosis, convirtiéndose en la gran alternativa; su estudio es objeto de esta revisión<sup>4</sup>.

### Reseña histórica:

Para el tratamiento ideal de la osteoporosis sintomática se deberá inducir un balance positivo por ciclo de remodelación, es decir que la formación ósea exceda a la resorción del hueso.

Meunier y Frost (1980-1984) propusieron que un balance óseo positivo por ciclo de remodelación se podría lograr con una estrategia de tratamiento a la cual llamaron A.D.F.R., que consistía en<sup>3</sup>:

#### A. Activar:

Activar la mayor cantidad de unidades de resorción posibles, para sincronizar el proceso de remodelación.

#### D. Depresión:

Depresión de la resorción por los osteoclastos.

F. Free (Libre):

Período libre de medicación en donde los osteoblastos pueden formar nuevo hueso en la laguna superficial, que lleva a un balance positivo en el ciclo de remodelación.

R. Repetir:

Al final del período de formación ósea el tratamiento instaurado se repite.

Rasmussen y cols en 1980. Fueron los primeros en investigar un método (ADFR) en mujeres menopáusicas con osteoporosis, que incluía fosfato diario vía oral para estimular la paratohormona, aumentada la reconstrucción ósea y posteriormente calcitonina parenteral para disminuir la resorción6.

Investigaciones posteriores de Anderson y cols (1984)7, Harris y cols (1989), Hoosman (1989), Watts y cols (1990)5, evaluaron el efecto de los bifosfonatos en lugar del fosfato; especialmente estudiaron el etidronato (bifosfonato de primera generación), disponible en la época.

Los bifosfonatos de otras generaciones son de más reciente aparición; uno de ellos, el alendronato, es uno de los compuestos más potentes de segunda generación y el más ampliamente evaluado.

### Fisiología de la remodelación ósea:

En la especie humana existen dos clases de hueso, el cortical que es la capa externa compacta y el trabecular, que es la capa interna esponjosa.

El proceso de remodelación ósea que es dinámico, ocurre como una consecuencia de eventos a nivel celular; a lo largo de la superficie ósea de remodelación. Una vez se activan los osteoclastos diferencian y forman nuevo hueso en la cavidad formada por los osteoclastos, reparando la forma resorbida.

En condiciones normales los ciclos de remodelación son asincrónicos; mientras en una superficie de forma hueso, en otra se resorbe en el mismo período de tiempo.

En los adultos jóvenes la cantidad de hueso resorbido se equipará con la cantidad de hueso formado; con la edad, esta relación se pierde, produciendo una mayor pérdida ósea, que conduce a la osteopenia.

La menopausia es un estado que agrava esta situación. Una vez perdido este balance los osteoclastos inician la resorción ósea profunda, penetrando a la zona trabecular del hueso, con la consecuente pérdida de los elementos estructurales del mismo. La razón de este evento se desconoce.

### Bifosfonatos:

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfonatos inorgánicos con estructura P-O-P, un regulador endógeno del recambio óseo que inhibe la resorción ósea y la mineralización in vitro; fueron sintetizados por Hoffman y Von Baeyer con estructura química C-P-C. Todos los bifosfonatos tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita, pero a diferencia de los pirofosfonatos son resistentes al metabolismo de las fosfatasa endógenas. La potencia para inhibir la resorción ósea depende de la estructura química de sus cadenas laterales (R1, R2) dependientes del puente de carbono5.

Los radicales R1 y R2 son los que dan propiedades específicas a cada bifosfonato y los dividen en generaciones:

=Primera generación

Etidronato-Clodronato - (Cadenas laterales ALKIL)

=Segunda generación

Paridronato - Alendronato

(Tienen grupos aminos terminales)

=Tercera generación

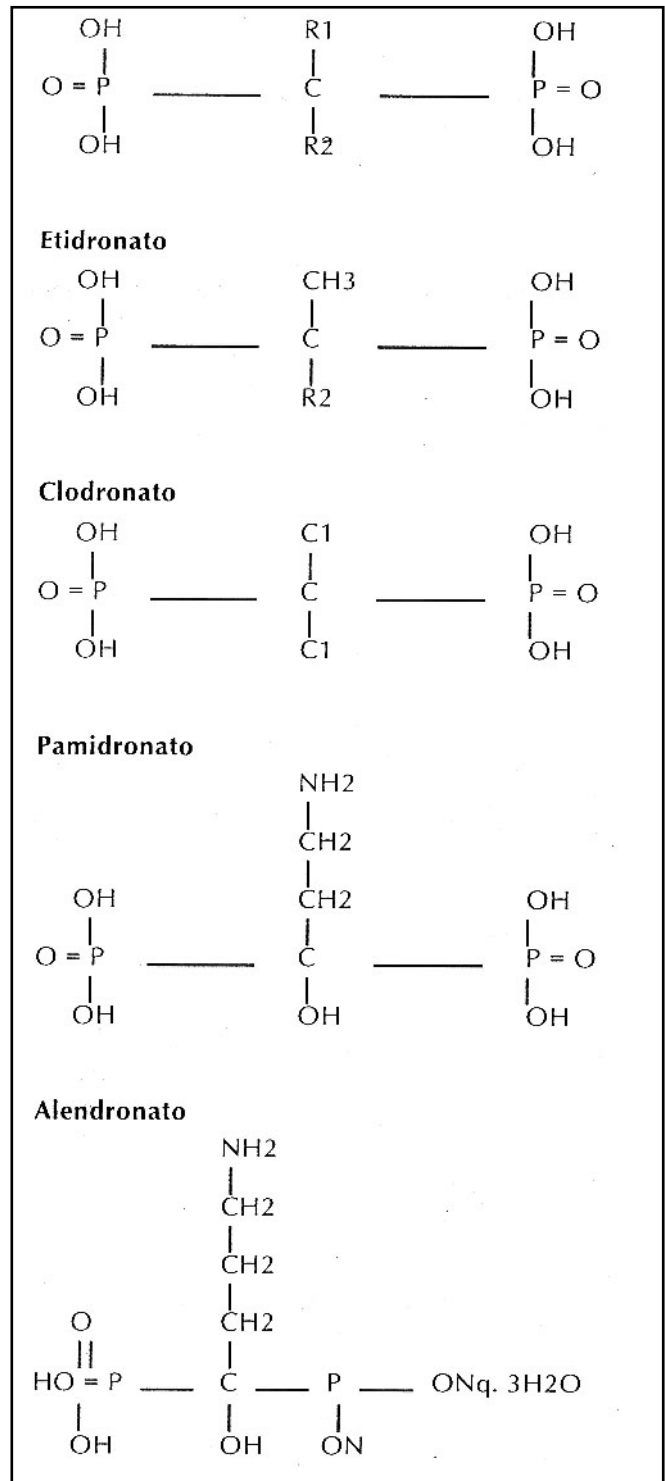
Risedronato (Cadena lateral cíclica)

Las propiedades antiresortivas se incrementan apropiadamente 10 veces con cada generación.

### Estructura general de los bifosfonatos:

P\_O\_P

### Estructura general de los bifosfanatos



### **Mecanismos de acción:**

Su mecanismo no está totalmente esclarecido, existiendo tres teorías a este respecto:<sup>6</sup>

1. Pueden interferir con la función de los osteoclastos maduros, los cuales infirieron los biofosfanatos de la matriz calcificada.

2. Pueden mantener un gradiente de concentración en la superficie ósea, de una magnitud suficiente para afectar el proceso celular envuelto en la iniciación de la activación de los osteoclastos.

3. Pueden alterar propiedades de la matriz ósea, siendo responsables por la activación final de los osteoclastos.

Los bifosfonatos inhiben directamente la acción de los Osteoclastos maduros. Luego de la unión al hueso los bifosfonatos son liberados localmente en el medio ácido creado por los osteoclastos en el proceso de la remodelación ósea. Posteriormente interfieren en la remodelación con las funciones resorptivas de los osteoclastos, por acción local o por ingestión de la célula, o ambos mecanismos, pero sin destrucción del osteoclasto.

Chappard y cols encontraron que los osteoclastos del hueso trabecular son más sensibles a la acción de los Bifosfonatos que los osteoclastos del hueso cortical.

### **Farmacodinamia:**

Los biofosfonatos absorbidos luego de su administración oral; solo el 5% de una dosis oral se absorbe y esta absorción se disminuye o no se realiza con la ingesta de calcio; incluso como como en el caso de alendronato, su absorción se ve disminuida por la ingesta de cualquier tipo de alimento<sup>5,6</sup>.

En cuanto a su distribución se ha observado que entre el 20% y el 50% de la droga absorbida se une al hueso entre las 12 y 24 horas siguientes. Después de esta unión la remodelación incorpora al bifosfonato a la superficie ósea donde se retiene por meses o años permaneciendo allí inactivo.

La droga no se metaboliza en el organismo, se excreta por vía urinaria tal como se absorbe; de una dosis intravenosa de bifosfonato el 50% se elimina en la orina; del 50% de la dosis muy poco se elimina por las heces fecales. Dado que la excreción del bifosfonato es renal, debe formularse con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (Depuración de creatinina menor de 35 ml/min).

### **Efectos adversos y toxicidad:**

Alteración de la mineralización ósea, se presenta con los bifosfonatos de primera generación en dosis altas y continuas (tratamientos interrumpidos de 3-6 meses) que se manifiestan como dolor óseo y fracturas<sup>6</sup>.

El alendronato a las dosis usuales no interfieren con la mineralización ósea inclusive con tratamiento continuo, a diferencia de los Bifosfonatos de primera generación<sup>7</sup>.

- Se presentan: náuseas y diarrea en el 20%-30% de las pacientes tratadas con Bifosfonatos de primera generación.
- Náuseas-Dispepsia, úlceras del esófago, estómago y duodeno con los Bifosfonatos de segunda generación.
- Leucemia asociada con el uso de Clodronato y pamidronato sin ser un efecto comprobado.
- Disminución de la agudeza auditiva o pérdida total de

la audición con la ingesta de Pamidronato en pacientes con Otoesclerosis de base.

### **Bifosfonatos en el tratamiento de osteoporosis**

#### **Etidronato:**

Un régimen típico de tratamiento oral es dar de 5-10 Mgs/Kg/día por 14 días y repetir este esquema cada 3 meses, acompañado de calcio 500 mgs/día los 76 días restantes del trimestre, con lo que se reduce la resorción ósea sin alterar la formación ósea.

#### **Clodronatos:**

Han sido utilizados más pacientes con pérdida de la masa ósea que en osteoporosis. Los diferentes estudios muestran que cuando se utiliza cíclico a bajas dosis en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, ellas muestran un notorio aumento de la densidad mineral ósea espinal entre los 6 y 12 meses de tratamiento<sup>10,11</sup>.

#### **Pamidronato:**

El Bifosfonato que se encuentra en experimentación en el tratamiento de la osteoporosis, se ha trabajado en combinación con la hormona de crecimiento. Se ha establecido que la terapia conjunta induce la acumulación ósea y disminuye el valor de los marcadores bioquímicos del hueso<sup>13</sup>. Cuando es utilizado a dosis de 150mgs/día se aumenta la densidad mineral ósea de la columna lumbar; de manera cíclica, a dosis de 250-300 mgs/día, por dos meses, se encuentra un aumento en los siguientes años de tratamiento; esto sugiere que no hay una mayor ganancia en tratamiento a largo plazo.

#### **Alendronato:**

Es un medicamento muy prometedor en el tratamiento de la osteoporosis, a dosis de 5mgs/día I.V. por dos días a la semana, cada 3 meses durante el año encontrando un incremento de la densidad mineral ósea del 9%<sup>24</sup>. A dosis de 5-20-40 mgs/día, (25) por 6 semanas, se encuentra un incremento significativo de densidad mineral ósea de la columna torácica y lumbar<sup>14,15</sup>.

#### **Tiludronato:**

Es un bifosfonato de reciente ingreso a la terapia de la osteoporosis, está también en etapa experimental en un estudio encaminado a la prevención de las fracturas vertebrales. Los resultados se completarán en 1997 y entonces se presentarán la evaluación del mismo<sup>16,17</sup>.

#### **Discusión:**

Desde los primeros estudios realizados con biofosfonatos por diferentes investigadores como Anderson y Cols, 1984; Hays y Cols 1989, Hodsman 1989 y Watts y Cols en 1990, como tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas se incluyó que la ganancia ósea era notoria y que existía una marcada disminución en la tasa de fracturas patológicas.

Estas primeras investigaciones se realizaron principalmente con Etidronato, bifosfonato disponible en la época, que debería ser administrado en forma cíclica e intermitente debido a su efecto nocivo sobre la mineralización ósea si se administraba en forma continua, como demostró el estudio de Heany y Saville<sup>5</sup>.

Por la misma época Chappard y cols encontraron que los osteoclastos del hueso trabecular eran más sensibles a la acción del Etidronato que los osteoclastos del hueso cortical.

El Etidronato (etano-disódico-1-hidroxi-1,1-bifosfonato), fue el primer bifosfonato de uso clínico y el único hasta 1993 en los Estados Unidos<sup>7</sup>. Un régimen típico del tratamiento con la medicación consiste en 5 a 10mg/d por catorce días repitiendo el esquema cada 3 meses, acompañado de calcio 500mg/d durante los 76 días restantes del trimestre.

A partir de 1990 se inician estudios multicéntricos con Alendronato, un aminofosfonato (a amino-1-hidroxi-butylene-1,1-bifosfonato monosódico)<sup>15</sup>.

En uno de estos estudios publicados en "The New England Journal of Medicine" en noviembre de 1995 que incluyen 994 pacientes, el Alendronato se administró continuamente por tres años a diferentes dosis, (5-10-20 mg/d), con las siguientes conclusiones:

- Las mujeres tratadas con alendronato presentaron un incremento progresivo en la densidad mineral ósea en comparación con el grupo que recibió placebo. Al finalizar los tres años la diferencia en la densidad mineral ósea entre mujeres que recibieron placebo fue de 8,8% en la columna, 5,9% en el cuello femoral, 7,8% en el trocánter y 2,5% en la totalidad del sistema óseo:  $P < 0.001$  para todas las comparaciones<sup>15</sup>.

- La dosis más efectiva fue la de 10mg/d.

- La densidad mineral ósea en cada lugar se incrementó con mayor rapidez durante los primeros seis meses de tratamiento.

- El tratamiento con alendronato se asoció con una disminución del 48% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales entre las mujeres tratadas comparado con las del grupo control fue de 0,52. También en el grupo de pacientes tratadas con alendronato se evidenció una disminución con la progresión de deformidades vertebrales comparado con el grupo que recibió placebo (33% vs 41%  $p=0.028$ )<sup>15</sup>.

Adami y cols (1995)<sup>15</sup> compararon el Alendronato con la calcitonina y su acción sobre los marcadores bioquímicos que se utilizan en la osteoporosis. Encontraron una disminución significativa de la fosfatasa alcalina y de las pridolinas urinarias con la administración del alendronato, mientras que con la administración del alendronato, mientras que con la calcitonina y el placebo, los marcadores bioquímicos permanecieron sin alteraciones. Además encontraron que con el alendronato los efectos adversos descritos, no se presentaron en ninguna paciente.

### Conclusión:

El tratamiento con bifosfonatos incrementa progresivamente la masa ósea en la columna, cuello reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales y la pérdida de estatura en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis.

## BIBLIOGRAFIA

1. Latorre Guillermo. Osteoporosis y postmenopausia: etiología y tratamiento. Rev. Col de Menop 1996; 1: 31-31.
2. Ardila Enrique. Qué hacer con los informes de la osteodensitometría ósea: opinión de un clínico. Primer Simposio internacional y quinto colombiano de Menopausia. Resúmenes 1995: 91-93.
3. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-660.
4. Fogelman I; Ryan P. Measurement of bone mass. Bone 1992; 13: S23-S28.
5. Watts, N et al. Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The Engl J Med. 1990; 323: 717-729.
6. Papapoulos, S.E. et al. The use of Biphosphonates in the Treatment of osteoporosis. Bone, 1992; 13: S 41- s 49.
7. Harris S et al. The Effect of short Term Treatment with Alendronate on Vertebral Density and Biochemical Markers of Bone Remodeling in Early postmenopausal Women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolismo. 1993; (76): 6.
8. Surrey, E et al. Effects of Sodium Etidronate combination With Low-Dose norethindrone in patients Administered a Long-Acting GnRh Agonist. A Preliminary Report. Obstetrics and Gynecology 1993; 81: 4.
9. Colman F; Nieves J; Walliser J; Lindsay R. Postmenopausal osteoporosis. Patient choice and outcome. Maturitas 1995; 22: 137-143.
10. Powles T. Clodronate: The potential for the future. Bone, 1991; 543-544.
11. Giannini S; D'angelo A; Molvas R, et al. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. Bone 1993; 14: 137-141.
12. Erdsieck RJ; Pols HA; Valk NR et al. Treatment of menopausal osteoporosis with a combination of growth hormone and pamidronate: a placebo controlled trial. Endocrinol oxf. 1995; 43: 137-141.
13. Ladman JO; Handy NA; Pawels EK; Papapoulos SE. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 3465-3468.
14. Hirsch LJ; Pryor-Tillotson S. An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Ann Ital Med Int. 1995; 10: 225-285.
15. Liberman S. Effect of oral alendronate in bone mineral density and the incident of fractures in postmenopausal osteoporosis in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333: 515-518.
16. Chesnut CH. Tiludronate development as an osteoporosis therapy. Bone. 1995; 17: 5175-5195.
17. Neer RM. Skeletal safety of tiludronate. Bone 1995; 17: 5015-5035.
18. Adami S, et al. Effect of oral alendronate and intranasal Salmon Calcitonin on Bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with Osteoporosis. Bone 1995; 17: 383-390.

# ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES OPERADAS DE CANCER DE SENO

William Onatra H.

Profesor Asociado. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional de Colombia. Clínica Climaterio. Instituto Materno Infantil. Sabtafé de Bogotá. Colombia. 1995.

## Resumen:

Se presenta una revisión actualizada de la terapéutica en el manejo del cáncer de mama metastásico y se propone diferentes esquemas de manejo cuando se conocen los receptores. Pacientes premenopáusicas con receptores positivos: Tamoxifen u Ooforectomía. Si son negativos, combinación con quimioterapia. Durante la postmenopausia con receptores positivos, Tamoxifen o Megestrol, dejando en segunda línea el Dietil-etil-bestrol, la Aminoglutetimida y la Fluoximesterona. La respuesta oscila entre un 40 y 60%. Su pronóstico depende del compromiso metastásico.

**Palabras claves:** Cáncer mamario, alternativas terapéuticas.

## Summary:

A modernize review of the therapeutic in the management of the methastasic breast cancer is presented and are proposed different schemes for its handling when the receptors are known. Premenopausal patients with receptors positive: Tamoxifen and Ooferectomy if they are negative a combination with chemotherapy. During the postmenopausal with positive receptors Tamoxifen of Megestrol. Leaving in second line the Dietil-Etil-Bestrol the Aminoglutetimida and the Fluoximesterona. The response is between 40% and 60%. Its pronostic depends on the metastasic compromise.

**Key words:** Breast Cancer, Therapeutical Alternatives.

## 1. Introducción:

Uno de los problemas que afronta el equipo que trabaja en los programas de climaterio es el control de la paciente mastectomizada, con antecedente de cáncer de seno. Por un lado debe prevenir el deterioro metabólico general, osteoarticular, cardiovascular, genitourinario y por el otro iniciar un programa terapéutico orientado a mejorar la sintomatología y evitar, hasta donde sea posible, la recidiva en la mama restante.

Datos de la Organización Mundial de la Salud muestran que la incidencia anual de cáncer de mama por 100.000 habitantes, aumenta progresivamente a partir de los 40 años, siendo la mas alta en las mujeres blancas de Estados Unidos (10.26), seguido de Canadá (8.05) y Dinamarca (7.58). A nivel intermedio y bajo Colombia (3.89), Cuba (3.79), Hong Kong (3.55) y los más bajos: Japón (2.36), India (1.99) y Mali (1.18).

la mortalidad por cáncer en mujeres por encima de 60 años, en tasas x 100.000 habitantes, entre 1960 y 1990, según datos del instituto Nacional de Cancerología, muestra que el cáncer de estómago sigue ocupando el primer lugar (16.5-18.2), seguido del cáncer de cérvix (6.3-10.9) y de mama en tercer lugar (4.56-8.16), con un incremento progresivo de estos dos últimos a medida que aumenta la edad. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Mortalidad por cáncer en mujeres. Colombia 1960-1990

Años	Estómago	Cérvix	Mama
60-64	16.55	6.3	4.56
65-69	18.87	8.1	5.26
70-74	18.25	9.0	6.12
75-79	17.48	9.1	5.70
80-84	16.30	10.5	7.13
85-89	17.63	10.9	8.16

Fuente: Instituto Nacional de Cancerología Colombia 1990.  
Tasas por 100.000 habitantes.

A la luz de los conocimientos actuales se ha cuestionado la terapia hormonal de sustitución en pacientes mastectomizadas, aún con receptores positivos<sup>2</sup>. Sin embargo, dados los beneficios a nivel sintomático, metabólico, cardiovascular,

óseo y la mejor calidad de vida que ofrece la terapia hormonal de sustitución (THS) se están realizando estudios de casos y controles para conocer sus efectos a largo plazo.

## 2. Aspectos históricos:

El inicio de la terapéutica en pacientes con cáncer de mama se remonta a las primeras observaciones realizadas por Sir Astley Cooper en 1836 donde encuentra que las pacientes con cáncer avanzado presentaban alguna mejoría durante el ciclo menstrual.

Schinzinger en 1889 postuló que la Ooforectomía sería benéfica pero nunca la realizó y fue Beatson en 1895 quien informó sobre el seguimiento de una mujer de 33 años con ooforectomía bilateral y hormona tiroidea, con una regresión de la metástasis a los 8 meses y supervivencia de 2 años. La radioterapia aparece como alternativa en 1902. Estos dos tratamientos permanecen vigentes durante 5 décadas hasta el advenimiento de la síntesis de los esteroides sexuales y el descubrimiento de su utilidad terapéutica en 1948. Con este conocimiento se propuso la Hipofisectomía y Adrenalectomía en la década de los 50. La Asociación Americana para la Investigación de cáncer (AACR) unifica los criterios en terapia Hormonal, Quimioterapia y Radioterapia. En la década del 70 se conocen el papel de los receptores sobre la mama, abriendo el camino a la terapéutica actual. Actualmente la biología molecular se está imponiendo en el campo del conocimiento del cáncer de mama<sup>3</sup>. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Evolución histórica en la terapéutica del cáncer de mama.

Años	Autor	Evento
1895	Beatson	Ooforectomía B + Tiroides
1905	Halberstadter	Radioterapia
1948	Taylor-Morris	Hormonas y Ca. Mama
1952	Huggins-Bergestal	Adrenalectomía
1953	Luft-Olivecrona	Hiposectomía
1960	Cooper-AACR	Hormonas/Quimioterapia
1971	Jensen-McGuire Wittlif	Receptores/Ca.mama

## 3. Alternativas terapéuticas:

En el manejo de la paciente mastectomizada por cáncer de mama se han planteado dos alternativas terapéuticas:

### 3.1 Tratamiento Quirúrgico:

Mastectomía contralateral, Ooforectomía más quimioterapia y/o radioterapia, Hipofisectomía, adrenalectomía.

## 3.2 Tratamiento no quirúrgico o terapéutico:

### 3.2.1 ESTROGENOS:

- Antiestrógenos puros.  
Tamoxifen. Droloxifene (3-OH-Tamoxifen).  
Toremifene (Trifeniletilene). 17-A-alquilsufinil  
17-b-estradiol.
- Inhibidores de la Aromatasa:  
Aminoglutetimida.  
Fadrozole (4-OH-Andostendiona)
- Dietil-etil-bestrol (DES).

### 3.2.2 PROGESTINAS:

- Acetato de Megestrol (Megase).
- Acetato de Medroxioprogesterona.
- Antiprogestinas: Onapristone (2K 112.993)
- Mifepristone (RU 486).

### 3.2.3 ANDROGENOS:

- Propinato de testosterona, Fluoxinesterona (Halostestín). Stanozol.

### 3.2.4 CORTICOIDES:

- Dexametasona, Metilprednisolona.

### 3.2.5 NUEVAS ALTERNATIVAS:

- Agonistas de la GnRH: Goserelin, Leuprodile, Busserelin, Decapeptil.
- Derivado retinóico: Ferentenide
- Otros: Danazol, Somatostatina, Sandostatina.

### 3.2.6 FARMACOS COMPLEMENTARIOS:

- Bifosfonatos: alendronato, pamidronato, diclorometileno difosfonato.
- Calcitonina. Paratohormona.
- Flúor.

### 3.2.7 PROFILAXIS: EVITAR EL AUMENTO DE PESO, ALCOHOL, CIGARRILLO.

- Uso de Calcio, Vitamina A, D, E, Soya.

### 3.2.8 FUTURO: terapéutica molecular<sup>4</sup>.

## 3.1 Tratamiento Quirúrgico:

La masectomía contralateral como método profiláctico en cáncer de mama, ha sido controversial desde el punto de vista científico, estético y ético y no se ha demostrado que esta remoción prevenga el cáncer. Con el advenimiento de la terapéutica hormonal, la adrenalectomía y la hipofisectomía se quedaron como evolución histórica<sup>5</sup>.

La ooforectomía bilateral es efectiva como tratamiento de primera o segunda línea en 55% de mujeres postmenopáusicas con receptores positivos. Su respuesta se incrementa al 78% si los receptores son positivos, tanto a estrógenos (ER) como a progesterona (PgR).

No es útil en pacientes con receptores negativos. Con el uso de Tamoxifen (TAM), la ooforectomía se dejaría en segunda línea para aquellas personas que no respondan a éste<sup>6</sup>. La ooforectomía se contraindica cuando hay metástasis en el SNC, múltiples en el hígado, linfangitis pulmonar, hipercalcemia, más de un año de menopausia y receptores (E-R) negativos. Recientemente, se ha demostrado una supervivencia media de 59 meses en pacientes con cáncer metastásico tratadas con ooforectomía y quimioterapia, frente a 26 meses con qui-

mioterapia sola<sup>7</sup>. El uso de ooforectomía por radiación cada día es menor debido al advenimiento de nuevos medicamentos y aún de la quimioterapia citotóxica.

Se ha podido demostrar, en un estudio colaborativo una reducción tanto de la incidencia como de la recurrencia por cáncer de seno, en la poliquimioterapia frente a la no terapia en mujeres por debajo de 50 años 36%±5 mayores de 50 años, 24%±3, y una disminución de la mortalidad por debajo de los 50 años de 24%±5 y mayores de 50 años 13%±1. El efecto del Tamoxifen es menor pero muestra su utilidad por encima de los 50 años. (Tabla3)<sup>5</sup>.

**Tabla 3.** Porcentaje de reducción anual de la recurrencia y de la mortalidad por cáncer de mama de acuerdo a la edad y tipo de terapia.

Tipo de terapia	Grupo comparativo	Recurrencia	Mortalidad
		<50 a >50a	<50a >50a
Poliqumioterapia	No quimioterapia	36+5 24+3	24+5 13+4
Tamoxifen	No tamoxifen	12+4 29+2	6+5 20+2

### 3.2 Tratamiento no quirúrgico o terapéutico:

#### 3.2.1 ESTROGENOS:

- Antiestrógenos: en este grupo el más estudiado ha sido el Tamoxifen (TAM). Es un agente tumorestático (diferente de los tumoricidas). Su mecanismo de acción se ejerce a diferentes niveles: a) Elevando al doble la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y por este mecanismo funciona como antiestrógeno. B) A nivel nuclear actúa bloqueando el receptor proteico estrogénico (ERP) G1. C) Disminuye la producción de las proteínas estimuladoras de crecimiento como el factor transformante de crecimiento alfa (TGF) y estimula la inhibición de las proteínas de crecimiento como la TGF beta, con efectos sobre las células estromales. Estos cambios estructurales de las proteínas explican el efecto del TAM en mujeres con receptores negativos. D) No es claro el efecto sobre el sistema inmune pero se piensa que es debido a la unión en los sitios del receptor. F) La disminución de los factores similares a la insulina (IGF1) son debidas a su acción a nivel hepático.

Los principales efectos clínicos del Tamoxifen en mujeres postmenopáusicas se muestran en la tabla 4.

Hay evidencia clínica en diferentes estudios epidemiológicos del efecto benéfico del TAM en pacientes con antecedentes de Cáncer de mama. Las pacientes con útero deben evaluarse periódicamente con ecografía y biopsia endometrial ante la posibilidad de hiperplasia Ca. El TAM podría ser un

arma terapéutica profiláctica en la recidiva, con mejoría a nivel óseo y lípidos sin alteración en el área cardiovascular, pero con un aumento de dos veces mas de cáncer endometrial<sup>8</sup>.

**Tabla 4.** Efectos clínicos del Tamoxifen

Cardiovascular	<Colesterol 12% <LDL20% <Fibrinógeno 15% T. Arteral, Glucosa, Peso sin modificación
Oseo	>Densidad mineral
Tromboembolismo	1:800 mujeres
Cáncer endometrial	>
Cáncer de Ovario	<
Cáncer hepático	?
Depresión	>1-5%
Cambios oculares y retina	>
Síntomas vasomotores	>50%.

Han aparecido nuevas generaciones derivados del TAM como el Droloxifene (3-OH Tamoxifen) y el Toremfene (derivado trifetileno) estructuralmente derivado del TAM. Como antiestrógeno puro aparece el 17 x alquilsulfínil de 17b-estradiol (ICI 164,384 y ICI 182,780). Su mecanismo de acción estaría dado por bloqueo a nivel de los receptores esteroideos y en estudios en animales no se han demostrado lesiones hepáticas. Por su acción antiestrogénica podría acelerar la osteoporosis y la arterioesclerosis. Al final de su metabolismo hay un moderado efecto estrogénico sobre endometrio. Se recomienda el control periódico con ecografía y biopsia endometrial en las pacientes con útero. Estos productos estarían indicados en cáncer metastásico y cuando el TAM ha fallado<sup>9</sup>.

- Inhibidores de la aromatasas. Aminoglucetimidina (AG) Fadrozole (CG 16949A) a-Hidroxiandrostenediona (4-OHA).

La producción de estrógenos en los diferentes tejidos está mediada por el sistema enzimático de las aromatasas que convierten la androstendiona a estrona. Este mecanismo incluye la esteroideogénesis suprarrenal, por lo tanto las pacientes con este régimen terapéutico deben recibir suplemento de hidrocortisona.



Se recomienda en postmenopáusicas ooforectomizadas con cáncer metastásico. La dosis recomendada es de AG 250 mg dos veces al día por 14 días, más Hidrocortizona 20-30 mg día. Con el Fadrozole y la 4-OHA no es necesario el corticoide. Como efectos colaterales se describe para la AG: Letargia en 48%, urticaria en 33%, Hipotensión ortostática 20%, leucopenia y trombocitopenia. Para la 4-OHA oleadas de calor 28%, náusea 18%, anorexia 5%. No se describen lesiones hematológicas 10.

- Dietil-etil-bestrol. (DES). Antes de la llegada del amoxifen, el DES era la droga de elección en cáncer metastásico de mama, con una tasa de respuesta del 36% y con receptores positivos del 63%. Es una droga de segunda línea en mujeres postmenopáusicas. Su mecanismo de acción no es muy claro pero su efecto estaría a nivel citoplasmático o nuclear pero no es directo sobre el receptor. La dosis es de 5 mg 3 veces al día, recomendándose dosis bajas ascendentes para evitar la náusea, vómito y diarrea dentro de sus efectos secundarios. La pigmentación areolar y axilar son frecuentes y se debe estar atento sobre los fenómenos tromboembólicos cuando se usan dosis altas. La hemorragia ocurre en un 40% y por lo tanto se recomienda control ecográfico y biopsia endometrial. La Hipercalemia se presenta entre un 10-25% 11.

### 3.2.2 PROGESTINAS:

Acetato de Megestrol (MA) Megase.

Acetato de Medroxiprogesterona (MPA).

Las progestinas como el Acetato de Megestrol (MA), son efectivas en cáncer metastásico de mama durante la postmenopausia. Su efecto citotóxico está mediado por el receptor de progesterona (PgE). Su respuesta es similar ala del tamoxifen. La dosis promedio es de 160 mg día pero se han utilizado 800 mg y 1.600 mg con respuesta similar. La falla en la respuesta de usar MA después de tamoxifen, es del 20% mientras que TAM y MA es también pobre, del 14-25%. Como efectos tenemos la ganancia de peso, trombosis y embolia pulmonar. Se recomienda por esto, las bajas dosis (160mg) 12. Como efectos positivos se describen, el aumento de apetito con aumento de la masa muscular en pacientes caquéticas.

- Antiprogestinas: Dos nuevos compuestos aparecen en el panorama como son el Onapristone (ZK 112,993) y el Mifepristone (RU 486). Son 5 veces mas potentes que la progesterona y los estudios in vitro han mostrado actividad antitumoral. Los efectos secundarios son debidos a su acción antigluocorticoide.

### 3.2.3 ANDROGENOS:

Propinato de Testosterona.

Fluoxinesterona (Halostestin)

Los andrógenos fueron de las primeras hormonas utilizadas en el cáncer de mama. Su mecanismo de acción está mediado primero por inhibición de las gonadotropinas a nivel central y segundo por bloqueo del receptor estrogénico. Se indica como una droga de 4 líneas después del Tamoxifen, Aminoglutemida y el Megestrol. La dosis de Fluoximesterona es de 20-30 mg. En un estudio multicéntrico se observó una regresión promedio del 21%. La respuesta ósea apenas es de

un 20-25% por debajo de los estrógenos que son del 25-30%. En las metástasis viscerales tiene poca respuesta.

Los efectos virilizantes ocurren en el 50% con el Propionato y en un 35-40% con la Fluoximesterona. Los mas frecuentes son, el hirsutismo, acné, retención de líquidos, aumento de la libido e hipertrofia del clítoris 13.

### 3.2.4 CORTICOIDES:

Dexametasona, Metilprednisolona, Acetato de Cortisona, Prednisolona.

Los corticoides tienen muy pocas indicaciones en cáncer metastásico, su respuesta es inespecífica y la regresión temporal es apenas de un 18%. Se indica en metástasis cerebral, en los casos terminales y como coadyuvante en quimioterapia.

La dosis de manejo en edema cerebral es 8 mg de dexametasona IV, seguida de 4mg cada 6 horas IV o por vía oral. Prednisolona 30-250 mg/día. Las grandes dosis pueden precipitar estado hiperosmolar, retención de Na, hipertensión, exacerbación de la diabetes, debilidad muscular, Síndrome de Cushing. Como efecto positivo se tiene la euforia, aumento del apetito y disminución del dolor 14.

### 3.2.5 NUEVAS ALTERNATIVAS:

- Agonistas de la GnRH. Goserelin (Zoladex), Leuprodile (Lupron). Busserelin (Surefact). Decapeptil.

Se han utilizado en la clínica para cáncer metastásico en mujeres premenopáusicas. Su mecanismo de acción está dado por bloqueo de las gonadotropinas a nivel central, con disminución de la prolactina y de los estrógenos. Hay una disminución secundaria de peso. La dosis de Leuprolide es de 5-10 mg subcutáneo por 4-8 meses. La respuesta clínica con receptores positivos es del 49.3% y con receptores negativos del 33.3%. Al asociarlo con Tamoxifen la respuesta es mejor y mas prolongada. Como efectos la respuesta es mejor y mas prolongada. Como efectos secundarios aparecen la amenorrea en el 63%, oleadas de calor y osteoporosis a largo plazo 15.

- Derivados del ácido retinoico. Ferentinide

El Ferentinide es el N-(4-hidroxifenil)-retinamide o4-HRP, posible agente quimiopreventivo. Inhibidor selectivo de la N-nitroso N-metilúrea que es un inductor de cáncer mamario en ratas. La dosis es de 200 mg día por períodos prolongados y es bien tolerado. Se propone como preventivo del cáncer contralateral y en combinación con el Tamoxifen. Los estudios preliminares son halagadores 16.

- Otros.

- Danazol: El danazol es el (2-3-isoxasol-17x-etinil testosterona) que posee el efecto de bloquear el dimetilbencilantraceno que es un inductor del Ca mamario en ratas. Su mecanismo de acción descrito es la inhibición de las gonadotropinas a nivel central, bloqueo de los receptores androgénicos y de la esteroideogénesis suprarrenal. Dosis de 600 mg día han mostrado utilidad en mastopatía quística crónica. Un estudio clínico encuentra mejoría en 7 de 37 postmenopáusicas con cáncer metastásico 17.

- Somatostatina (SMS):

Somatostatina es un inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento, de la insulina, glucagón y de la secreción

gástrica inducida por la pentagastrina. Los análogos de la SMS han mostrado actividad antitumoral como el Octrotide (Sandostatin) con una vida media más prolongada de 113 min. El hecho de la dosis repetida subcutánea cada 8-12h es una limitante pero se explora su posibilidad en cáncer avanzado18.

### 3.2.6 FARMACOS COMPLEMENTARIOS:

- Bifosfonatos: Alendronato pamidronato, diclorometilen difosfonato. (19)
- Calcitonina. (20) Paratohormona.
- Flúor. (21)

### 3.2.7 PROFILAXIS:

Evitar el aumento de peso, alcohol, cigarrillo. Uso de Calcio, Vitamina A, D, E, Soya. (22)

### 3.2.8 TERAPÉUTICA MOLECULAR:

En la medida que se entienden los diferentes procedimientos que modulan el crecimiento celular, la biología molecular aportará una nueva alternativa terapéutica. Según Lippman23, estudiando los factores de crecimiento podría ser útiles: a) Altas concentraciones exógenas de factores de crecimiento normales, los cuales unidos a receptores conocidos inhibirán el crecimiento de las células cancerosas. B) Anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento que bloquearían su acción. C) Anticuerpos monoclonales contra receptores de factores de crecimiento solos o conjugados con una variedad de toxinas, radionucleótidos o drogas. D) Factores inhibidores de crecimiento que en contacto los bloquearía. E) Fragmentos específicos de factores de crecimiento o en combinación de éstos con toxinas. F) Agentes como el anti-oligodeoxinucleótido el cual, incorporado dentro del DNA nuclear tumoral produciría su “down regulation” sobre los factores de crecimiento o sobre sus receptores. G) Dominantes solubles extracelulares de factores de crecimiento, que bloquearían los receptores de superficie. H) Agentes capaces de interactuar con factores de crecimiento inactivando o bloqueando su acceso como la suramina o el pentosan polisulfato de sodio. i) Inhibidores de la tirosina quinasa que inhibiría o interferiría en la traducción de la cascada en los factores de crecimiento en su enlace con el receptor. j) Recientemente aparecen en fase II, III, los factores inhibidores de la angiogénesis que inhibirían la neo-vascularización24.

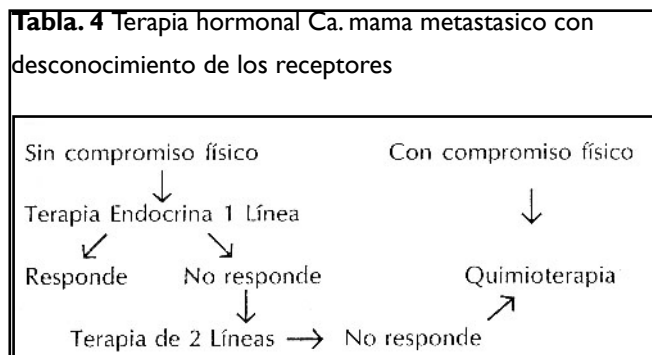
## 4. Principios en terapia hormonal y cáncer de mama:

Al tener datos sobre los receptores, Donegan2 propone el siguiente esquema para el manejo de cáncer metastásico:

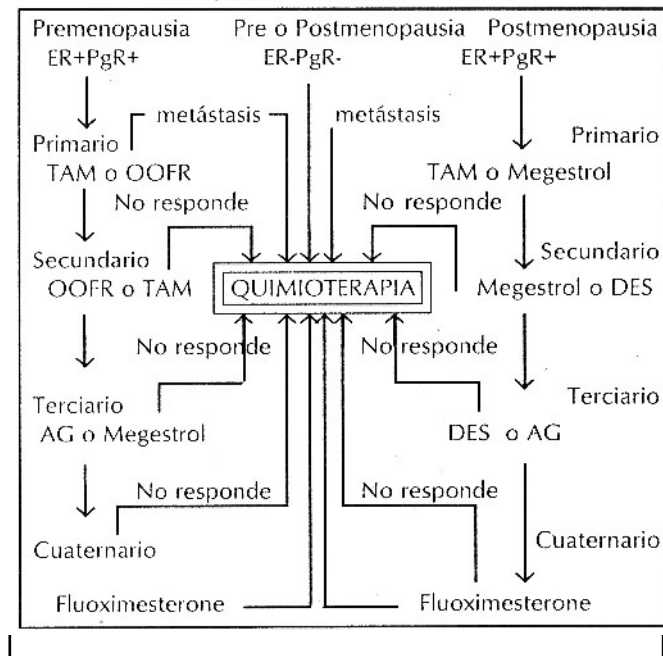
Con receptores desconocidos (Tabla 4) y cuando se conocen, (Tabla 5).

De acuerdo con lo anterior se tendría un esquema terapéutico de primera: Tamoxifen, Ooforectomía y Megestrol. En segunda línea: Ooforectomía, Tamoxifen, Megestrol y DES. Tercera línea Aminoglutetimida, Megestrol DES y en cuarta línea la Fluoximesterona. A una o respuesta se debe combinar con Quimioterapia.

El panorama en estas condiciones no es tan desolador para este grupo de mujeres. Se cree que la colaboración de un equipo interdisciplinario, las nuevas investigaciones y el apoyo psicoafectivo del equipo de salud, serán de gran apoyo para la mujer con cáncer de mama. Los nuevos fármacos proporcionarán una mejor calidad de vida.



**Tabla 5.** Terapia hormonal con cancer matastasico y receptores conocidos



## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. (1992). Cancer Incidence in five continents, Vol VI. (Lyon: International Agency for research on cancer)
2. Creasman WT. (1993). Hormone replacement therapy following gynecologic cancer. *Lancet* 342: 1232.
3. Kardinal CG. (1995). Cancer chemotherapy. Historical aspects and future considerations. *Postgra Med* 77; 165.
4. Kardinal CG. (1995). Endocrine Therapy of breast cancer. In Donegan and Sprat. *Cancer on the Breast*. W.B. Saunders Co. Philadelphia pp 534-580.
5. Harris JR, Lippman ME, Veronese U et al (1992). Breast Cancer (Thrid of the Three). *N Engl J Med* 327: 473-480.
6. Kalman AM, Thompson T, Vogel CL. (1983). Responde to oophorectomy after Tamoxifen failure in a premenopausal patient. *Camcer Treat Rep* 66: 1867.
7. Falkson G, Gleman RS, Torney DC et al. (1994) Median survival 59 months for premenopausal women with ER- positive metastatic breast cancer. An ECOG study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:57.
8. Von Rueden DG, Sessions SC. (1994) Alternative therapy for elderly patients with breast cancer. *Am Surg* 60:72-78.
9. Pritchard KI, Pqaterson AH, Deschenes L et al. (1991). A randomized double-blind trial of the antiestrogen droloxifene (3-OH Tamoxifen) in previously untreated postmenopausal women with estrogen (ER) or progesterone receptor (pgR) positive or unknow metastasic or locally unresectable breast cancer. (Meeting abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 10: A52
10. Cocconi G, Bisagni G, Ceci G. Et al. (1992). Low-dose aminoglutethimide with and without hydrocortisone replacement as a first endocrine treatment in advanced breast cancer. A prospective randomized trial of Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 10: 984.
11. Ingle JN, Ahman DL, Green SJ et al. (1981). Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advance breast cancer. *N Engl J Med* 304: 16.
12. Aisner J, Berri D, Henderson JC et al. (1992). A phase III dose-response trial of megestrol acetate (MA) in metastatic breast cancer (MBC). (Abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 56.
13. Kenedy BJ. (1974). Hormonal Therapy in bresat cancer. *Semin Oncol* 1:119.
14. Shell HW. (1972). Adrenal corticosteroid therapy in faradvanced cancer. *Geriatrics* 27:131.
15. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U et al. (1989). Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17:1113.
16. Ratko TA, Detrisac CJ, Dinger NM et al. (1989). Chemopreventive efficacy of combined retinoid and tamoxifen treatment following surgical excision of a primary mammary cancer in female rats. *Canceer Res* 49:4472.
17. Coombes RC, Dearnaley D, Humphereys J et al. (1980) Danazol treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 64; 1073.
18. Pollak M.P., Poisson R, Mayor D et al. (1992). Octreotide with or without a prolactin suppressive agnet for patients with breast cancer refractory to antiestrogens. (Abstract). *Pro Am Soc Clin Oncol* 11:87.
19. Liberman S. Effect of oral alendronate in bone mineral density and the incident of fractures in postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med*. 1995; 333-515-518.
20. Overgaard KY, Hansen MA et al. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis a dose-response *BMJ* 1992; 305: 556-561.
21. Riggs BL, O'fallon WM et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analisis *J. Bone Mineral Res* 1994; 9: 265-275.
22. Meyer EC. Somemers DK, Reitz CJ et al. Vitae and bening breast disease surgery 1990; 107: 349.
23. Lippman M (1991). Growth factors, receptors, and breast cancer. *J Natl inst Health res*: 3:59-62.
24. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanaban D. (1989). Induccion a angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasoa. *Nature* 339: 58-61.

## DIETA E HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Clara Ruth Vargas, ND.

La etiopatogenia de la aterosclerosis se encuentra asociada a una serie de factores de riesgo, entre los cuales se destacan los lípidos sanguíneos elevados, el cigarrillo, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, vida sedentaria, tensión psicosocial y un historial positivo de aterosclerosis prematura<sup>1</sup>. Uno de los principales factores de riesgo de la aterosclerosis son las hiperlipoproteinemias, que pueden englobarse también dentro de las enfermedades por exceso o enfermedades de la civilización<sup>2</sup>.

La cuestión de que la dieta pudiera asociarse a las hiperlipoproteinemias lleva a varios interrogantes. ¿Es la dieta una medida preventiva? Puede mejorar el estado coronario deteriorado.

Cabe destacar el alto riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria se encuentra clara y estrechamente relacionado a la hipercolesterolemia y que la hipertrigliceridemia por sí sola, representa un factor de riesgo. Una hiperlipoproteinemia puede estar relacionada genéticamente y aparecer como consecuencia de otra enfermedad: diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hipotiroidismo (hiperlipidemias secundarias), o ser causada por desequilibrios dietéticos o ser favorecida por el consumo de ciertos medicamentos (hormonas esteroideas, diuréticos, otras).

Entre los principales factores dietéticos que pueden contribuir a una hiperlipidemia se encuentran:

- Ingesta calórica excesiva: un balance energético positivo se relaciona con la obesidad; la hipertrofia y la hiperplasia de los adipositos, determina una disminución del número de receptores para la insulina, produciéndose resistencia insulínica e hiperinsulinemia; esto favorece la entrega a sustratos para síntesis hepática de TG, incrementando subsecuentemente las VLDL plasmáticas<sup>3</sup>.

- Proteínas: se ha descrito que la proporción de este nutriente en la dieta no tiene efectos sobre los lípidos séricos<sup>4</sup>. Sin embargo, algunos estudios señalan que la caseína tiene un claro efecto hipercolesterolemizante, al aumentar la absorción intestinal de colesterol por un lado y disminuir la conversión de éste a sales biliares por otro<sup>5</sup>. Lo anterior podría contribuir a la aparición de una hiperlipidemia, que se expresaría como fenotipo IIa (elevación plasmática de las LDL).

- Hidratos de carbono: se ha demostrado que después del consumo de dietas en las cuales los hidratos de carbono superan el 60% del valor calórico total, la trigliceridemia aumenta, siendo este efecto más aumentado en hipertriglicéridémicos que en individuos normales. En todo caso, estos efectos cobran validez, sólo cuando se trata de carbohidratos complejos no se ha observado tendencia a la hipertrigliceridemia.

La ingesta de sacarosa ha tenido un interés particular. J Yudkin<sup>6</sup> afirma que existe una correlación positiva importante entre la ingesta de azúcares refinados y la incidencia de enfermedad coronaria. También informa que los pacientes con enfermedad vascular oclusiva consumen más azúca-

res que las personas con estado cardíaco normal. En general podría afirmarse que existe una variabilidad muy individual en la respuesta lipídica a la alimentación con carbohidratos. Parece ser que el intercambio de carbohidratos simples por carbohidratos complejos produce una disminución importante en las concentraciones de TG y colesterol sólo en algunos individuos.

- Grasa: no solo la cantidad, sino también la calidad de las grasas ingeridas tienen influencia sobre los niveles de las lipoproteínas plasmáticas. La formación de quilomicrones en la mucosa intestinal y sus niveles plasmáticos de grasa ingerida.

- Ácidos grasos saturados: la proporción de ácidos grasos saturados es una de las determinantes más importantes sobre las concentraciones de colesterol y los niveles de LDL, además de la disminución de HDL en el plasma. Se ha postulado que los AGS más abundantes de la dieta y el mirístico, son los que tienen mayor capacidad hipercolesterolemizante (2 veces más activos que otros AGS). Puesto que el ácido palmítico es el más abundante en la dieta, podría ser el principal ácido graso que afecta las concentraciones de colesterol<sup>7</sup>. Los triglicéridos de cadena media (MCT), si bien son saturados no aumentan el colesterol plasmático, en tanto que los ácidos grasos de cadena media son muy aterogénicos.

Los lípidos saturados existen en la dieta en los productos y grasa animales (excepto el pescado), yema de huevo, productos lácteos y en algunos productos vegetales como el aceite de coco, aceite de palma y en las margarinas y mantecas hidrogenadas.

- Ácidos grasos poliinsaturados: en general deprimen las concentraciones de colesterol y LDL, por lo tanto tienen un factor protector del riesgo de hiperlipoproteinemias y cardiopatía coronaria. Se ha propuesto que el efecto hipocolesterolemizante de las grasas dietarias, es función de la relación poliinsaturados/saturados. Dietas con una relación mayor de 1 demuestran tener capacidad para disminuir el colesterol. Entre las grasas poliinsaturadas se encuentran los aceites y grasas marinas, el aceite de cártamo, maíz, semilla de algodón, soya y girasol. Los poliinsaturados principales de la dieta son el linoléico y linolénico, que son más abundantes en los aceites de granos, semillas y frutos secos.

- Ácidos grasos monoinsaturados: no parecen tener efectos importantes sobre los lípidos plasmáticos. Pero cuando los saturados son reemplazados por ellos se observan diferencias significativas tanto en la colesterolemia como en las LDL plasmáticas. Se postula que los ácidos grasos monoinsaturados, especialmente el ácido oléico, estimula la síntesis de PIG F2, que tiene un potente efecto vasodilatador. El ácido graso monoinsaturado más abundante en la dieta es el oléico, que existe en todas las grasas alimenticias y es particularmente alto en el aceite de oliva, aceitunas, frutas oleaginosas (maní, nueces, almendras etc).

- Colesterol: estudios han demostrado que el colesterol dietario tiene un efecto hipercolesterolémico innegable. La concentración de colesterol está directamente relacionada con la ingestión del mismo en todos los niveles de su aporte. El consumo abundante de colesterol genera cambios en las lipoproteínas que guardan relación directa con el desarrollo de aterosclerosis. Ello se traduce en un aumento del colesterol total y en la síntesis de LDL, con disminución de las HDL. Tanto el aumento de colesterol como de las LDL se produce por una sobresaturación del sistema de depuración de las LDL, al reducirse el número de receptores que median el metabolismo de esas lipoproteínas.

- Alcohol: la ingestión del alcohol puede elevar los niveles de VLDL en algunas personas. Sus efectos son variables y están relacionados a la dosis y duración de la ingesta. Se han descrito 2 mecanismos por los cuales el alcohol puede aumentar las VLDL. Uno se refiere a la transferencia de hidrógeno del alcohol al nicotinamida dinucleótido (NAD), durante su oxidación a acetaldehído por la alcoholdehidrogenasa.

En esta reacción se genera NADH en exceso, aumenta la relación NADH/NAD y con ello, la concentración de alfa glicerofosfato, sustrato que favorece la síntesis de TG y VLDL hepáticos. Por otro lado, una ingestión excesiva produce alteraciones estructurales y de los sistemas enzimáticos del hepatocito, los cuales aumentan su actividad en el retículo endoplásmico liso, aumenta la síntesis de TG y VLDL y colesterol<sup>9</sup>.

Los principales objetivos del tratamiento dietético en las hiperlipoproteinemias será corregir estados de sobrepeso u obesidad que suelen existir en un elevado porcentaje, contribuir a la normalización de las concentraciones de colesterol y TG plasmáticos y contribuir a prevenir la enfermedad aterosclerótica. La dieta por sí sola representa uno de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria, de manera que la modificación de cada uno de aquellos factores dietarios involucrados en la aterogénesis como una primera aproximación al tratamiento de las hiperlipidemias puede ser de estimable valor.

## BIBLIOGRAFIA

1. Goodhart, Robert S y Shills. La nutrición en la salud y la enfermedad. 1988.
2. Cervera Pilar. Alimentación y Dietoterapia. 1991.
3. Faton R, Hiperlipoproteinemia. Nutrition and metabolics in patients care. Philadelphia. Saunders Company 1988. 456-476.
4. Berman EL. Nutrition and diet in relation to hiperlipidemia and atherosclerosis. Shills ME. Diet and nutrition in the prevention and treatment of disease. Philadelphia.
5. Giorgi A.A. Dietoterapia de la aterosclerosis y de las hiperlipoproteinemias. Avances en dislipidemias. Fascículo 6 Buenos Aires 1986.
6. Yudkin Am Heart J pp. 835-2963.
7. Keys, Anderson y Grande; metabolismo pp 776, 1965.
8. Dietoterapia de la Hiperlipoproteinemia.
9. Litter M. Quimioterapia d elos procesos malignos. Farmacología. Buenos Aires. De Ateneo 1964 pp. 1388-1415.

## EVALUACION CLINICA Y MICROBIOLOGICA DE LA SINTOMATOLOGIA VAGINAL EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE UN HIDRATANTE VAGINAL Y ESTROGENOS CONJUGADOS + ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

William Onatra, H. MD.;\* María Inés Mora, BACT.;\*\* Hector Posso, MD.MSC\*\*\*

### Resumen:

**Objetivo:** Se realizó un estudio comparativo en 19 mujeres perimenopáusicas en quienes se deseaba evaluar el efecto de un hidratante vaginal hidrófilo (Replens), frente a una dosis oral de estrógenos conjugados (EC), de 0.625 mg continuos y acetato de medroxiprogesterona (AMP), de 5 mg por 12 días en forma cíclica, sobre la sequedad vaginal, el flujo, la dispareunia, pH vaginal y el comportamiento microbiológico de la vagina.

**Materiales y métodos:** Se incluyeron mujeres perimenopáusicas con oleadas de calor que acusaran resequead de vagina, dispareunia y que no estuvieran recibiendo ninguna medicación hormonal o local, 2 meses antes de iniciar el estudio. El Grupo A (n=11) utilizó el gel hidratante vaginal 3 veces por semana y el grupo B (n=8), una dosis oral EC en forma continua + 12 días cíclicos de AMP, durante 3 meses. Clínicamente se evaluó la sequedad vaginal, el flujo y la dispareunia en 4 grados: 1=Ausente, 2=Leve, 3=Moderada y 4=severa. Paraclínicamente el pH vaginal, flora vaginal y cultivo de flujo. Como pruebas estadísticas se utilizaron el Chi cuadrado 2 y la prueba de Mantel-Haenszel.

**Resultados:** El promedio de edad del grupo A fue de 52.4 años y en el B de 49.7 años sin diferencias significativas. La resequead vaginal mejoró en ambos grupos, en forma mas rápida en el grupo A sin diferencias en las pruebas de significancia. El flujo presenta una mejoría en ambos grupos pero con diferencias significativas en favor del grupo A solo en el mes No. 2. El pH muestra un cambio de alcalino a ácido en ambos grupos sin diferencias entre ellos. La flora predominante en el grupo A fue Lactobacilos y flora mixta y en el grupo B flora mixta y gram +, los cultivos mostraron una gran variedad de gémenes destacando la E. Coli, el Stafilococo coagulasa +, sin diferencias significativas en su composición a lo largo del estudio.

Se presenta una nueva alternativa para la resequead vaginal y la dispareunia en el climaterio, con los resultados comparables a la tradicional vía oral.

**Palabras claves:** Resequead vaginal, dispareunia, climaterio, Hidratante vaginal (Replens), Estrógenos Conjugados, acetato de Medroxiprogesterona.

### Summary:

**Objective:** This is an open comparative study in 19 perimenopausal women in whom we evaluate the effect of a local moisturized compared against a daily oral dosage of conjugated estrogens (0.625 mg), plus medroxiprogesterone acetate 5 mg, for 12 days a month, on vaginal dryness, discharge, dispareunia, vaginal Ph and vaginal flora.

**Materials and methods:** Menopausal women with heat flares, vaginal dryness, dispareunia and no previous treatment within 2 months before the trial, were recruited. 11 patients recived a moisturizing del 3 times a week, and 8 patients underwent treatment with oral dailyconjugated estrogens and cyclic 12 days with oral medroxiprogesterone acetate for 3 months. Vaginal dryness, discharge and dispareunia were graded 1: abstent; 2: mild; 3: moderate; 4: severe. Vaginal Ph, flora and culture were also recorded. Chi square and Manthel-Haenszel test were used.

**Results:** Mean age was 52.4 years in the first group and 49.7 years old in the second group, no statistically significant. Vaginal dryness improved in both groups, although faster in the moisturizing gel group. Vaginal discharge improved in both groups, being better in the gel group after the first month of treatment. Dispareunia also improved in both groups being better in the gel group during the second month of treatment. Ph changed from alkaline to acid with no difference between groups. Lactobacillus and mixed flora were isolated from the gel group and mixed flora and gram positive bacteria were isolated from estrogens plus progesterone group. Cultures showed varied germs as E. Coli, Staphylococcus coagulasa+. No differences were found along the estudy.

**Conclusion:** A new alternative in the treatment of vaginal dryness and dispareunia in climateric women is presented, with results comparable to the traditional oral therapy.

**Key words:** Vaginal dryness, dispareunia, climateric patients, moisturizing gel, conjugated estrogens and medroxiprogesterone acetate.

## Introducción:

La expectativa de vida ha aumentado en los países Desarrollados y en los en Vía de Desarrollo, con promedios de 80 y 90 años como en Japón y 70 a 75 en algunos países de Suramérica. Es conocido que la menopausia ha estado durante los últimos siglos inmodificable alrededor de los 50 años, permitiendo que la mujer pase 1/3 de su vida en período postmenopáusico<sup>1,2</sup>. Uno de los primeros síntomas de hipostrogenismo, es la resequead de piel y de vagina<sup>3</sup>. La alteración epitelial y el cambio de pH en las mucosas favorecen la infección vaginal, dispareunia, vaginitis, molestias vaginales, infección urinaria y a veces moderados grados de incontinencia<sup>4</sup>. La baja concentración estrogénica lleva en la vagina a una disminución de la cornificación, pérdida de las rugosidades y de la capa de células superficiales e intermedias con una atrofia progresiva. El manejo tradicional ha sido con estrógenos conjugados, tanto orales como locales, con excelentes resultados<sup>5</sup>. Otras alternativas han sido los lubricantes a base de aceites o cremas oleosas que en muchas ocasiones agravan la lesión por la irritación local. Como una alternativa no hormonal ha aparecido un polímero hidrofílico bioadhesivo no absorbible que conserva la vagina humedecida, manteniendo el pH fisiológico y útil en todos los casos de resequead vaginal<sup>6</sup>. Fue interés de los autores, comparar este efecto en pacientes postmenopáusicas que iniciaban la terapia hormonal de sustitución por vía oral (Estrógenos conjugados + Acetato de Medroxiprogesterona cíclico).

## Materiales y métodos:

Se realiza un estudio abierto prospectivo con una duración de 3 meses, con el fin de evaluar la sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas que consultaron a la Clínica de Climatario del Instituto Materno Infantil durante los años de 1994 y 1995. Criterios de inclusión: Pacientes postmenopáusicas (un año después de la última regla) que consultaran por sintomatología climatérica (Oleadas de calor) y específicamente por resequead vaginal o dispareunia. Edades entre 45 y 60 años. Utero y ovarios intactos. Sin hipertensión, no obesas (índice de masa corporal mayor de 30), no diabéticas y a quienes no se les contraíndicara la terapia hormonal de suplencia.

Al grupo A, compuesto por 11 pacientes a quienes se les administró el hidratante hidrófilo (Replens) en forma vaginal, 3 veces por semana, durante 3 meses y el grupo B como control, 8 pacientes postmenopáusicas quienes recibieron 0.625 mg de Estrógenos conjugados en forma continua y Acetato de Medroxiprogesterona 5 mg día por 12 días en forma cíclica, los primeros días de cada mes. Clínicamente se evaluaron la sequedad vaginal, el flujo, y la dispareunia en 4 grados; A Ausente (0), L Leve(1), M Moderado (@) y S Severo(3). Se consideraba un síntoma leve cuando estaba presente sin alterar la actividad habitual. Moderado cuando estaba presente y alteraba la actividad habitual y severo cuando impedía la actividad habitual. Se llevó un registro inicial, a los 7 días, al mes, a los dos y a los tres meses. Paraclínicamente se tomaron cultivos de flujo durante sus controles evaluando el pH, la flora bacteriana y gérmenes vaginales.

Estadísticamente se aplicó la prueba de T-Student, CHI 2, Mantel y Haenszel, Odds ratio y el test Fisher.

## Resultados:

El promedio de edad para el grupo A fue 52.45 + 3.33 y en el B de 49.7 + 4.33. No hay diferencias significativas entre los dos grupos  $P < 0.1383$ .

Tabla 1. Promedios de edad

	Grupo A	Grupo B
Edades	n	n
40-57	11	8
promedio Edad	52.45	49.75
D. Estándar	3.3	34.33
P. Significancia		$P < 0.1383$

Al valorar la resequead vaginal en el grupo a, se observa una notable mejoría a partir del séptimo día que permanece en aumento hasta hacerse ausente a los 3 meses en el 81.8% de los casos. En el B mejoría también mas lentamente con valores menores de los obtenidos en el grupo A y la ausencia de resequead a los 3 meses es de 37%, sin diferencias significativas, excepto a los 2 meses en favor de grupo A. (Tablas 2a y 2b)

Tabla 2a. Resequead vaginal en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente		9.1	27.3	36.4	81.8
Leve		63.2	54.5	63.3	18.2
Moderado	36.4	27.3	18.2		
Severo	63.0				

**Tabla 2b.** Resequedad vaginal en %

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente					37.5
Leve	12.5	25.0	75.0	75.0	50.0
Moderado	25.0	50.0	25.0	25.0	12.5
Severo	62.5	25.0			
Chi 2	1.57	5.59	2.59	5.75	4.30
G. Libertad	2	3	2	2	2
Valor P	<0.457	<0.133	<0.273	<0.056	<0.116

El flujo en el grupo A presenta una notoria mejoría hasta hacerse ausente al final del tercer mes en el 81.8%, mientras que en grupo B hay mejoría pero persiste leve en el 75%, al cabo de los 3 meses, existiendo diferencias significativas en favor del grupo A, a partir de los 30 días. (Tablas 3a y 3b).

**Tabla 3a.** Flujo vaginal en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	45.5	54.5	63.6	81.8	81.8
Leve	36.4	27.3	27.3	9.1	18.2
Moderado	9.1	18.2	9.1	9.1	
Severo	9.1				

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	37.5	37.5	12.5	12.5	25.5
Leve	12.5	37.5	87.5	87.5	75.0
Moderado	37.5	25.0			
Severo	12.5				
Chi 2	2.90	0.54	6.80	11.72	MH 5.81
G.Libertad	3	2	2	2	3
Valor de P	<0.407	<0.763	<0.033	<0.002	<0.015

La dispareunia en el grupo A, presenta una dramática mejoría a partir de los 7 días que persiste hasta los 3 meses (81.8%). En el grupo B la mejoría es un poco mas lenta llegando a la ausencia en 50% de los casos. Estadísticamente no hay diferencias significativas durante los 3 meses, excepto al mes en favor del grupo A. (Tablas 4a y 4b).

**Tabla 4a.** Dispareunia en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	9.1	18.2	54.5	54.5	81.8
Leve	27.3	63.6	36.4	45.5	18.2
Moderada	9.1	18.2	9.1		
Severa	54.5				

**Tabla 4b:** Dispareunia.

Grupo B	INGRESO	7 DIAS	1 MES	2 MESES	3 MESES
Ausente				25.0	50.0
Leve	12.5	50.0	87.5	62.5	50.0
Moderado	37.5	25.0	12.5	12.5	
Severo	50.0	25.0			
Chi 2	3.00	4.46	6.51	2.59	MH 2.06
G.Libertad	3	3	2	2	2
Valor de P	<0.391	<0.216	<0.038	<0.273	<0.151

Se observa que en ambos grupos inician el tratamiento con pH de 6.0 y progresivamente se va acidificando más lentamente en el grupo A, llegando al 100% en el grupo B después de 3 meses. Sin diferencias significativas entre ambos grupos. (Tablas 5a y 5b).

Tabla 5a. Evaluación microbiológica del pH en %. Grupo A.

pH	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
5.0	63.6	63.6	72.7	90.9	90.9
5.5	7.1				
6.0	27.3	36.4	27.3	9.1	9.1
Promedio	5.32	5.36	5.27	5.09	5.09
D.Estándar	0.46	0.50	0.47	0.30	0.30



**Tabla 5b:** Evaluación microbiológica del pH en %. Grupo B.

pH	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
5.0	37.5	62.5	75.0	87.5	100.0
6.0	62.5	37.5	25.0	12.5	
Promedio	5.63	5.38	5.25	5.13	5.0
D.Estándar	0.52	0.52	0.46	0.35	0.00
Chi2 MH	2.69	0.00	0.01	0.05	0.73
G.Libertad	2	2	2	2	2
Valor de P	<0.260	<0.960	<0.913	<0.816	<0.393

La evaluación de la flora muestra en el grupo A muy pocas modificaciones, persistiendo a lo largo de estudio los Lactobacilos y la Flora Mixta. En el grupo B se mantienen los Lactobacilos estables a lo largo de los 3 meses y la flora Mixta y los Gram(+) persisten sin diferencias significativas. Tabla 6a y 6b. Para efectos de tabulación los gérmenes se clasificaron en 6 grupos: L= Lactobacilos, M= Flora mixta, D= Difteroides, N= Gram negativos, P= Gram positivos, X= Gram(+) y Gram(-).

**Tabla 6a.** Evaluación microbiológica. Flora vaginal

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
L	27.3	36.4	27.3	36.4	9.1
M	36.4	45.5	18.2	36.4	45.5
N	18.2		18.2	9.1	27.3
P	9.1	9.1	18.2		18.2
X		9.1	18.2		
D	9.1			9.1	

**Tabla 6b.** Evaluación microbiológica. Flora vaginal

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
L	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
M	37.5	50.0	37.5	62.5	50.0
N	12.5	12.5			
P	37.5	25.0	25.0	12.5	12.5
Chi2	3.97	1.68	2.32	2.36	1.34
G.Libertad	4	3	4	4	3
Valor de P	<0.410	<0.641	<0.677	<0.669	<0.720

Los cultivos mostraron gran variedad de gérmenes destacándose en el grupo a, E. Coli y el Estafilococo caugulasa (+) y como era de esperarse no se modifica durante los 3 meses de tratamiento. En el grupo B hay un menor número de combinaciones de gérmenes y el germen predominante es el estafilococo caugulasa (+), sin diferencias significativas entre los dos grupos. (Tablas 7a y 7b).

Se clasificaron para su tabulación así:

- 1=E. Coli.
- 2=E.Coli/Stafilococo coagulasa positivo (EC).
- 3=Estafilococo coagulasa positivo (+).
- 4=Estafilococo coagulasa negativo (-).
- 5=EC+/Difteroides
- 6=EC+/Cándida
- 7=EC+/Gardnerella
- 8=EC+/Proteus
- 9=EC+/Bramanella
- A=E.Coli/EC (-)
- B=Cándida Albicans
- C=Gardnella
- D=EC(-)/Difteroides
- E=Streptococo no hemolítico
- F=Difteroides

**Tabla 7a.** Cultivo vaginal

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
1	27.3	9.1	9.1	9.1	18.2
2		9.1	18.2	18.2	18.2
3	36.4	63.6	54.5	27.3	45.5
4	36.4			9.1	
5					9.1
6				9.1	
7		9.1	9.1	9.1	
8					9.1
9				9.1	
A		9.1			
B				9.1	
C			9.1		

**Tabla 7b.** Cultivo vaginal

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
1	12.5	12.5	12.5		
2		12.5		12.5	12.5
3	12.5	75.0	62.5	87.5	75.0
4	50.0		12.5		
C	12.5				
D			12.5		
E	12.5				
F					12.5
Chi2	4.44	1.64	5.76	7.65	5.08
G.Libertad	4	4	6	7	5
Valor de P	<0.350	<0.800	<0.450	<0.364	0.<0.406

**Discusión:**

Al llegar el climaterio se producen cambios regresivos en el aparato genital femenino. La atrofia vaginal y uterina no es explicada solo por la disminución de los estrógenos sino por una refractariedad de los receptores en estos tejidos a los estrógenos<sup>8</sup>. La vagina por lo tanto pierde el espesor del epitelio pavimentoso estratificado, disminución de la mucosa con baja en el glucógeno haciéndose el pH mas alcalino favoreciendo la infección vaginal. La túnica muscular y la conjuntiva disminuye en parte por baja del tejido colágeno, menor irrigación con la consecuente alteración en pliegues, el tono y atrofia progresiva. Clínicamente se traduce en una sequedad vaginal, vaginitis, vestibulitis<sup>9</sup>, dispareunia<sup>10</sup>, cistitis, infecciones urinarias a repetición y al examen ginecológico se aprecia ectropión de la mucosa uretral, atrofia vaginal, despulimiento de las paredes vaginales y en casos de infección por hongos o bacterias una vulvovaginitis severa<sup>10</sup>.

Para el manejo de esta entidad se han utilizado diferentes métodos desde lubricantes a base de aceites, estrógenos locales<sup>6</sup>, emolientes locales con pH neutro, acidificantes por vía oral. De todos estos métodos los estrógenos por vía oral transdérmicos, percutáneos o locales han dado buenos resultados. Diferentes investigaciones inducen a pensar que el estímulo local durante la menopausia (coito) o el uso de geles tendría efectos benéficos para el mantenimiento de la lubricación y las paredes vaginales<sup>12-13</sup>.

En un estudio del mismo corte, la Dra Nachtigall<sup>6</sup> muestra una notable mejoría en la resequedad vaginal, flujo, elasticidad y pH vaginal a partir de la 4a semana, utilizando estrógenos locales y un hidratante vaginal, con diferencias significativas cuando se comparan lo dos grupos entre si, la evaluación sintomática de las pacientes fue muy satisfactoria.

La Dispareunia como parámetro importante muestra mejoría a partir de la semana (hidratante vaginal) mientras que la terapia hormonal lo hace a mas largo plazo después y en algunos casos a los dos meses de tratamiento. El estudio

comparativo demuestra diferencias significativas cuando se compara con el inicio tanto con los estrógenos conjugados locales, como con el gel vaginal. Es de notar que el 80% de las pacientes tenían algún grado de infección (Estreptococos, monilias, gadnerella), que agrava el cuadro de la dispareunia y que hace necesario iniciar el tratamiento del agente causal paralelo al tratamiento local o por vía oral.<sup>14-15</sup>

El flujo no tuvo modificaciones en el grupo que recibió tratamiento local del gel como era de esperarse, mientras que la terapia estrogénica si bien no la modificó, se mantuvo una secreción mucosa útil en la lubricación. La comparación entre los dos grupos no mostró diferencias significativas mientras el estudio en referencia<sup>6</sup>, comparando la administración local del gel hidratante y estrógenos demuestra significancia al compararlo con la basal.

No se encuentran diferencias en los cambios de pH a pesar de que otros estudios reportan que al inicio se encuentra pH de 6.0. después del tratamiento el pH regresa a niveles de 5.06. Estos cambios de pH no sólo son benéficos como preventivos de la infección vaginal evitando la sobreinfección de agentes oportunistas, sino que mejoran la funcionalidad de la vagina y mantiene la flora<sup>7</sup>.

Los cultivos por el mecanismo de acción del gel hidratante vaginal no reportan ninguna modificación durante el tratamiento, sin embargo la literatura ha informado mejoría en la flora con los estrógenos por vía oral, cambio que no fue visto en este estudio en parte debido al corto tiempo (3 meses). Este proceso infeccioso favorece la vulvitis local, vaginitis y dispareunia<sup>17</sup>. En este punto cabe destacar que a medida que aumenta la edad, los mecanismos de depuración vaginal no son tan efectivos y la protección inmunológica disminuye, favoreciendo la colonización de diferentes gérmenes, como se evidencia en este estudio. Es conveniente por lo tanto, no solo pensar que la resequedad vaginal obedece a un estado de hipoestrogenismo sino que lesiones sistémicas como hipotiroidismo, enfermedades infecciosas generales o locales, antibióticos, estados de estrés, cambios de pH etc., pueden intervenir en las molestias vaginales, haciendo necesaria una evaluación general de las posibles causas para un manejo integral de esta entidad.

**Tabla 8.** Estudio comparativo de resequead vaginal, dispareunia y pH del hidratante local vs. Terapia con estrógenos u oral más progesterona.

Resequead vaginal				
	Basal	4ª Semana	8ª Semana	12ª semana
(6) Gel local	2.63+0.78	3.55+0.50*	3.47+0.81	3.67+0.60*
E2 local	2.13+0.78	4.15+0.66*	4.36+0.61*	4.71+0.45*
(PE)Gel local	2.63+0.50	0.90+0.70	0.63+0.50	0.18+0.40
E2+P oral	2.50+0.75	1.25+0.47#	1.25+0.46#	0.75+0.70#
* P < 0.005 comparado con la basal. # P < 0.005 comparado entre los dos grupos				
Dispareunia				
	Basal	4ª Semana	8ª Semana	12ª Semana
(6) Gel local	2.69+0.68	3.36+0.64	3.33+0.60	3.40+0.71*
E2 local	2.31+0.58	3.92+0.62*	4.00+0.53*	4.50+0.50*
(PE)Gel local	2.09+1.13	1.00+0.63	0.45+0.52	0.18+0.40
E2+P oral	2.37+0.74	1.75+0.88#	0.87+0.64	0.50+0.53
* P < 0.005 comparado con la base # P < 0.005 comparado entre grupo				
pH				
	Basal	4ª semana	8ª semana	12ª semana
(6)Gel local	5.8+0.18	4.8+0.25*	5.3+0.28	4.8+0.26*
E2 local	6.3+0.20	4.7+0.18*	4.6+0.12*	4.4+0.17*
(PE)Gel local	5.32+0.46	5.27+0.47	5.09+0.30	5.09+0.30
E2+P oral	5.63+0.52	5.25+0.46	5.13+0.35	5.00+0.00
* P < 0.005 comparado con la base # P < 0.005 comparado entre grupos				
* Referencia (6) **(PE) Presente Estudio.				

## BIBLIOGRAFIA

1. Utian WH. menopause in modern perspective. a guide to clinical practice. new York. apleton Century Crofts 1980.
2. Rojas J, Onatra W. Edad de la menopausia y su relación conla menarquia, gestaciones, hábito de fumar, uso de anticonceptivos en el IMI y HSJD en Santafé de Bogotá. Rev cOI Obstet Ginecol 1993; 44: 231-235.
3. Botella-Llusia J. La edad crítica. Epidememiología del climaterrio. Edit Salvat, Barcelona España 1990; 85-97.
4. Dawood MY, Tindey GF. Menopause. Curr Probl Obstet Gynecol & Fertil 1993; 16: 169-208.
5. Stoppelli I, Zanconato G, Guacci AM. Hormonal treatment of the postmenopausal genitourinary syndrome in postmenopausal Hormonal therapy: Benefits and Risks. Edit Fioretti P et all. Raven Press, New York 1987; 95-101.
6. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. Fertil Steril 1994; 61: 178-180.
7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. JAMA 1982; 248: 445-448.
8. Roth GS; Adelman RC. Age related changes in hormone binding by target and tissues. Exp Gerontol 1975; 10: 1-11.
9. Marinof SC, Turner MLC. Vulvar vestibulitis syndrome: An overview. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1228-1233.
10. Dewitt DE. Dyspareunia. Postgraduate Med. 1991; 1: 42-47.
11. Wagner G. Aspects of genital physiology and pathology. Sem Neurol 12; 2: 87-97.
12. Webster DC. Sex and interstitial cystitis explaining the pain and planning sef-care. Urol Nurs 1993; 13: 4-11.
13. Bachamamn GA, Notelovitz M, Kelly SJ et all. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. Clin Pract Sexuality 1992; 8: 12-17.
14. Parker JD. Herpetic adhesion causing dyspareunia. Ins J STD 1992; 3: 58-59.
15. Sarazin SK, Seymor SF. Cause and treatment options for women with dyspareunia. Nurs Practi 1991; 16: 30-39.
17. Oates JK. Focal vulcitis and localised dyspareunia. Genitourin Med 1990; 28-30.

# RESUMENES CONFERENCIAS DICTADAS EN EL SIMPOSIO SOBRE "TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA: CORAZON, HUESO Y CANCER"

## ENFERMEDAD CORONARIA DURANTE LA POST-MENOPAUSIA

---

**Alberto Barón Castañeda, MD**

Profesor de Cardiología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario de San Ignacio.

### Enfermedad coronaria:

La enfermedad coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad de los países industrializados; en Colombia es la segunda causa de mortalidad, después de la muerte violenta. Esta enfermedad es más frecuente en los hombres y la diferencia es más significativa en el grupo menor de 50 años. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria aparecen en promedio 10 años más tarde en las mujeres comparadas con los hombres y el retardo en la aparición de complicaciones serias como el infarto o la muerte es alrededor de 20 años. Esta diferencia en el comportamiento de la enfermedad coronaria disminuye después de los 50 años hasta el punto que la incidencia es igual a ambos sexos después de los 60 años de edad.

Estas evidencias epidemiológicas sugieren que durante la edad fértil existe una protección natural que retarda el daño arterial. Los estrógenos, especialmente el estradiol, parecen ser los responsables de la protección cardiovascular de las mujeres jóvenes, de manera que cuando sus niveles disminuyen con la menopausia y la estrona es entonces el principal estrógeno, el desarrollo de la enfermedad coronaria es semejante al de los hombres.

Parte del efecto anti-aterosclerótico de los estrógenos se debe a su acción sobre la lipoproteína-lipasa (LPL), que depura las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los remanentes son eliminados por los receptores de LDL, que reconocen la apoproteína E en la superficie de la lipoproteína. La acción de la LPL también disminuye los niveles de LDL, pero puede ocasionar un ligero incremento en los valores séricos de los triglicéridos. El significado clínico de la depuración aumentada de los remanentes de colesterol de las VLDL, se reduce en forma relativamente a los triglicéridos con lo que se disminuye la aterogenicidad de esta fracción de lipoproteína.

Por otro lado, los estrógenos disminuyen la lipasa hepática que también tiene un papel importante en la depuración de los remanentes de las lipoproteínas. Los estrógenos también estimulan la remoción por el receptor de LDL, con lo que se disminuye la cantidad de esta lipoproteína en el suero. Otra acción de los estrógenos desempeña un papel importante en la aterogénesis por ser semejante al plasminógeno.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se incrementan con la administración de estrógenos, debido a la menor acción de la lipasa hepática y por aumento de la apoproteína A-I. La excreción de colesterol en la bilis se encuentra aumentada.

Además de los efectos sobre los lípidos sanguíneos, los estrógenos pueden ejercer un efecto directo sobre la pared arteriolar, favoreciendo la vasomotilidad. El 17 $\beta$ -estradiol además de los efectos antiateroscleróticos ejerce un efecto directo sobre el tono vascular, actuando como vasodilatador. Una de las primeras evidencias se obtuvo a comienzos de la presente década cuando se demostró en un grupo de primates ooforectomizadas y con aterosclerosis tenían una respuesta vascular anormal, con vasoconstricción cuando se les administraba acetilcolina, la administración de estrógenos transformó la respuesta vasoconstrictora de estos animales en una respuesta vasodilatadora, normal. En otro modelo animal se demostró que el estradiol causa vasodilatación no mediada por el endotelio en la aorta de conejos.

Vale la pena resaltar un estudio realizado por Gilligan y cols., realizado en humanos, que demostró que la infusión de 17 $\beta$ -estradiol incrementó la vasodilatación mediada por el endotelio (dependiente de óxido nítrico) en un grupo de mujeres sanas, mientras que en las pacientes con factores de riesgo y evidencia de función vascular alterada la administración del estrógeno potencializa la dilatación arterial independiente del endotelio, además de la vasodilatación mediada por NO:

Podemos concluir que los estrógenos tienen efecto vasodilatador directo, que mejoran la función endotelial y por esto se puede explicar en parte la mayor incidencia de la hipertensión arterial y de enfermedad coronaria en la mujer post-menopáusica.

Stampfer y cols de mostraron en un seguimiento a 10 años, buscando que la terapia de suplencia hormonal durante la menopausia reduce en el riesgo de enfermedad coronaria más del 50% comparado con las mujeres que jamás recibieron hormonas.

Pero todas estas evidencias podemos concluir que los estrógenos tienen efecto antiterosclerótico y vasodilatador y su disminución en la menopausia son un factor que incrementa el riesgo de enfermedad coronaria.

Teniendo en cuenta que la incidencia de la enfermedad cardiovascular de las mujeres se incrementa en forma significativa en la menopausia, es importante hacer una evaluación para determinar su riesgo cardiovascular. Esta se debe iniciar con una magnífica historia clínica, buscando síntomas sugestivos de enfermedad coronaria. Se debe hacer énfasis en la presencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la obesidad, el estilo de vida sedentaria, etc. Por otro lado, se debe contemplar el riesgo/beneficio del reemplazo hormonal y si éste es favorable se puede recomendar desde el inicio de la menopausia, como una alternativa buscando prevención de las enfermedades cardiovasculares.

## BIBLIOGRAFIA

1. Escobar ML, Gallardo HM, Giraldo y cols. la carga de la enfermedad en Colombia. Publicación del Ministerio de Salud de Colombia. 1994.
2. Kannel Wb. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women. Perspective form the framingham Study. 1987; Am Heart J 114: 413-419.
3. Campos H, McNamara J, Wilson P et all. Differences in low density lipoprotein subfractions and Apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women Journal of Clinical Endocrinology, 1988; 67: 30-35.
4. Knopp RH; Zhu X; Lau J and Walden C: Sex hormones and lipid interactions: Implications for cardiovascular disease in women. The Endocrinologist. 1994; 4: 286-301.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et all. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurses study. N Engl J Med 1991; 325: 756-762.
6. Gilligan DM; Badar DA; Guetta V, et all. Estradiol potentiation of Endothelium dependent vasodilatations in dependent on nitric oxide production JAAC 1994: 378A.
7. Gilligan DM; Badar DA, Panza JA. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation 1994; 90: 786-791.
8. Morise AP, Dalal JN. Value of a simple measure of etsrogen status for improving the diagnosis of coronary artery disease women. An J Med 1993; 94: 491-496.
9. Jenner JL, Ordovas JM, Lamopn-Fava S, et all. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels the Framingham Offspring Study. Circulation 1993; 87: 1135-1141.
10. Sullivan JM, Vander Swaag R, Lemp GF et all. Postemenoapusal estrogen use and coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1988; 108: 358-362.
11. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary Heart Disease in woman. JAMA 1991; 265: 1861-1867.
12. Williams JK. Adams MR, Klopfenstein HB. Estrogen modulates responses of coronary arteries. Circulation 1990; 81: 1680-1687.
13. Soma MR Osnago-Gada Y, Paoletti R et all. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogens plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. Arch Intern Med 1993; 153: 1462-1468.
14. Gehard M, Ganaz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? Circulation 1995; 92: 5-8.
15. Jenner J, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et all. . Effects of age, sex, menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. Circulation 1993; 87: 1135-1141.

## MASA OSEA EN EL CLIMATERIO

### 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 dehidroepiandrostenodiona (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-

## MASA OSEA EN EL CLIMATERIO

### 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 dehidroepiandrostenodiona (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 la 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 quemotaxis 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- $\beta$  (Transforming growth factor beta), factor que se ha demostrado disminuye la resorción ósea. Los estrógenos inhiben la PGE<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>) 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 (OH<sub>2</sub>D), 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 postmenopáusicas, 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.



## MENOPAUSIA TERAPIA CICLICA VS. TERAPIA CONTINUA

### Gustavo Gómez Tabares

Profesor Titular. Departamento de Obstetricia Y Ginecología.

Jefe Sección Endocrinología e Infertilidad. Universidad del Valle.

El indudable el efecto benéfico de la terapia de reemplazo hormonal (THR) en la paciente menopáusica.

Sintomáticamente, la paciente se beneficia con la desaparición de la molesta sintomatología de las oleadas de calor, la sudoración, el insomnio. Lo anterior unido a la restauración de la libido, las relaciones sexuales placenteras por una nueva lubricación vaginal, inciden en el estado psicológico de una manera positiva.

Sin embargo, lo que más atención ha despertado en la comunidad médica y científica, es la acción de la THR en las cifras de morbimortalidad por Enfermedad Cardiovascular (ECV) y osteoporosis. La mortalidad por ECV en el hombre es considerablemente mayor, comparado con la mujer antes de los 50 años y a partir de esa edad las cifras se hacen más cercanas entre sí. El uso de estrógenos solos y aún combinados con progestágenos, disminuyen la mortalidad hasta en un 50%, a través al parecer, a) de la modificación de los lípidos circulantes, disminuyendo los lípidos de baja densidad (VLDL) y la apoproteína (a), y aumentando los lípidos de alta densidad (HDL) y b) por acción directa sobre los vasos, con un efecto vasodilatador marcado y antihipertensivo. Estas acciones duran mientras se administre el medicamento. Los progestágenos sobre todo a dosis altas, parece que disminuyen este papel protector de los estrógenos, pero su magnitud, aunque no se conoce exactamente, no incide grandemente en las cifras de morbimortalidad.

Se necesita tratamiento de por vida para prevenir la ECV con THR.

El efecto de la THR sobre la densidad ósea y por ende sobre la morbimortalidad por fracturas, es también dramático.

El número de fracturas, especialmente vertebral, muñeca y cadera, se incrementa de una manera muy importante en la edad de la menopausia. Además es mucho mayor de lo que sucede en el hombre de la misma edad. Esto debido a la pérdida del mineral óseo de hueso, por la deficiencia de esteroides ováricos. Estos administrados tempranamente previenen la pérdida de masa ósea y pueden incrementarla. En este proceso están involucrados tanto los estrógenos como la progesterona. Los primeros como factores antiosteoclasticos y la segunda incrementando la formación ósea o pro-osteoblástica. Se necesitan al menos 5 años continuos de uso de TRH para obtener los efectos protectores contra fracturas y entre 15 y 30 años para prevenir la osteoporosis.

El uso de terapia de reemplazo estrogénica ha sido relacionada de una forma comprobada por todos los autores, con el carcinoma endometrial. Aunque, este cáncer es mas benigno, se detecta más temprano y produce menos mortalidad que el no relacionado con THR. El uso de progestágeno concomitantemente con el estrógeno, reduce la incidencia de

ca de endometrio a cifra por debajo de las pacientes que no toman reemplazo hormonal<sup>3</sup>.

La relación de THR -estrógenos y progesterona- con carcinoma de mama ha sido más insidiosa. Hay trabajos que muestran un incremento del riesgo relativo de desarrollo de ca de mama, que puede ir de 1.3-3.4. En estudios metaanalíticos el tiempo de uso de TRH puede incidir en la mayor frecuencia de ca de seno<sup>4</sup>.

La progesterona no protege del efecto de los estrógenos<sup>5</sup> y algunos autores la implican directamente en el problema, lo mismo el tipo de compuesto<sup>6</sup>.

La TRH se puede hacer: por diferentes vías de administración, con diferentes compuestos similares entre sí y en esquemas diversos.

Las vías de administración más usuales son la vía oral, transdérmica y parenteral, en ese orden.

Los compuestos estrogénicos usados más frecuentemente hasta ahora son los estrógenos conjugados y el valeraniato de estradiol y los progestacionales, el acetato de medroxiprogesterona, noretindrona y recientemente el acetato de ciproterona.

Los esquemas de administración son variados y en algunos casos arbitrarios, en el uso tanto de estrógenos como progestágenos. En general con cíclicos y continuos.

El esquema cíclico más común es: estrógenos conjugados (EC) 0.625 mg/día x 20 días (1-20) y ac de medroxiprogesterona (ac. MDP) 5 mg por 10 días (15-24) reiniciando el ciclo el día uno. Un número significativo sangra después de la suspensión de la provera, de una manera cíclica. Otro grupo lo hace intermitente y en diferentes grados de intensidad, que depende del nivel endógenos de estrógenos que el paciente tenga en el momento de recibir la medicación.

El esquema combinado, como su nombre lo indica tiene usualmente el estrógeno continuo y el progestágeno cíclico, con sangrados al término de la progestágeno.

En el esquema continuo, tanto el estrógeno como el progestágeno, se dan ininterrumpidamente. Las dosis varían entre 0.625-1,25 mg/día estrógenos combinados y 2,5-5.0-10.0 mg/día de ac. MDP.

Cuando se comparan los efectos de los dos esquemas continuo y cíclico y se toman parámetros de características de sangrado, efecto en la histología endometrial y cambios en el perfil metabólico a dosis de 0.625 y 1.25 mg de EC y 10 mg de ac MDP se encuentra:

- a) Mayor sangrado a dosis de 1.25 mg EC;
- b) El patrón del sangrado es igual en ambos esquemas;
- c) Amenorrea es más frecuente con el uso de 1.25 mg y esquema continuo;
- d) La atrofia endometrial es más frecuente en el esquema continuo;

- e) Ambos esquemas aumentan débilmente los HDL;
- f) La terapia secuencial disminuye los valores de LDL, no así la continua (altas dosis de progestágenos);
- g) El esquema continuo aumenta significativamente más los triglicéridos que la terapia secuencial (altas dosis de progestágenos)<sup>8</sup>;
- h) Cuando se usan esquemas continuos o cíclicos con menos dosis de progestágenos el efecto sobre LDL no presenta diferencia en los dos esquemas, disminuyéndolo en ambos y el aumento de los triglicéridos persiste pero no de una manera significativa<sup>9</sup>.

### Conclusiones:

- a) Los cambios en el perfil de los lípidos son benéficos para la protección contra la enfermedad coronaria y apoyan el concepto contra la enfermedad coronaria y apoyan el con-

cepto que bajas dosis de progestágenos no neutralizan la acción benéfica de los estrógenos en las lipoproteínas.

B) La protección contra el carcinoma de endometrio en los esquemas continuo y cíclico continúa y es similar en ambos.

C) La acción sobre la incidencia de carcinoma de seno no está bien definida en ninguno de los dos esquemas.

Publicaciones recientes niegan esa relación<sup>10</sup>, otras sostienen un incremento con estrógenos solos (RR 1.32) o acompañados con progestagen (RR 1.41)<sup>5</sup>.

El hecho de que a mayor tiempo de terapia de reemplazo hormonal se incrementa el riesgo relativo de la aparición de un ca de seno<sup>4</sup>, podría ser resultado de una mayor exposición a los medicamentos administrados.

Sin embargo, en mi opinión no hay evidencia de que la THR aumente el riesgo de cáncer de seno en los esquemas cíclicos y en los continuos todavía faltan estudios que lo demuestren.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 263-271.
2. Bush TL, Barret-Connor E et al. Cardiovascular mortality and no contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow up Study. *Circulation* 1987; 1102-1107.
3. Gambrell DR. The menopause: benefits and risk of estrogen-progestogen replacement therapy, *fertil steril* 1982; 37: 457-473.
4. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodríguez et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and breast cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.
5. Colditz GA, Hankinson S et al The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
6. Staffa J, Newschaffer C et al. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992; 57: 473-491.
7. Judd H, Clisham R et al. Comparison of continuous versus sequential estrogen progestin therapy in postmenopausal women *Obstet Gynecol* 1991; 77: 241-246.
8. Weinstein L, Bewtra Ch et al. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534-1542.
9. Nachtigall M, Smillen S et al. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 827-830.

# TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y RIESGO DE CANCER EN LA MENOPAUSIA

**Gilberto Martínez Morales**

Jefe de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología

Los estrógenos son hoy en día el medicamento número uno en ventas en América. En el organismo se encuentran receptores de estrógeno en alrededor de 300 diferentes tejidos pasando desde el cerebro hasta el hueso lo cual significa que todos estos tejidos pueden responder a esta sustancia. De acuerdo con la expectativa de vida actual en las mujeres colombianas que está calculada en 70 años, alrededor del 30% transcurre en la menopausia, circunstancia que explica justificadamente el interés que en materia de investigación en este campo se ha generado universalmente desde la introducción de la hormonoterapia de reemplazo.

Muchos estudios han sugerido la inducción de carcinoma endometrial por el uso de estrógenos así como por los estados hiperestrogénicos endógenos. Otras investigaciones han permitido corroborar lo mismo, como el estudio de cohorte de 18.000 mujeres con promedio de seguimiento de 6 años luego de fractura de cadera, entre las cuales se encontraron 253 casos de carcinoma de endometrio de 55 esperados (RR 0.87), datos que se asociaron con estados hipoestrogénicos<sup>1</sup>. Por otro lado, el estudio PEPI (postmenopausal Estrogen/Pregestín Interventions) con 3 años de seguimiento en el último informe, randomizando placebo, estrógenos más progesterona y estrógenos en 875 postmenopáusicas, reportó un 1% de riesgo de presentar hiperplasia adenomatosa o hiperplasia atípica del endometrio con la administración de placebo o estrógenos más progesterona y 34% para pacientes que recibieron estrógeno únicamente<sup>2</sup>. Ahora bien, según Gambrell el 96% de los casos de hiperplasia hormonoinducidos regresan con progesterona administrada por 3 a 6 meses.

El 75% de los casos de Ca de endometrio ocurren después de los 50 años y del 73 al 92% se encuentra un 5% y antes de los 50 años alrededor del 20%. Mientras que en USA el cáncer de endometrio es la primera causa de cáncer genital femenino, en Colombia ocupa el tercer lugar después del cáncer del cuello uterino y del ovario, tanto en morbilidad como en mortalidad.

Con relación al cáncer mamario se sabe que en USA en el último año se presentaron alrededor de 185.000 casos nuevos y 40.000 muertes, mientras que en Colombia para 1995 se esperan 4.500 casos nuevos y cerca de 1.500 muertes. En USA se ha reportado un notorio incremento del cáncer mamario pero no se ha observado lo mismo en relación con la mortalidad, atribuible probablemente al diagnóstico más precoz con la mamografía, por lo cual la American Cancer Society recomienda un estudio de base entre los 35 y los 40 años, bianual entre los 40 y los 50 años y anual después de los 50 años, pero las pacientes con antecedentes de riesgo familiar el estudio debe iniciarse 5 años antes.

Con el advenimiento de la terapia hormonal de reemplazo con base en estrógenos únicamente, alcanzó un RR de 2.8 y se eleva a 9.0 cuando se utilizaban por 10 años o más<sup>3</sup>.

Según Finkie el RR decrece de 5.0 cuando se han descontinuado los estrógenos en los últimos 24 meses, a 1.8 cuando han transcurrido entre 24 y 48 meses y se acerca a 1 después de los 48 meses<sup>4</sup>.

En el estudio publicado por The Endometrial Cancer Collaborative Group con 300 pacientes con cáncer de endometrio y 207 controles las inyecciones de estrógenos usadas por el 5,9% y las cremas utilizadas por el 5,1% no constituyeron un factor de riesgo significativo<sup>5</sup>.

Para contrarrestar el elevado número de tumores endometriales hormonoinducidos con un pico máximo en los años setenta, se diseñaron protocolos de manejo adicionando acetato de medroxiprogesterona por un mínimo de 12 días, teniendo en cuenta el efecto antiproliferativo que ejerce sobre el endometrio, con la cual se bajó el RR a 1, y en algunos estudios hasta 4.0, como lo revela el metanálisis de Grady con 30 estudios<sup>6</sup>. El riesgo de cáncer endometrial permanece elevado por 5 y más años luego de discontinuar la terapia estrogénica sin oposición (RR 2,3) y la interrupción periódica por 5 o 7 días no disminuyó el riesgo. El estudio también reveló que los estrógenos conjugados producían mayor riesgo que los sintéticos y no se encontraron diferencias entre las dosis de 0.625 y 1.25 mgrs. También se comprobó que las pacientes que presentan enfermedad limitada al útero y usualmente son de bajo grado histológico.

En contraste con la acción antiproliferativa que la progesterona produce en el endometrio en la fase luteal, en el seno la mayor proliferación ocurre también durante esta fase lo cual ha sugerido que la combinación de estrógeno solo, teoría que se había planteado en un estudio danés con 62 casos de cáncer de seno el cual encontró un RR de 1.4 y ahora en el estudio de cohorte de Harvard con 111 casos para un RR de 1.41. Estas observaciones dejan sin piso la utilización de la progesterona en las pacientes que necesitan THR y no conservan el útero, mientras que en las que lo tienen existe la tendencia a usar bajas dosis de progesterona, pero aún no existe suficiente experiencia en tal sentido que permita resultados concluyentes. En el estudio de la Universidad de Harvard con la cohorte de enfermeras con 10 años de seguimiento, se detectaron 1935 casos nuevos de cáncer mamario y el RR de desarrollar la enfermedad se estimó en 1.32 entre las usuarias de estrógenos solos y de 1.41 entre las usuarias de estrógenos más progesterona. El riesgo de morir por cáncer de seno se calculó en 1.4 entre las pacientes que continuaban tomando la terapia por más de 5 años, frente a 1.1 en pacientes con historia familiar de Ca de seno y antecedente de enfermedad benigna mamaria. Para las pacientes que habían suspendido la THR el riesgo era de 0.8.

Es bien conocido que los beneficios de la THR son óptimos cuando se inician precozmente, sin embargo la reciente publicación de Colditz del Nurses Health Study reporta un

mayor riesgo para las pacientes con THR por más de 5 años y el grupo más afectado está entre los 60 y 65 años con un RR de 1.71 (95% de IC 1.34-2.18), datos que preocupan si se tiene en cuenta que aparte de la iniciación temprana, la THR deberá usarse idealmente durante el resto de la vida según el consenso general<sup>7</sup>.

Preocupan estos resultados anteriormente descritos si se tiene en cuenta que en los diferentes y cerca de 30 meta-análisis anteriormente publicados, el RR se acercaba a 1.0, sin embargo, cuando el tiempo de exposición se prolonga por más de 10 años el RR se incrementa entre 1.3 y 2.2 para algunos investigadores.

El Tamoxifen se ha revelado como un medicamento de gratificantes resultados clínicos dada su doble condición de producir efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Aunque se sabe que en las premenopáusicas se ha observado aumento de los niveles circulantes de estrógeno, condición que no se da en las postmenopáusicas, también se sabe que el tamoxifen compite con los estrógenos circulantes por sus receptores. También se ha demostrado con la administración de Tamoxifen la inducción de receptores de progesterona en pacientes con tumores endometriales entre el 50 y el 84% lo cual sugirió la fórmula terapéutica combinando Tamoxifen más progestágenos. Adicional a esto se han descrito respuestas al Tamoxifen hasta en un 20% en mujeres que antes no respondieron a progesterona para manejo de carcinomas endometriales. Así pues, el Tamoxifen se constituye en una buena alternativa para pacientes necesitadas de terapia hormonal de reemplazo pero con antecedentes de carcinomas endometriales con alto grado de recidiva, sin tener en cuenta la gran ventaja de estar empleándose ampliamente en patología mamaria maligna en la cual se ha logrado reducir hasta en 35% de los casos el cáncer del seno contralateral. Desde luego el Tamoxifen está lejos de la estrogénoterapia en materia de beneficios en relación con protección cardiovascular y mejoría de la densidad ósea, pero es un buen recurso cuando la THR no está indicada. Ya se han sugerido protocolos con Tamoxifen más THR<sup>8</sup>.

Para las pacientes que conservan el útero el seguimiento idealmente puede realizarse con ultrasonido transvaginal, estudio para el cual se ha recomendado un punto de corte de 4 mm por debajo del cual la posibilidad de encontrar cáncer endometrial es anual y según él se continúan investigando productos nuevos no hormonales como el Alendronato Sódico recientemente aprobado por la FDA que adicionados a los suplementos de calcio en la dieta desde temprana edad, la actividad física incrementada y en general una vida sana pueden evitarle a algunos pacientes el incremento de su angustia entre el temor de una recidiva. Mientras el estudio prospectivo y aleatorio iniciado recientemente por el Gynecologic Oncology Group no publique resultados preliminares concluyentes seguiremos actuando bajo comités de opinión de expertos como el de ACOG anteriormente esbozado<sup>10</sup>.

Creasman fue quien propuso a comienzos de los ochenta la THR en pacientes con antecedentes de cáncer de endome-

trio y en su estudio retrospectivo de 47 pacientes que recibieron estrógenos luego de 15 meses del tratamiento para el tumor, frente a 174 controles, el grupo tratado presentó una mejor sobrevida y llamó la atención que el grupo de las no tratadas, cinco de 8 pacientes murieron por enfermedad intercurrente debido a infarto de miocardio<sup>9</sup>. Dos estudios, uno de Baker con 31 pacientes y otro de Bryant con 20 no mostraron recidivas.

En relación con THR y antecedente de cáncer mamario no hay reportes en la literatura que se hayan obtenido mediante estudios de investigación rígidos, aunque en 3 recientes publicaciones con un número limitado de pacientes, entre ellas la de Eden del Royal Albert Hospital en un estudio de 901 pacientes sobrevivientes de Ca de mama, 90 de las cuales tomaron estrógenos y dosis moderadas de progesterona para sintomatología menopáusica, se presentaron significativamente menores recurrencias en el grupo con THR. Recientemente se ha iniciado un estudio prospectivo y randomizado en el Anderson Cancer Center de Houston con 2 grupos de pacientes con antecedentes de ca de mama, uno con antecedentes de estados iniciales receptores de estrógeno positivo a quienes se les inicia THR luego de 2 años del tratamiento y el otro con estados iniciales y sin datos de receptores a quienes se les inicia la THR luego de 10 años de tratamiento.

Sin embargo, lo que en la actualidad predomina es la ausencia de argumentos científicos basados en estudios bien conducidos que permitan cuantificar los riesgos verdaderos, aunque las observaciones indican que las bondades de la THR sobrepasan los riesgos si se tiene en cuenta la reducción de la mortalidad entre un 25 y 50% por enfermedad cardiovascular en las pacientes tratadas así como la prevención de la osteoporosis y la reducción del riesgo de fracturas.

Es precisamente el análisis juicioso de los riesgos versus los beneficios de la THR lo que debe predominar en la toma de decisiones al tener en cuenta los factores de riesgo más importantes para cada caso en particular.

Estudio de Bakos en Upsala con espesor endometrial inferior a 6 mm se podrían evitar el 50% de los raspados con dilatación y anestesia.

Para pacientes con bajo riesgo de recidiva como son los estados I y II A de bajo grado histológico, con ganglios negativos y receptores de estrógeno negativos puede considerarse una terapia con progesterona o sus derivados así como las demás medidas generales terapéuticas no hormonales dentro de los 2 primeros años siguientes al tratamiento y luego podrían utilizarse los estrógenos según criterio médico y de acuerdo con la calidad de vida de la paciente, previa información muy clara y completa sobre el balance de riesgos y beneficios, en la que toman parte el ginecólogo, el oncólogo, la paciente y también su familia si está indicado. Se deben tener en cuenta no solamente los factores de riesgo para cáncer de endometrio sino para otras patologías como la enfermedad cardiovascular y desde luego para carcinoma mamario, así como la edad de la paciente y el riesgo de presentar osteoporosis.

## FACTORES DE RIESGO PARA ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO

Obesidad	Sobrepeso 21 a 50 lbs	Riesgo 3X 10X
Nuliparidad		2 - 3X
Menopausia	> 52 años	2.4X
Diabetes Mellitus, Hipertensión		
Anovulación		
Nivel socioeconómico		

En el análisis de cada caso también se deben tener en cuenta algunos factores de protección para tumores endometriales como el antecedente de toma de anticonceptivos orales al menos por 12 meses, cuya protección se mantiene hasta por 10 años luego de haberlos suspendido. Igualmente

## FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER MAMARIO

Edad mayor de 40 años
Historia familiar de cáncer de mama
Primer parto después de los 35 años
Historia de Cáncer Endometrial y/o ovárico
Enfermedad Proliferativa con atipia
Obesidad, dieta rica en grasas
Historia de Cáncer en un seno
Estado inmunológico reprimido
Exposición excesiva a la radiación

el riesgo se reduce en un 30% cuando se fuma 1 paquete al día, desde luego que se incrementa el riesgo de cáncer pulmonar y los demás efectos devastadores del cigarrillo.

**RESPUESTA ENDOMETRIAL A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL VALORADA POR LA EXPRESION DE PROTEINA LIGADORA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA-1 EN EL ENDOMETRIO S.Suhonen, M. Haukkamaa, T. Holmström, P. Lähteenmaki, E Rutanen Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia.**

**Fertility and Sterility 1996; 65:776-782.**

Los autores buscaban valorar la respuesta del endometrio a la terapia parenteral con Progesterona a través de criterios morfológicos e inmunohistoquímicos tiñiendo la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1).

Se tomaron muestras de endometrio de 35 mujeres postmenopáusicas después de 12 a 22 meses de terapia continua combinada de estrógenos y progestágenos; 8 de ellas fueron tratadas con implante subdérmico liberador de levonorgestrel y 27 con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Epitelio atrófico con pronunciada reacción desidual en

el estroma se detectó al examen histológico de las muestras obtenidas de las pacientes tratadas con el DIU de progesterona; en 7 de las 8 pacientes tratadas con implante subdérmico de levonorgestrel el endometrio fue proliferativo. IGBFBP-1 fue detectada en las 27 muestras de pacientes tratadas con el DIU y sólo en 1 de las tratadas con el implante.

Los autores concluyen que hay una marcada diferencia entre la respuesta endometrial al levonorgestrel administrado por DIU del administrado por implante subdérmico, y que la respuesta de reacción desidual y atrofia epitelial inducida por el DIU de Levonorgestrel que fue asociada con la expresión de IGBFBP-1 en las células estromales desidualizadas.

**GROSOR DE LA PIEL, USO DE ESTROGENOS, Y MASA OSEA EN MUJERES DE EDAD MAYOR.**

**Baner D, Grady D, Pressman A, y el Estudio del grupo de Investigación de Fracturas Osteoporóticas Universidad de California, San Francisco. Estados Unidos. Menopause: 1994; 1: 131-136.**

El colágeno tipo I es el principal componente de piel y hueso. Partiendo de la hipótesis que la terapia de reemplazo hormonal preserva el grosor de la piel, y para determinar la relación entre masa ósea y grosor de la piel se ejecutó este estudio, en la muestra se incluyeron mujeres no negras mayores de 65 años, sin fracturas por osteoporosis, reuniendo 1072 pacientes. Información demográfica e histórica se cuestionó; se midió el grosor de la piel en la articulación metacarpo falángica media con un calibrador mecánico; la densidad ósea se midió por absorciometría de fotón único en el radio distal y medio y en el cráneo. Después de ajustar factores de confusión posibles, se encontró que por cada 10 años de

edad se reducía 8.6% el grosor de la piel, y cada 5 kg/m<sup>2</sup> de incremento en el índice de masa corporal se asoció con incremento en el índice de masa corporal se asoció con incremento del 3.8% del grosor de la piel. Las fumadoras tuvieron la piel más delgada que las no fumadoras. En las usuarias de estrógenos por cada 10 años se disminuía 1.7% el grosor de la piel. El grosor de la piel se asoció débilmente con la masa ósea del radio medio y el calcáneo. El uso de estrógenos se asoció a piel delgada por su efecto en el tejido graso. Concluyen que aunque el grosor de la piel y la masa ósea están relacionados, la relación es débil por ser como predictor de masa ósea.

**DECLINACION EN LA FECUNDIDAD FEMENINA RELACIONADO CON LA EDAD: UN ESTUDIO CUANTITATIVO CONTROLADO DE LA CAPACIDAD DE IMPLANTACION Y SOBREVIDA DE EMBRIONES INDIVIDUALES LUEGO DE FERTILIZACION IN VITRO**

**Michael G.R. Hull, F.R.C.O.G, Charlotte F. Fleming, M.R..O.G., Abtony O. Hughes, M. Phil., Alan McDermond, F.R.C. Path. Universidad de Bristol, Reino Unido. Fertility and Sterility 1996; 65: 783-790.**

**OBJETIVO:** Determinar estrictamente las tasas de implantación por embrión y nacidos vivos en relación con la edad materna, que podría representar la fertilidad natural al menos en términos relativos.

**DISEÑO:** Estudio Comparativo de IVF-ET de resultados controlando variables de confusión que incluyen causa y duración de la infertilidad, historia de embarazos previos, tratamiento hormonal, ciclo de tratamiento y número de embriones transferidos y disponibles.

**LUGAR:** Servicio Universitario de Fertilidad Comprensiva.

**PACIENTES:** Todas las parejas (n=561) en su primer ciclo de tratamiento de lograr una colección de óvulos, las mujeres con útero normal y ciclos ovulatorios y hombres con esperma normal.

**INTERVENCIONES:** Método estandarizado de desensibilización hipofisiaria, estimulación ovárica, IVF-ET y como máximo tres embriones transferidos.

**PRINCIPALES MEDIDAS DE SEGUIMIENTO:** Oocitos, embarazos y nacidos por ciclo, fertilización y tasas de clivaje, implantación de embrión y tasas de nacidos vivos.

**RESULTADOS:** El número de oocitos y consecuentes embriones declinan con la edad pero la fertilización y clivaje se elevan levemente. Las tasas de implantación de los embriones fueron reducidas cuando no más de 3 embriones estaban disponibles, especialmente en mujeres entre 35 y 39 años (6.2%) o mayores al compararse con 4 o más embriones

(17.1%), pero fue igualmente bajo en todas las mujeres por encima de los 40 años, las tasas de implantación por embrión fue de 18.2%, 16.1%, 15.3% y 6.1%, respectivamente y las de nacidos vivos fue de 15.7%, 12.1%, 12.0% y 3.5%.

**CONCLUSIONES:** La habilidad de implantación del embrión y su sobre vida declina gradualmente después de los 30 años de edad, pero más de dos terceras después de los 40 años y en más jóvenes con capacidad ovárica reducida.

### **TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y LIPIDOS: ¿EL ACETATO DE NORETHISTERONA TRANSDERMICO ES MEJOR QUE EL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA ORAL?**

**Francesco Pansini, Paola Albertazzi, Gloria Bonaccorsi, Laura Zanotti, Carlo Campobasso, Giovanni Vigna, Roberto Pisati, Gioacchino Mollica. Departamento de Ginecología y Obstetricia y de Medicina Interna de la Universidad de Ferrara, Italia. Menopause 1994; 1(3): 119-123.**

Evaluamos el efecto del acetato de norethisterona transdérmico (NETA) versus el acetato de medroxiprogesterona oral (MPA) sobre el perfil lipídico de 28 mujeres postmenopáusicas tomando terapia de reemplazo hormonal para los síntomas climatéricos. Todas usaron parches convencionales que liberan 0.050mg/día de estradiol. Sin embargo, 14 recibieron el parche de NETA transdérmico (0.25mg/día) por 14 días del ciclo y el otro grupo recibió 14 días de MPA 10mg/día. Las pacientes se asignaron al azar a cualquiera de los grupos en cuanto a cumplimiento y efecto igualmente efectivas en terapias hormonales fueron igualmente efectivas en mejorar los síntomas climatéricos.

A todas se les realizó mediciones de lípidos dos veces, la primera antes de iniciar el tratamiento y luego durante la fase progestacional del décimosegundo y último ciclo. El colesterol total (TC), las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los

triglicéridos no cambiaron significativamente durante ambos tratamientos. El estradiol transdérmico asociado a MPA oral redujo significativamente las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en un 17.9% ( $p<0.05$ ) e incrementó significativamente relaciones LDL-C/HDL-C y TC/HDL-C en un 61.7% ( $p<0.05$ ) y 33.1% ( $p<0.05$ ) respectivamente. En contraste, la administración de NETA transdérmico no afectó significativamente los niveles de HDL-C (-1.9%) y, consecuentemente alteradas, con un 3.3% y 6.0% de incremento para TC/HDL-C y LDL-C/HDL-C respectivamente. Hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.05$ ) en el cambio neto del LDL-C entre MPA y NETA (+8.5 y -8.0 mg/dl, respectivamente). Por lo tanto concluimos que la asociación de NETA transdérmico y estradiol transdérmico ejerce un impacto benigno relativo sobre el perfil de las lipoproteínas en comparación a la asociación con MPA oral.

**TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGENICO A BAJAS DOSIS PARA LAS MUJERES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.** Takeyoshi Ohkura, Kunihiro Isse, Kenji Akazawa, Makoto Hamamoto, Yoshimasa Yaoi, Nobuyoshi Hagino. Departamneto de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Koshigaya, escuela de Medicina de la Universidad de Saitama, departamentos de Siquiatría, Ginecología y Obstetricia y de Neurología del Hospital Geriátrico Metropolitano de Tokyo, departamento de Biología estructural y Celular de la Universidad de Texas, USA. Menopause 1994; 1: 125-130.

Este estudio fue diseñado para investigar los efectos de la terapia de reemplazo hormonal estrogénica a bajas dosis sobre las funciones cognitivas en mujeres con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Diez pacientes recibieron 0.625 mg/día de estrógenos conjugados durante 21 días, descansando 7 días. Este ciclo se repitió por 5 meses en los 10 pacientes (grupo de tt). Otras 10 pacientes se tomaron como grupo control. Mediciones Sicométricas con el test Minimental y la Escala Hasegawa de Demencia se realizaron mensualmente. Los promedios totales del minimental, al quinto mes fueron significativamente más altos en el grupo tratado que en grupo control ( $p<0.05$ ), en tanto el puntaje promedio en la escala de Demencia no fue significativamente más alto. La diferencia significativa en los puntajes prome-

dios de cada pregunta del minimental, en el quinto mes se observó en aquellos concernientes a orientación en tiempo y repetir tres objetos. La diferencia en los promedios de las preguntas del test de Demencia fue mayor en aquellas que hablan de eventos recientes y repetir cinco objetos. Estos resultados sugieren que las terapias de reemplazo hormonal estrogénico con 0.625 mg/día podría mejorar las funciones cognitivas o enlentecer la tasa de declinación cognitiva en pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve a moderada. El mecanismo responsable de tal mejoría sería: Aumento en la actividad de la colina acetil-transferasa aumentando la cantidad de acetil colina cerebral, los estrógenos como factor neurotrófico y un papel en la reparación neuronal a la injuria. Además mejoría en el flujo sanguíneo cerebral regional y la actividad electroencefalográfica.

**PREVALENCIA DE DISTRESS PSICOLOGICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS ATENDIDAS EN CLINICA DE MENOPAUSIA Y EL EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN SU ESTADO MENTAL.** B. Maoz, A. Shiber, S. Lazer y G. Kopernik. Departamento de Ginecología y Psiquiatría, Soroka Medical Centre, Ben Gurion University of the Negev, Beer Shevs, Israel. *Menopause*: 1994; 1: 37-41.

Cuarenta y ocho mujeres con menopausia natural o quirúrgica, atendidas en la clínica de ginecología y menopausia, fueron examinadas por un psiquiatra con el cuestionario de salud general-28 y la escala de Hamilton para ansiedad y depresión antes de iniciar su tratamiento, para medir su grado de distress psicológico. Este grado fue especialmente alto en las mujeres con menopausia quirúrgica. Luego de seis meses, en los que 36 de las pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal, se repitió la valoración por el psiquiatra y se

encontraron valores de distress mucho menores, por lo que no se requirió manejo psiquiátrico en ningún caso. La mejoría en el estado psicológico puede ser parcialmente atribuida a la atención especial prestada en una clínica especializada en menopausia, pero es probable que sea resultado de la terapia de reemplazo hormonal.

**Palabras Clave:** Efectos de la terapia de reemplazo hormonal-Distress psicológico-Postmenopausia.

**BIOSINTESIS-REGULACION, ACCION, EFECTOS A DISTANCIA DE LOS ESTROGENOS Y VALOR DE SU MONITORIZACION EN LOS CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA.** Zeev Shoham MD, Morey Schachter MD. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Kaplan Hospital, Hebrew University, Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel. *Fertility and Sterility* 1996; 65: 687 - 701.

**RESUMEN OBJETIVO:** El artículo revisa el conocimiento actual concerniente de la biosíntesis de los estrógenos, su regulación y acción, especialmente en lo concerniente a los efectos tanto locales como remotos de esta hormona, y examinar la efectividad y valor pronóstico de la monitoría de las concentraciones de la hormona y la respuesta endometrial en los ciclos ováricos estimulados.

Se identificaron los estudios relacionados específicamente con la biosíntesis de los estrógenos, vías enzimáticas, fisiología del receptor estrogénico, y los aspectos clínicos de la monitorización de los niveles de estrógenos a través de la búsqueda en la literatura y el Medline.

**RESULTADOS:** La unidad básica de la actividad ovárica es la foliculogénesis, que tiene un doble propósito: la maduración del oocito y la producción de esteroides. Las células esteroidogénicas de la granulosa y de la teca cooperan bajo el control de las gonadotropinas para producir estrógenos estimulando la producción de RNA mensajeros de las enzimas involucrados en la esteroidogénesis. La síntesis de esteroides se amplifica posteriormente por la acción de factores de crecimiento local y la multiplicación de las células foliculares. La síntesis de estrógenos es dirigida por la FSH, y solo pequeñas cantidades de LH son suficientes para la amplificación del potencial estrogénico de los folículos. Sin embargo, el

crecimiento preovulatorio de los folículos puede suceder sin LH, regulada solo por la FSH, aún en la presencia de niveles periféricos bajos de estrógenos. La maduración del oocito y la fertilización pueden realizarse independientemente del ambiente estrogénico, por lo que se puede asumir que los estrógenos tienen una función mínima autocrina y paracrina. El efecto más notable de la producción folicular de estrógeno es la de promover un endometrio receptivo adecuado para la implantación del embrión. Los ciclos de tratamiento clínico pueden monitorizarse efectivamente midiendo la respuesta del órgano blanco del estrógeno más que midiendo las concentraciones absolutas séricas de los estrógenos o seguimientos foliculares ecográficos.

**CONCLUSION:** La producción folicular estrogénica es regulada por una compleja red de señales sinérgicas que producen una esteroidogénesis óptima. De manera más importante, el efecto de los estrógenos es verdaderamente endocrino, preparando el endometrio para la implantación. De esta forma, el objetivo para las estrategias de monitoría y tratamiento efectivos deben enfocarse en valorar directamente la actividad biológica del estrógeno en la medida que optimiza la receptividad endometrial anticipando la implantación subsecuente.

**TERAPIA HORMONAL Y EJERCICIO.** Dr. Notelovitz

La menopausia actualmente es entendida como el último período menstrual, encontrándose en sociedades occidentales alrededor de los 51 años. El climaterio empíricamente se ha dividido en tres décadas por necesidades clínicas: el climaterio temprano de los 35 a los 45 años; perimenopausia de los 46 a los 55 años y el climaterio tardío de los 56 a los 65 años. La alteración de la función ovárica durante el climaterio temprano presenta trastornos del ciclo y hemorragia uterina disfuncional, durante la perimenopausia aparecen oleadas de calor, cambios de temperatura, del comportamiento y de

sueño. La privación crónica estrogénica lleva a la vaginitis atrófica, síndrome uretral e incontinencia urinaria. Sin embargo, hay dos complicaciones potencialmente asistémicas con serios efectos adversos tanto en la morbilidad como en la mortalidad durante la postmenopausia como son la osteoporosis y la enfermedad aterogénica. El ejercicio juega un papel muy importante en la calidad de vida durante este período.

La mujer pierde aproximadamente 0.12% de hueso cortical y 0.19% de hueso trabecular, por año, después de los 30



años. Después de los 50 años hay una disminución aproximada del 25% de hueso cortical y 31.7% de hueso trabecular<sup>1</sup>. Se sabe que el pico de masa ósea está alrededor de los 30 a 35 años y que para evitar la pérdida de hueso en el climaterio temprano se debe asociar a un aumento de la ingesta de calcio y un programa osteogénico de ejercicio. Tales prácticas deben ser usadas para evitar la pérdida de hueso durante el climaterio. Para las mujeres que tienen osteoporosis, un régimen de caminata puede ser satisfactorio y deben evitarse las flexiones sobre la espalda.

¿Cómo adquirir más hueso? Se sabe que las fuerzas mecánicas juegan un papel importante en la formación y función del hueso y que la inmovilización lleva a una severa pérdida, mientras que la carga repetida produce una hipertrofia. La frecuencia y el grado de actividad son importantes: el ejercicio prolongado produce fatiga y fracturas microscópicas pero en intervalos regulares es benéfico.

La actividad excesiva produce fracturas por estrés, como aparece en las corredoras de larga distancia. El reposo en cama produce una pérdida de mineral óseo del 4% por mes y puede ser mayor en los casos de inmovilización. Tres horas diarias de reposo con efectivas para reponer la pérdida mineral, mientras que cuatro horas caminando previenen la pérdida ósea. La osteogénesis de los huesos largos requieren de un estrés mecánico, por ejemplo: cuando se colocan electrodos en la capa opuesta del hueso hay un potencial eléctrico negativo, de la cara cóncava a la convexa la resultante es que el estímulo piezoeléctrico estimula nuevo crecimiento óseo.

Algunas investigaciones sobre el efecto del ejercicio y sobre la densidad mineral ósea han podido demostrar que el estímulo mecánico, la actividad muscular y la gravedad, son capaces de iniciar en las células óseas el programa genético para su crecimiento y diferenciación, estimulando el remodelado óseo tanto a nivel trabecular como cortical. Por otra parte se sabe que el ejercicio incrementa la matriz de colágeno en el fémur de ratas adultas<sup>2</sup>. Si este programa se encuentra asociado a la ingesta de calcio y a la terapia hormonal de sustitución los resultados son excelentes. Cavanaugh<sup>3</sup> ha demostrado que un programa regular de caminata durante un año previene la pérdida de densidad ósea vertebral en mujeres premenopáusicas, pero no previene la producida por deficiencia estrogénica.

Una vez establecida la osteoporosis, el ejercicio puede agravar las microfracturas estableciéndose que los ejercicios

que incluye programas de extensión de la espalda pueden producir 16% fracturas, flexión 89%, extensión más flexión 53%, frente a 67% del grupo que no hace ejercicio<sup>4</sup>. Se recomienda el baile de salón, danzas folclóricas, ejercicio de salón en grupo, bicicleta estática, natación, contraindicándose el baile con exceso de movimiento como los modernos o el jazz.

Es conocido que la paciente ooforectomizada joven por debajo de los 35 años, tiene 7 veces más riesgo de sufrir infarto del miocardio frente a mujeres premenopáusicas, y que después de la menopausia aumenta el riesgo tanto de morbilidad como de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. El ejercicio ha podido demostrar su efecto benéfico sobre la enfermedad coronaria, arterioesclerosis, hipertensión, hiperinsulinemia, diabetes, grasa abdominal<sup>4</sup>.

Durante el período postmenopáusico se ha encontrado un incremento de los niveles tanto de colesterol como de LDL, ambos asociados a enfermedad arterioesclerótica. Un programa regular de ejercicio a largo plazo promueve cambios benéficos en los niveles de los lipoproteínas, especialmente de las HDL<sup>2</sup>, debido a un aumento de la lipoprotein lipasa, enzima responsable del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. El efecto cardioprotector se obtiene con un programa a 3 meses de ejercicio regular, son beneficiosos para evitar la enfermedad coronaria. El ejercicio, además, produce una sensación de bienestar y puede evitar la depresión y la ansiedad de este período de la vida de la mujer.

## BIBLIOGRAFIA

1. Notelovitz M, Shangold MM. Menopause in Women and Exercise Physiology and Sports Medicine. Second Edition.
2. Chvapil M, Bartos D, Bartos F. Effect of long-term physical stress on collagen growth in the lung, heart and femur of young and adult rats. Gerontología 1973; 19: 263.
3. Cavanaugh DJ, Cann CE. Brisk walking does not stop bone loss in postmenopausal women. Bone, 1988; 9: 201.
4. Mason JE, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. Lancet 1991; 338: 774.

Los niveles de lípidos y lipoproteínas son unos buenos predictores en el desarrollo de la arterioesclerosis cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. Diferentes factores contribuyen en los que se incluyen la edad, dieta, obesidad, genéticos y cambios hormonales. Estudios tanto longitudinales como cross-sectional han demostrado que los niveles de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos se aumentan después de la menopausia. Hay dificultad para determinar el papel que desempeñan las hormonas exógenas sobre las lipoproteínas y sus efectos para reversar los cambios producidos a nivel cardiovascular.

Una notable reducción de la enfermedad coronaria está asociada a la terapia de las HDL. Sin embargo, en estudios experimentales el efecto benéfico deriva de la acción sobre la pared arterial y la placa arterioesclerótica, la cual no está relacionada con los cambios de las lipoproteínas a nivel plasmático. Es posible que otros efectos metabólicos de la terapia hormonal de sustitución, tal como reducción en la Lp(a) o modificaciones en las subfracciones HDL o LDL, pueden contribuir al efecto benéfico sobre la enfermedad coronaria. Hasta el momento es incierto como la terapia con progestinas pueden disminuir los efectos benéficos de los estrógenos.

Los triglicéridos endógenos son secretados con el colesterol y los fosfolípidos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales contienen moléculas de alto peso molecular como la Apo B y Apo C. Los triglicéridos en forma de VLDL son hidrolizados en tejidos periféricos por acción de la lipoprotein lipasa, la cual libera los lípidos VLDL, ApoE y ApoC, conformando lipoproteínas de alta densidad (HDL). El metabolismo de las grasas exógenas operan en forma similar, las cuales son transportadas de la luz intestinal al plasma como quilomicrones (estructura similar a la VLDL) un poco más largas y cuyas moléculas son de bajo peso molecular denominadas ApoB-48. La oxidación de los lípidos en la pared arterial parece ser un factor importante en la proliferación celular que lleva a una alteración plaquetaria y la placa arterioesclerótica. Recientemente otra lipoproteína Lp(a) se ha reconocido como un marcador de riesgo coronario en estudios epidemiológicos.

Las HDL contienen proteínas como la Apo AI derivadas del intestino y del hígado, y ciertas subpoblaciones de ApoAII, ApoC y ApoB.

La enzima lecitin-colesterol-aciltransferasa (LCAT) activada por la ApoAI, convierte las partículas de colesterol no esterificado y subpartículas de HI2 y HL3. La acción principal de estas lipoproteínas son: a) por vía enzimática el intercambio de los depósitos de lipoproteínas hacia triglicéridos, b) promover el transporte inverso del colesterol c) eficacia en la depuración de los triglicéridos d) disminución de las peroxidasas lipídicas e) aumento de las Apol.

La terapia estrogénica ha demostrado un aumento en el promedio de producción de triglicéridos y VLDL ApoB100, en primates se ha encontrado un aumento de ApoI y Apo II. Altas dosis de etinil estradiol en mujeres postmenopáusicas ha demostrado un incremento en las HDL ApoAI3, por otra parte el tratamiento con estrógenos resulta en un aumento en la actividad de la lipasa hepática disminuyendo la depuración fraccional de las HDL.

Clínicamente se ha podido demostrar un aumento de triglicéridos, VLDL dosis dependiente, HDL y específicamente de HDL2, disminución de las LDL, su efecto sobre las lipoproteínas es mayor por vía oral que por vía sistémica.

En relación con los progestágenos naturales no se han encontrado cambios significativos en las lipoproteínas plasmáticas. Las progestinas sintéticas de origen androgénico aumentan la actividad de la lipasa hepática reduciendo los niveles de las HDL2, disminuyendo los triglicéridos y por un mecanismo poco entendido modifica la resistencia a la insulina incrementando la VLDL, reduciendo las HDL colesterol. Clínicamente al agregar una progestagena muestra incremento variable de los triglicéridos y de las VLDL, dependiendo de su actividad androgénica, los derivados C21 hidroxiprogesterona son menos activos que los derivados de los 19 Nortestosterona como la noretindrona y levonorgestrel. Las modificaciones sobre la LDL son mínimas y recientemente se ha descrito que al agregar al acetato de medroxiprogesterona a la terapia estrogénica en forma continua, ha habido un aumento de las HDL5. En general se ha podido demostrar modificaciones significativas en los lípidos al agregar un progestágeno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wagner JD, Clarkson TB et al. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkey. *J Clin Invest* 1991; 88: 1995-2002.
2. Witztum JL. The role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 285: 353-365.
3. Schaefer EJ, Foster DM et al. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:262-267.
4. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992; 231: 25-30.
5. Weinstein L, Bewtra C, Gallager JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1534-1542.

\* Colaboradores:

William Onatra H., MD. Universidad Nacional de Colombia, Instituto Materno Infantil, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Bogotá; Jorge Rubio, MD. Residente III Gineco-Obstetricia; Diana Stella Duarte, MD. Residente IV Endocrinología.