



ISSN 1234-5676

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 3 No. 1 Resolución Mingobierno No 107 - febrero/95

ENERO - ABRIL 1997

PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

**AÑO**

1997 **VOLUMEN** Volumen 3 NO. 1

**ARCHIVO**

Portada  
Pages from 3\_1-2  
Pages from 3\_1-3  
Pages from 3\_1-4  
  
Pages from 3\_1-5  
  
Pages from 3\_1-6  
  
Pages from 3\_1-7  
  
Pages from 3\_1-8  
  
Pages from 3\_1-9  
  
Pages from 3\_1-10  
  
Pages from 3\_1-11  
  
Pages from 3\_1-12  
  
Pages from 3\_1-13  
  
Pages from 3\_1-14  
  
Pages from 3\_1-15  
  
Pages from 3\_1-16  
  
Pages from 3\_1-17  
Pages from 3\_1-18

**TITULO**

Portada  
Tabla de contenido  
Créditos  
Editorial - Madurez y vejez  
Trabajos presentados en el Primer  
Curso de actualización en  
Planificación Familiar, Climaterio y  
Menopausia. Santafé de Bogotá,  
23 y 24 de agosto de 1996  
Aspectos sociodemográficos de la  
menopausia y el climaterio en y  
Colombia y en Santafé de Bogotá  
Alimentación y necesidades  
nutricionales durante el climaterio  
Síndrome urogenital de las post-  
menopausia definición y manejo del  
mismo  
Tratamiento farmacológico de la  
osteoporosis postmenopáusica  
Lipoproteínas, obesidad y riesgo  
cardiovascular  
Tratamiento hormonal de la pacientes  
Menopáusica con enfermedad  
coronaria isquémica  
¿Es la edad un límite para la terapia de  
sustitución hormonal?  
Evaluación endometrial en el sangrado  
uterino anormal  
Vías de administración de la terapia  
hormonal de suplencia  
Epidemiología y patogénesis de la  
osteoporosis  
Vivir con plenitud y calidad en la  
madurez de la vida  
\*Síntomas climatéricos más frecuentes  
en una unidad de  
menopausia. Barranquilla.  
Resúmenes bibliográficos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

## CONTENIDO

### Editorial

Madurez y vejez

Se necesita un cambio en la educación médica

Fabio Sánchez Escobar, MD.

### Revisión de Tema

Trabajos presentados en el Primer Curso de actualización en Planificación Familiar, Climaterio y Menopausia. Santafé de Bogotá, 23 y 24 de agosto de 1996.

Introducción: Jaime Urdinola, MD

Aspectos sociodemográficos de la menopausia y el climaterio en y Colombia y en Santafé de Bogotá

Jaime Urdinola, MD

\* Alimentación y necesidades nutricionales durante el climaterio.

Yolanda Rodríguez, MD.

\* Síndrome urogenital de las post-menopausia definición y manejo del mismo

Oscar Angel Villalobos, MD.

\* Tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusica

Monique Chalem, MD

\* Lipoproteínas, obesidad y riesgo cardiovascular

William Onatra Herrea, MD

\* Tratamiento hormonal de las pacientes Menopáusica con enfermedad coronaria isquémica Jorge León Galindo, MD

\* ¿Es la edad un límite para la terapia de sustitución hormonal?

Bernardo Moreno Escallón, MD

\* Evaluación endometrial en el sangrado uterino anormal

Ricardo Rueda Sáenz, MD

\* Vías de administración de la terapia hormonal de suplencia

Juan Carlos Vargas Rugeles, MD

\* Epidemiología y patogénesis de la osteoporosis

Enrique Ardila Ardila, MD

### Trabajo de investigación

\* Vivir con plenitud y calidad en la madurez de la vida

Fabio Sánchez, MD., Rosa Ofelia Alvarez, MD.

\* Síntomas climatéricos más frecuentes en una unidad de menopausia. Barranquilla.

The more frequent climateric symptoms. Menopausal unity. Barranquilla,

Israel Díaz, MD., Ricardo Torrents, MD., Israel Díaz Yunez, MD

### Resúmenes Bibliográficos

#### Bibliography Summary

Seminario interdisciplinario de metabolismo óseo

- Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna - Hospital San Juan de Dios. Santafé de Bogotá. Segundo semestre de 1996

\* Introducción.

Enrique Ardila, MD..

\* Mecanismos moleculares y celulares en la pérdida ósea (Aspectos que se trataron en el

Congreso Mundial de Osteoporosis realizando en Mayo de 1996 en Amsterdam, Holanda)

Carlos A. Cañas D., MD...

\* El ejercicio terapéutico en la prevención de la pérdida de hueso

Edgar Cortes Reyes, MD..

\* El propanato de fluticasona no influye en el metabolismo óseo, en contraste con el dipropionato de beclometasona

Galia C. Fonseca, MD...

\* Cafeína y pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas sanas

Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women

Nora Vergara, MD..

\* Papel de ingesta de calcio en la modulación del incremento de la función paratiroidea y de la resorción ósea relacionadas con la edad  
Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption César A. Jiménez, MD...

\* Departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana. Fundación Santafé de Bogotá.

Jorge E. Medina M., MD...

\* Terapia de reemplazo hormonal en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. Un estudio de cohorte.

Hormone replacement therapy in breast cancer survivors a cohort study...

\* Prevalencia de los síntomas menopáusicos en mujeres con historia de cáncer de seno y actitudes hacia la terapia de reemplazo estrogénica.

Prevalence of menopausal symptoms among women with history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy...

\* Niveles hormonales circulantes en mujeres que recibieron diferentes regímenes de terapia de reemplazo hormonal.

Circulating hormone levels in menopausal women receiving different hormone replacement therapy regimens

\* Clínica de climaterio. Unidad de endocrinología ginecológica e infertilidad. Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Universidad del Valle. Laura Granados, MD Jorge Gutiérrez, MD, René Martínez, MD, Luis Silva, MD, Gustavo Gómez, MD...

\* Acetato de megestrol para la prevención de las oleadas de calor  
Megestrol acetate for prevention of hot flashes..

\* El uso de estrógenos y progestinas y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas

The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women

\* Terapia de reemplazo hormonal y fracturas en la mujer anciana...

\* Efectos a corto plazo de los estrógenos conjugados sobre la producción ósea en mujeres ancianas..

\* Clínica de climaterio. Unidad de Biología Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Universidad Nacional. Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá.

Henry Caicedo B., Residente Endocrinología..

\* ¿La ovulación incesante incrementa el riesgo de menopausia precoz?  
Does incessant ovulation increase risk for early menopause?

\* La obesidad afecta los niveles de estradiol circulante de mujeres premenopáusicas hirsutas recibiendo acetato de Leuprolide de depósito  
Obesity affects circulating estradiol levels of premenopausal hirsute women receiving Leuprolide acetate depot

\* Un estudio prospectivo a dos años de progestina en mujeres postmenopáusicas. Efecto sobre los lípidos y otros parámetros metabólicos

\* Inicio de la menopausia en mujeres expuestas a dietilstilbestrol in utero.  
Onset of menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero

\* A prospective two-year study of progestin given alone in postmenopausal

women: effect on lipid and metabolic parameters

**REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION DE MENOPAUSIA**

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

RESOLUCION MINGOBIERNO No. 107 DE 1995

**VOLUMEN 3 No. 1**  
**DIRECTORES**

WILLIAM ONATRA, MD  
ISRAEL DIAZ. MD

FABIO SANCHEZ, 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-SECRETARIA  
FRANCISCO GARCIA M., 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 NORTEDE SANTANDER**

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

**ZONA ORIENTE 2 - CAPITULO DE SANTANDER**

HERMES JAIMES C., MD-PRESIDENTE  
ELIZABETH H. DE LIZCANO, N.D.-SECRETARIA LUZ A.  
LEDESMA, MD-TESORERA

**ZONA OCCIDENTE-CAPITULO ANTIOQUIA**

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

**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

# EDITORIAL

## MADUREZ Y VEJEZ Se necesita un cambio en la Educación Médica

**E**l aumento en la expectativa de vida y la disminución en la mortalidad infantil han generado un incremento acelerado en la población mundial, fenómeno que se refleja en la pirámide poblacional de cada uno de los países, en donde Colombia no es la excepción.

Es necesario que la población de hombres y mujeres en el climaterio y en la senectud se encuentre en las mejores condiciones de salud, comprometidas con su actividad física y nutricional, ejerzan su capacidad intelectual y hasta donde se pueda su actividad laboral, con el fin de que continúen productivas durante largo tiempo, se sientan satisfechas consigo mismo y no sean una carga para la familia y sociedad.

Para lograr este objetivo es necesario cambios de actitud y orientar a la sociedad con respecto a la conservación de la salud. Esta labor se debe iniciar con el estudiante de medicina y con el conjunto de médicos, a quienes se le debe preparar no sólo para atender enfermos en clínicas y hospitales, sino también para orientar, apoyar y educar a las personas sanas con el fin de detectar, evitar y controlar los factores de riesgo, programar y fomentar la actividad física y una nutrición adecuada, con el fin de disminuir la morbilidad y conservar la salud del individuo y de la comunidad.

Hasta ahora, la mayor parte de la educación en gineco obstetricia se ha dedicado sólo al estudio de la vida reproductiva de la mujer y en especial al embarazo y sus complicaciones, la cirugía ginecológica, en menor grado a la planificación familiar y recientemente al manejo de nuevas tecnologías, pero es poco lo que se enseña sobre la niñez, la adolescencia, la madurez y la senectud, etapas que ocupan la otra mitad de la vida de la mujer y del ser humano. Es por ello que se debe ampliar el campo de acción en la educación médica, y con mayor énfasis en las diferentes especialidades en especial en gineco obstetricia y medicina interna.

Una mujer de 70 años ha vivido el 35% de su vida en el climaterio, época de elevada morbilidad, pues tanto la edad como la menopausia se comportan como cardiovascular y la osteoporosis, entidades que la paciente espera que su médico esté capacitado para diagnosticar, tratar y orientar su problema.

Los cambios poblacionales exigen que la actividad no se realice sólo en el consultorio, es necesario que se proyecte a la comunidad y conjuntamente con ella, se comprometan ambos en la conservación de la salud, por esta razón es necesario que el médico ejerza un papel de liderazgo, participe activamente en las campañas masivas de educación, intervenga en los diferentes medios de comunicación hablada y escrita, con un lenguaje sencillo y fluido pero con un soporte científico, para que llegue a la comunidad, imparta educación, motive a reconocer y evitar los factores de riesgo y de esta manera pueda propiciar una vida con **calidad y plenitud**.

Son las diferentes facultades de medicina del país las llamadas a revisar su currículo para propiciar el entrenamiento integral del personal de salud, se les capacite no sólo en ver al individuo como un todo, sano, en las diferentes etapas de la vida, sino prepararlos en el manejo de grupos, expresión verbal y escrita y demás técnicas necesarias que le permitan asumir el liderazgo que se necesita.

**La Asociación Colombiana de Menopausia** por intermedio de los diferentes capítulos viene liderando programas masivos de educación dirigidos a médicos, profesiones afines y a la población en sus diferentes etapas de la vida, a través de los medios de comunicación y tiene la esperanza de que en el futuro el estudio del climaterio masculino sea liderado también por personas estudiosas y expertas en el tema para que trabajen conjuntamente con nuestra Asociación.

**Fabio Sánchez Escobar, MD**

## **PRIMER CURSO DE ACTUALIZACION EN PLANIFICACION FAMILIAR Y CLIMATERIO Y MENOPAUSIA**

---

**Jaime Urdinola, M.D.**

Ginecólogo Endocrinólogo

Profesor de la Escuela Colombiana de Medicina

### **Introducción**

Durante los días 23 y 24 de agosto de 1996 se llevó a cabo en Santafé de Bogotá, en el Auditorio de la Escuela Colombiana de Medicina, en Primer Curso de Actualización en Planificación Familiar y Climaterio y Menopausia. Este fue organizado por la Unidad de Climaterio y Menopausia del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Simón Bolívar y la Escuela Colombiana de Medicina.

Se realizó una sesión plenaria continua, tratando en relación con el climaterio y la menopausia los aspectos sociodemográficos, nutricional, urogenital, sexualidad, osteoporosis, riesgo cardiovascular y manejo hormonal de la mujer con cardiopatía, el cáncer ginecológico y su relación con las hormonas, la edad como límite para la terapia de sustitución hormonal, la hemorragia uterina anormal, las situaciones médicas especiales, las formas de terapia de todos estos problemas así como el manejo de los efectos secundarios.

Fueron invitados 13 expositores que realizaron 14 presentaciones, que permitieron la familiarización y profundización en estos temas, en áreas con conocimientos estableci-

dos así como mostrando resultados de la experiencia y la investigación nacional. De acuerdo con los propósitos de la Escuela Colombiana de Medicina, se estimuló de esta forma el buen ejercicio clínico para mejorar el cuidado actual de la mujer colombiana al reforzar las capacidades de los participantes en el curso. Hasta ahora ha existido un vacío desde el punto de vista académico en relación con este tema, ya que tanto los docentes en Ginecología como aquellos colegas que realizan actualmente su especialización no contaban con un espacio para este propósito. No se desconoce la actividad que se realiza en los congresos o simposios que tratan estos tópicos, pero desafortunadamente razones de tiempo y del número de asistentes, es muy difícil el contacto estrecho y la discusión directa que se pueda dar a continuación de las presentaciones.

Para esta edición de la revista, se cuenta con los resúmenes de diez de los expositores. Se comparte así con los lectores el conocimiento obtenido, confiando de esta manera que el curso amplíe sus beneficios mediante su publicación.

# ASPECTOS SOCIODEMOGRAFICOS DE LA MENOPAUSIA Y EL CLIMATERIO EN COLOMBIA Y EN SANTAFE DE BOGOTA

**Jaime Urdinola, M.D.**

Ginecólogo Endocrinólogo

Profesor de la Escuela Colombiana de Medicina

Asociación Médica de los Andes

Tradicionalmente, por razones de la explosión demográfica que ha vivido el país en las últimas 3 ó 4 décadas, la información estadística oficial disponible se ha referido a la mujer que se encuentra en su ciclo reproductivo, y poca o casi ninguna atención se le ha proporcionado a aquella que lo ha concluido y entra en la etapa del climaterio. A esto se suma el hecho que las cifras consolidadas del último censo de 1993 no han sido dadas a conocer, siendo la información estadística incompleta, y no contando hasta el momento sino con la publicación de María Luisa Chiappe de Villa I.

Se comenta enseguida algunos aspectos con base en la información actualmente disponible, haciendo referencia a algunos aspectos puntuales en salud.

## Envejecimiento de la población

La etapa de transición demográfica es aquella en que la proporción de niños y jóvenes tiende a disminuir a medida que la mortalidad y la fecundidad desciende, proceso progresivo y de largo plazo asociado al progreso social y económico de los países, dando como resultado el envejecimiento de la población, fenómeno en el que el número de personas en edad adulta o ancianos aumenta y disminuye el número de jóvenes. El fenómeno no se aceleró después de la década de los años 70 en general, y a nivel urbano después de la década de los años 60. Así la población femenina joven, menor de 15 años se ha reducido de un 46.6% en 1964 a 30.6% en el año 2000. La relación entre las mujeres de 15 a 49 años frente a las mayores pasa de 20 en 1951 a 25 en el año 2000.

## Envejecimiento de la población por grupos de edad en porcentaje en Colombia<sup>1</sup>

	1964	1973	1985	1990	1995	2000
0-14	46.6	44.2	37.0	35.4	33.1	30.6
15-49	43.6	45.8	51.8	53.0	54.6	55.7
>50	9.8	10.0	11.2	11.6	12.3	13.7

## Aumento en términos absolutos del número de mujeres > 50 años en diferentes años

* 1951 - 625.000	* 1985 - 1.673.000
* 1964 - 800.000	* 1995 - 2.300.000
* 1973 - 1.060.000	* 2000 - 2.800.000

Las consecuencias más importantes son el aumento en la proporción de dependencia, lo que hará más difícil para las personas en edad de producción su sostenimiento. Será necesario gastar más en salud por el aumento de la edad, aunque a tendencia mundial en países con escasos recursos es el de descuidar este grupo poblacional con menores oportunidades de asistencia social, darles menor apoyo y permitir que su soledad sea mayor.

## Participación de la mujer adulta en la fuerza de trabajo

Si la mujer participa laboralmente, recibirá beneficios en atención en salud que teóricamente aumentarán su esperanza de vida. Esta participación ha venido creciendo significativamente en las últimas décadas:

## Participación laboral de la mujer en Colombia en la fuerza de trabajo en diferentes años

* 1984 = 30.5%	* 1994 = 37.5%
* 40% solamente se benefician de la seguridad social	

Esto se debe al mayor nivel educativo que han alcanzado las mujeres, con las mayores expectativas de desarrollo personal que éste genera, pero también por la población que obliga a la mujer a ingresar a la fuerza de trabajo para aumentar los exiguos ingresos del hogar. También, a la creciente frecuencia de separaciones y divorcios que genera una mayor proporción de mujeres jefes de hogar, especialmente en las ciudades. Y a esto se le suman las viudas, que con las separadas/divorciadas se ven en una mayor necesidad de trabajar hasta bien entrada la vejez.

## Mujeres de 50 años y más en Bogotá en 1994 por características de fuerza de trabajo y por edad

Grupos de edad	Total	PEA	Ocupadas	Desocupadas	Inactivas
Total	2.650.744	1.044.436	917.653	126.783	1.039.784
> 50 años	353.054	80.387	75.372	5.015	272.667
50-59	166.020	61.803	57.867	3.936	104.217
60-69	119.777	17.093	16.014	1.079	102.684
70-79	49.374	912	912	0	48.642
> 80 años	17.883	579	579	0	17.304

## Salud y enfermedades

Además de la transición demográfica se presenta una transición epidemiológica en este grupo de edad, aumentando los riesgos de las enfermedades crónicas no sólo las derivadas del medio ambiente insalubre y de índices inadecuados de nutrición, sino también enfermedades degenerativas muy asociadas con el régimen de vida típicas de los contextos industrializados, como el cáncer y las enfermedades cardio-

vasculares. El cáncer aparece por lo tanto como la 2a causa de muerte.

La tabla siguiente presenta las causas de mortalidad femenina en cabecera municipal según los grupos de edad, utilizando las causas de defunción y con bastantes sesgos probables por subenumeración o falta de acceso hospitalario en poblaciones marginales.

**Causas de mortalidad femenina en cabecera municipal según grupos de edad en 1991**

Grupos de edad	Causas de muerte	Casos	Proporción relativa en esta edad por la misma causa
< 50 años	1. Otras causas	4828	0.777
	2. Cáncer	2167	0.227
	3. Aparato respiratorio	1573	0.317
	4. Accidentes/homicidios	2719	0.731
	5. Enf. Ap. Circulatorio	1883	0.106
	6. Enf. Infecciosas	1498	0.630
	Subtotal	16489	0.300
50-64 años	1. Enf. Ap. Cardiocirculat.	3219	0.181
	2. Cáncer	2816	0.296
	3. Enf. Ap. Respiratorio	618	0.124
	4. Enf. Endocrinas/inmunidad	501	0.230
	5. Enf. Ap. Digestivo	430	0.209
	6. Enf. Hipertensivas	420	0.173
	Subtotal	9329	0.172
> 65 años	1. Enf. Ap. Cardiocirculat.	13632	0.769
	2. Cáncer	4449	0.467
	3. Enf. Ap. Respiratorio	2738	0.550
	4. Enf. Hipertensivas	1735	0.713
	5. Enf. Ap. Digestivo	1181	0.573
	Subtotal	27764	0.510

Fuente: Dane 1995

## Algunas conclusiones

\* Aunque el climaterio en términos médicos no significa la vejez, hay que reconocer que tanto el gobierno como las mismas instancias académicas han prestado poco o ningún interés a los sectores sociales considerados como no productivos, o sea a las personas de edad.

\* Este sector importante de la población necesita de información más precisa para hacer los planes y las estrategias para solucionar sus problemas específicos.

\* Pero es imprescindible que haya una acción coordinada entre las diferentes agencias del estado, los entes universitarios y la iniciativa privada, que aborden estos problemas que por su magnitud son de salud pública.

\* La investigación en este campo puede rendir frutos muy provechosos.

## ALIMENTACION Y NECESIDADES NUTRICIONALES DURANTE EL CLIMATERIO

Yolanda Rodríguez, M.D.

Fundación Santafé de Bogotá.

Santafé de Bogotá, D.C.

Existe una estrecha relación entre el estado nutricional de la mujer en esta etapa de la vida y los riesgos de desarrollar enfermedades como osteoporosis, problemas cardiovasculares e hipertensión.

Esta relación abarca varios aspectos como:

1. Una dieta deficiente puede ser causa de desnutrición, lo que conlleva a una disminución de calcio y por lo tanto desarrollar osteoporosis.

2. El consumo exagerado de grasas saturadas y carbohidratos, conduce a un exceso de peso que puede desarrollar enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial.

3. La falta de ejercicio o vida sedentaria, el consumo de cigarrillo, alcohol, cafeína y bebidas gaseosas, también contribuyen al deterioro del estado nutricional, con alteración de nutrientes esenciales.

En la menopausia y el climaterio se presenta privación estrogénica lo que lleva a una menor absorción de calcio, absorción de solo 25% siendo normal entre 30 y 50% y a una mayor excreción renal, debido a menor concentración de vitamina D, parathormona y estradiol, razón por la cual se disminuyen los niveles de calcio sérico.

La masa ósea aumenta su crecimiento hasta los 30 años, luego empieza a decrecer con la disminución estrogénica, igualmente la calcitonina hormona osteogénica, disminuye su concentración dando como resultado mayor reabsorción del hueso; otras hormonas como el cortisol, la hormona tiroidea y al del crecimiento, tienen un papel importante en la fisiología del hueso, pero no está muy clara su acción.

Los huesos contienen la mayor cantidad de calcio, fósforo y magnesio del organismo. La recomendación para un adulto normal es de 800 mg/día de calcio, 350 mg/día de fósforo y 800 mg/día de magnesio.

El calcio se absorbe a nivel de duodeno y yeyuno proximal; su absorción es más frecuente cuando el estómago está lleno, en la noche y en medio ácido. Se absorbe solamente el 20 ó 30% del calcio ingerido y es menor en la post-menopausia.

La vitamina D, regula el desplazamiento del calcio que entra y sale del hueso, puesto que sus principales funciones son las de mantener la concentración fisiológica de calcio sérico y mejora la absorción a nivel intestinal. Esta vitamina se activa con la luz ultravioleta a nivel de piel y su principal fuente alimentaria son los lácteos.

El exceso puede ser nocivo y tener efectos contrarios. Algunos factores que pueden afectar la absorción de calcio son el consumo de bebidas carbonatadas por su alto contenido de fósforo, intolerancia a la lactosa, consumo de oxalatos o fitatos, que forman complejos de calcio y obstruyen la absorción (acelga, coles, espinaca, soya, cacao y cereales integrales sin fermentar con levadura), alto consumo de proteínas por oxidación del exceso de metionina y sistina lo cual produce hipercalcemia, la alta ingesta de

fibra insoluble que atrapa el calcio y disminuye la absorción, el cigarrillo, el alcohol, la cafeína y el consumo de algunas drogas como anticonvulsivos, diuréticos, corticoides, antiácidos, etc.

Como prevención, se recomienda el consumo de calcio a través de la vida, en la pubertad 1.200 mg/día, en la edad adulta 800 mg/día y en la menopausia y postmenopausia 1.200 a 2.000 mg/día.

Se deben consumir lácteos y derivados: avena, ostras, sardinas, coles, repollo, frijoles, carnes, miel y panela. Si no se alcanzan los requerimientos con la dieta, se deben dar suplementos como: carbono de calcio, fosfato tribásico de calcio y citrato de calcio.

En mujeres menopáusicas se recomienda 200 UI/día de vitamina D, sin embargo, en pacientes con osteoporosis y sustitución hormonal es necesario suministrar de 400 a 1.000 UI/día, exposición al sol durante 10 minutos una o dos veces por semana y consumir lácteos, huevo, hígado y alimentos enriquecidos como leche en polvo.

Otro factor importante es que en la menopausia y el climaterio, se presentan cambios hormonales que pueden trastornar los niveles de lípidos, especialmente el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que tienden a elevarse.

La concentración de lípidos cambia durante la terapia hormonal con estrógeno, progesterona, testosterona o cuando se administran anticonceptivos.

Los estrógenos tienen efecto protector sobre el sistema cardiovascular. En mujeres post-menopáusicas hay reducción del 50% en infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión y mejora el flujo sanguíneo.

Es importante realizar una evaluación nutricional que incluya medidas antropométricas, bioquímicas, perfil lipídico, hábito e ingesta de alimentos, para determinar el tratamiento a seguir.

La principal recomendación es la de mantener peso ideal, limitar el consumo de grasa a menos del 30% del valor calórico total, modificación de grasa saturada por insaturada, con máximo 300 mg/día de colesterol.

Los aceites de pescado son ácidos grasos omega 3, se recomienda porque bajan los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Si no es suficiente con restricción de grasas, por presentar desórdenes genéticos, se debe alternar el tratamiento con droga.

En pacientes con hipercolesterolemia, se hace énfasis en disminuir la ingesta de alimentos como huevo, vísceras, mantequilla, crema de leche, mariscos, piel de pollo, etc. y menos del 10% de grasa saturada por día. En consumo de suplementos vitamínicos debe ser indicado por el médico de acuerdo con sus necesidades.

Es importante recordar el consumo de una dieta balanceada que contenga todos los nutrientes necesarios en cantidades adecuadas para cada etapa de la vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. M1. Sociedad Vallecana de Obstetricia y Ginecología. Segundo Simposio Nacional sobre menopausia. Cali, mayo 7-9 de 1993.
2. Ji-Fan, Hi-He Zhao et al. Dietary Calcium and bone density among middle-aged and elderly woman in China. Am J Clin Nut 1993; 58: 219-227.
3. Fundación Europea de Osteoporosis y enfermedades óseas. Osteoporosis post-menopáusica. La epidemia silenciosa. Editorial Handeldtrykkeriet Aps. Dinamarca. 1990.
4. Uriel S, MA. Bronx New York. Estrogens in the prevention and Treatment of post-menopausal osteoporosis. The American Journal of Medicine Volume 85, 1998.
5. Edwin L, Bierman and John A. Glomset. Disorders of Lipid Metabolism.
6. American College of Physicians-Ann int. Guidelines for counselling Postmenopausal Women about preventive hormone therapy. Med. 1992; 117: 1038-1041.

## SINDROME UROGENITAL EN LA POST-MENOPAUSIA DEFINICION Y MANEJO DEL MISMO

---

**Oscar Hernando Angel Villalobos, M.D.**

Director Unidad de Urodinamia

Clínica de Marly

Santafé de Bogotá, D.C.

El síndrome urogenital son todos aquellos cambios fisiológicos que se producen en la post-menopausia y que tienen repercusión en el aparato genital y urológico, trayendo consigo una serie de alteraciones que comprometen el funcionamiento normal de las pacientes.

En el estado post-menoapáusico se alteran las estructuras del tracto urinario bajo, el control neurológico de la micción, y el patrón de producción de orina con limitaciones consecuentes para realizar la micción.

Con la edad se produce una pérdida de las propiedades del tejido elástico, un aumento del tejido graso, atrofia celular y degeneración nerviosa. Al caer el estímulo estrogénico disminuye el tejido conectivo y la vascularidad en la submucosa uretral; se altera el glicógeno celular de la vagina y disminuye la presión uretral.

Todos estos cambios se reflejan en la clínica urinaria de esfuerzo, inestabilidad del detrusor, aumento en la frecuencia de las infecciones urinarias y el síndrome uretral.

Los síntomas más comunes son la urgencia, incontinencia de esfuerzo y/o urgencia, nocturna, polaquiuria, disuria y sensación de no desocupar totalmente la vejiga.

Para su diagnóstico es importante la historia clínica que esclarezca y cuantifique los síntomas su repercusión sobre el medio social; un examen físico completo y uno ginecológico que valore la movilidad uretrovesical y relajación pélvica, una valoración neurológica con énfasis en S2 a S4; endoscopia del tracto urinario bajo estudio urodinámico.

El tratamiento es la primera línea de elección, enfatizando la importancia de suplencia hormonal, seguido de farmacoterapia, ejercicios vesicales y como último recurso el quirúrgico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ouslander JG, Palmer MH, Rovner BW, German PS. urinary incontinence in nursing homes: Incidence, remission and associated factors. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 1083.
2. Wein AJ, Pharmacologic treatment of incontinence. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 317-325.
3. Hilton P, Tweddell AL, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha adrenergic simulation in genuine stress incontinence. International Urogynecology Journal 1990; 1: 80-86.
4. Bergman A, Kooning PP, Ballard CA. Primary stress urinary incontinence and pelvic relaxation: Prospective randomized comparison of three different operations Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 91-101.

## BIBLIOGRAFIA

1. M1. Sociedad Vallecana de Obstetricia y Ginecología. Segundo Simposio Nacional sobre menopausia. Cali, mayo 7-9 de 1993.
2. Ji-Fan, Hi-He Zhao et al. Dietary Calcium and bone density among middle-aged and elderly woman in China. Am J Clin Nut 1993; 58: 219-227.
3. Fundación Europea de Osteoporosis y enfermedades óseas. Osteoporosis post-menopáusica. La epidemia silenciosa. Editorial Handeldtrykkeriet Aps. Dinamarca. 1990.
4. Uriel S, MA. Bronx New York. Estrogens in the prevention and Treatment of post-menopausal osteoporosis. The American Journal of Medicine Volume 85, 1998.
5. Edwin L, Bierman and John A. Glomset. Disorders of Lipid Metabolism.
6. American College of Physicians-Ann int. Guidelines for counselling Postmenopausal Women about preventive hormone therapy. Med. 1992; 117: 1038-1041.

## SINDROME UROGENITAL EN LA POST-MENOPAUSIA DEFINICION Y MANEJO DEL MISMO

---

**Oscar Hernando Angel Villalobos, M.D.**

Director Unidad de Urodinamia

Clínica de Marly

Santafé de Bogotá, D.C.

El síndrome urogenital son todos aquellos cambios fisiológicos que se producen en la post-menopausia y que tienen repercusión en el aparato genital y urológico, trayendo consigo una serie de alteraciones que comprometen el funcionamiento normal de las pacientes.

En el estado post-menoapáusico se alteran las estructuras del tracto urinario bajo, el control neurológico de la micción, y el patrón de producción de orina con limitaciones consecuentes para realizar la micción.

Con la edad se produce una pérdida de las propiedades del tejido elástico, un aumento del tejido graso, atrofia celular y degeneración nerviosa. Al caer el estímulo estrogénico disminuye el tejido conectivo y la vascularidad en la submucosa uretral; se altera el glicógeno celular de la vagina y disminuye la presión uretral.

Todos estos cambios se reflejan en la clínica urinaria de esfuerzo, inestabilidad del detrusor, aumento en la frecuencia de las infecciones urinarias y el síndrome uretral.

Los síntomas más comunes son la urgencia, incontinencia de esfuerzo y/o urgencia, nocturna, polaquiuria, disuria y sensación de no desocupar totalmente la vejiga.

Para su diagnóstico es importante la historia clínica que esclarezca y cuantifique los síntomas su repercusión sobre el medio social; un examen físico completo y uno ginecológico que valore la movilidad uretrovesical y relajación pélvica, una valoración neurológica con énfasis en S2 a S4; endoscopia del tracto urinario bajo estudio urodinámico.

El tratamiento es la primera línea de elección, enfatizando la importancia de suplencia hormonal, seguido de farmacoterapia, ejercicios vesicales y como último recurso el quirúrgico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ouslander JG, Palmer MH, Rovner BW, German PS. urinary incontinence in nursing homes: Incidence, remission and associated factors. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 1083.
2. Wein AJ, Pharmacologic treatment of incontinence. J Am Geriatr Soc 1990; 38: 317-325.
3. Hilton P, Tweddell AL, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha adrenergic simulation in genuine stress incontinence. International Urogynecology Journal 1990; 1: 80-86.
4. Bergman A, Koening PP, Ballard CA. Primary stress urinary incontinence and pelvic relaxation: Prospective randomized comparison of three different operations Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 91-101.

# TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

## Monique Chalem, M.D.

Internista Reumatóloga  
Departamento de Medicina Interna  
Fundación Santafé de Bogotá  
Asociación Médica de los Andes  
Santafé de Bogotá, D.C.

En la actualidad disponemos de varios fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. Pueden ser clasificados de manera esquemática aunque no exacta, como inhibidores de la resorción ósea o estimulantes de la formación ósea. (Ver Tabla).

**Tabla.** Algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis

<b>Inhibidores de la resorción ósea</b>
Estrógenos
Calcitoninas
Biofosfonatos
Calcio
Diuréticos tiazídicos
Derivados de la vitamina D
<b>Estimuladores de la formación ósea</b>
Fluoruros
Hormona paratiroidea
Esteroides anabólicos
priflavona
Adaptado de (2).

Este artículo revisa los mecanismos de acción, indicaciones, contraindicaciones y posología de los tratamientos más empleados actualmente en el manejo de la osteoporosis tipo I como son el calcio, los biofosfonatos, las calcitoninas, los derivados de la vitamina D y el flúor.

## Calcio

La administración de suplementos constituye una de las intervenciones farmacológicas de mayor importancia en el manejo de la osteoporosis. Se han publicado varios estudios controlados que han demostrado que la dosis farmacológicas de calcio disminuyen la pérdida ósea trabecular y cortical. Esto se debe probablemente al incremento en el calcio sérico y a la consecuente disminución en los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y por ende de la resorción ósea.

Muchos estudios se han interesado en el efecto del calcio sobre la prevención de fracturas. Hasta el momento los trabajos efectuados no arrojan resultados concluyentes en este sentido.

En la mayoría de los casos el calcio se administra con otro fármaco ya sea un antiresortivo o un formador de hueso.

Las mujeres postmenopáusicas requieren dosis diarias de 1000-1500 mg de calcio elemental. Es muy raro en nuestro medio, en donde la ingesta de calcio es muy pobre, complementar los requerimientos cotidianos con la dieta. Es por ello que deben administrarse suplementos de calcio. La mayoría de las preparaciones disponibles en el comercio son de carbono de calcio con tabletas que contienen 500 ó 600 mg de calcio elemental. Es importante reconocer que el contenido de calcio elemental varía con el producto: el carbonato de calcio contiene 40% de calcio elemental, el fosfato de calcio 31%, el lactato 13% y el gluconato de calcio 9%.

El calcio se absorbe mejor una hora después de las comidas y por la noche. El administrar dosis mayores a 500 mg de calcio elemental no aporta ningún beneficio. Es frecuente la aparición de efectos secundarios menores de origen gastrointestinal.

## Vitamina D y derivados

La fuente principal de vitamina D es la síntesis de su precursor en la piel durante la exposición a los rayos solares. Los metabolitos de la vitamina D son importantes para regulación del metabolismo del calcio. La carencia de vitamina D se manifiesta por cuadros de raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

El metabolismo activo de la vitamina D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) que se produce en los riñones, aumenta la absorción intestinal de calcio, estimula el osteoblasto y es importante para la mineralización del hueso<sup>3</sup>. Las poblaciones del hemisferio norte son muy susceptibles a deficiencias en vitamina D, en especial en individuos de la tercera edad. Un estudio prospectivo realizado en ancianos institucionalizados demostró que la administración de calcio y 25 (OH)D<sub>3</sub> (calcidiol) redujo la incidencia de fractura de cadera<sup>4</sup>. Este estudio fue realizado en una población especial y sus resultados no pueden ser extrapolados en nuestro medio. Varias preparaciones comerciales disponibles contienen calcidiol (150 a 300 U por 500 a 600 mg de calcio elemental) y es posible que la administración de estos suplementos de vitamina D se vuelva una práctica de rutina. La administración de 300 a 800U diarias de calcidiol no causa por lo general efectos secundarios. El calcidiol no se emplea como agente único en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas.

En algunos estudios controlados se demostró un incremento significativo en la densidad mineral ósea (DMO) con la administración de 0.5 mcg de calcitriol al día. La suspensión

del medicamento produce una pérdida rápida de la DMO, tal como sucede con los estrógenos o con otro tipo de tratamientos. Las dosis de 0.5 cmg de calcitriol son rara vez causa de complicaciones (hipercalcemia en 0.6% de los casos)<sup>5</sup>. La administración de dosis mayores pueden ser causa de hipercalcemia en un porcentaje importante de pacientes<sup>6</sup>.

Los análogos de la vitamina D  $1\mu$  (OH)D<sub>3</sub> y  $1\mu$  (OH)D<sub>2</sub> se utilizan en ciertos países como agentes terapéuticos de la osteoporosis tipo I. Los estudios controlados demuestran un incremento significativo de la DMO aunque la magnitud varía según los estudios<sup>3</sup>.

## Calcitonina

La calcitonina es una hormona constituida por 32 aminoácidos que ha sido aislada de varias especies que incluyen el cerdo, el salmón, las anguilas y los humanos. La calcitonina de salmón, disponible en nuestro medio es la más potente.

La calcitonina es un potente inhibidor de la actividad osteoblástica y por consiguiente de la resorción ósea lo que justifica su utilización en la osteoporosis tipo I.

La calcitonina se ha empleado como terapia alternativa a los estrógenos en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Overgaard y cols demuestran en un estudio doble ciego realizado en 52 mujeres en la postmenopausia inmediata, una prevención de la pérdida ósea en columna vertebral de las mujeres que recibieron 100 UI/día de calcitonina nasal de salmón. No se previno la pérdida ósea en sitios esqueléticos con predominio de hueso cortical como antebrazo y cuerpo total<sup>7</sup>. Un estudio más reciente utilizando dosis cotidianas más bajas (50UI) muestra resultados similares<sup>8</sup>. Sin embargo, algunos estudios sugieren que se requieren dosis más altas (hasta 400UI/día) para lograr un efecto preventivo en este grupo de mujeres que tienen un porcentaje significativo de individuos con pérdida ósea acelerada<sup>9</sup>.

Varios estudios han demostrado que la administración de calcitonina nasal o parenteral reduce la velocidad de pérdida ósea en pacientes con osteoporosis establecida. Overgaard y cols encontraron, al cabo de dos años, un efecto benéfico sobre la DMO de columna con la administración de 50, 100 ó 200 UI diarias de calcitonina de salmón a mujeres de edad con osteoporosis establecida, siendo más importante el aumento en la DMO lumbar con esta última dosis<sup>10</sup>. La pérdida ósea se revierte una vez se suspende el tratamiento por lo que algunos investigadores han utilizado un régimen intermitente (un año con tratamiento seguido de un año sin tratamiento o ciclos más cortos). La administración intermitente ofrece la ventaja de reducir costos y aumentar la adherencia al tratamiento. Todavía no se ha encontrado el esquema óptimo de tratamiento. Como los demás tratamientos antiresortivos la calcitonina tiene un mayor efecto en hueso trabecular y en pacientes con un alto recambio óseo<sup>11</sup>.

La calcitonina también tendría un efecto sobre la prevención de fracturas vertebrales y posiblemente de cuello femoral, según algunos de los estudios prospectivos realizados.

La calcitonina tiene otras indicaciones terapéuticas como son el tratamiento de estados hipercalcémicos, el manejo de

la distrofia simpática refleja, la prevención de la osteoporosis inducida por y el manejo de una entidad rara en nuestro medio, la enfermedad de Paget del hueso. La gran diferencia con los demás agentes antiresortivos radica en el potente efecto analgésico de la calcitonina, especialmente en los casos de fracturas osteoporóticas.

Esta hormona polipeptídica es destruida por las enzimas gástricas. Puede administrarse por diferentes vías: IM, SC, intranasal. En algunos países se encuentra disponible por vía rectal. La dosis a administrar oscila entre 50 y 200 UI al día. El esquema de tratamiento depende de la indicación.

## Bifosfonatos

Los bifosfonatos son una serie de compuestos análogos de los pirofosfatos. Por su estructura química tienen una alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita y una prolongada retención esquelética.

Los bifosfonatos son también potentes inhibidores de la resorción ósea. Un componente importante de su mecanismo se explica por la presencia del fármaco en las superficies de resorción ósea. También inhiben el desarrollo de los precursores de los osteoclastos. Así como la calcitonina, la acción antiresortiva explica su utilización en una variedad de trastornos metabólicos óseos.

Aunque la estructura de todos los bifosfonatos es similar, la potencia entre los diferentes compuestos radica en la cadena lateral. El interés en los nuevos bifosfonatos ha sido el desarrollo de compuestos que no tengan efectos indeseados sobre la mineralización ósea. Este problema que se observó con el etidronato y que se solucionó con el esquema cíclico ahora empleado, no se ha observado con los nuevos bifosfonatos.

Se evaluó el efecto del etidronato en un estudio doble ciego, placebo control que involucró a 429 mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales. Al cabo de dos años se demostró con fracturas vertebrales. Al cabo de dos años se demostró un incremento de 4 a 5% en la DMO de columna y una disminución del 50% de nuevas fracturas vertebrales en el grupo etidronato<sup>12</sup>.

El alendronato, de reciente introducción, es el único de estos agentes disponible en nuestro medio. Un estudio multicéntrico controlado reciente estudió los efectos del alendronato sobre la DMO en diferentes sitios esqueléticos. Después de tres años de tratamiento con 10 mg diarios de esta droga se observó un incremento del 9% en la DMO de columna y de 7.8% en el trocánter. En los sitios con mayor contenido de hueso cortical el incremento fue menor: 6% en cuello femoral y 2.5% en 48% en la proporción de mujeres con nuevas fracturas vertebrales con respecto a las pacientes del grupo placebo-carbonato de calcio. Se observaron pocos efectos secundarios<sup>13</sup>. Garner y colaboradores estudiaron marcadores óseos de formación y resorción ósea en un subgrupo de pacientes de este estudio y demostraron una rápida normalización de los marcadores de resorción. Los marcadores de formación alcanzaron los valores de mujeres premenopáusicas al cabo de tres meses de tratamiento<sup>14</sup>.

En la actualidad se encuentran en estudios de fase III otros bifosfonatos de última generación como el residronato o el tiludronato. El clodronato es de amplia utilización en Europa y su principal indicación es el manejo de la osteolisis y la hipercalcemia tumoral a largo plazo. El pamidronato IV ha demostrado excelentes resultados en el manejo de la enfermedad de Paget de hueso.

Los bifosfonatos deben administrarse siempre con calcio; por lo menos 500 mg de calcio elemental al día.

La tasa de absorción intestinal de estos medicamentos es muy baja. El alendronato debe administrarse en ayunas. No se ha definido bien la duración de estos tratamientos. El lógico suponer que se prosiga hasta la obtención de una DMO que no se asocie con riesgo elevado de fractura. No hay estudios actualmente en relación con terapia cíclica con el alendronato.

## Flúor

Desde hace más de 30 años el flúor se utiliza para el manejo de la osteoporosis tipo I. Su empleo está actualmente aprobado en ocho países europeos.

Con el incremento de la exposición se observa un aumento en el número de osteoblastos, en la velocidad de formación ósea y en la actividad sérica de la fosfatasa alcalina. Los estudios de histomorfometría confirman esta acción formadora de hueso; las dosis altas inducen defectos en la mineralización del hueso.

Las técnicas de medición de la DMO han permitido el seguimiento de un gran número de pacientes manejados con flúor. Varios estudios prospectivos demostraron un incremento significativo de la DMO vertebral, que oscila entre 4% y 10% por año, en 70% de los pacientes.

Un 25% a un 30% de los pacientes manejados con dosis adecuadas no responden al tratamiento. El principal objetivo de un tratamiento contra la osteoporosis es la prevención de fracturas. Mamelle y Cols del grupo de Meunier y Lyon (Francia), en un estudio abierto prospectivo con 257 pacientes demostraron después de dos años de tratamiento con 50 mg diarios de fluoruro de sodio (23 mg de flúor elemento), una disminución significativa en la incidencia de fracturas no vertebrales<sup>15</sup>. Los estudios de Riggs<sup>16</sup> y Kleerekoper, publicados dos años después, han generado una gran controversia durante los últimos años. Estos autores no solamente no demostraron una disminución en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, sino que además encontraron un incremento en la aparición de fracturas periféricas. A diferencia del estudio de los franceses en estudios se administró a los pacientes un tratamiento más prolongado con dosis mayores de flúor

elemento (en promedio 38 mg). Además se administró una presentación de flúor con mayor biodisponibilidad.

El equipo de Riggs de la Clínica Mayo publicó recientemente los resultados del seguimiento durante dos años adicionales de 50 pacientes que habían recibido flúor durante los cuatro años de su estudio. Concluyen que la administración de dosis de flúor que produzcan un incremento moderado en los niveles séricos de flúor y en la DMO, puede permitir una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales de un 30% a un 35%<sup>17</sup>. El grupo de Charles Pak obtuvo resultados similares mediante la administración de un régimen cíclico de tratamiento<sup>18</sup>.

El flúor puede inducir efectos secundarios, particularmente gastrointestinales y osteoarticulares, que dependen de la disponibilidad de la sal de flúor administrada y de la dosis. El porcentaje es mucho menor con la administración de tabletas de fluoruro de sodio con cubierta entérica y/o de liberación prolongada. Los efectos secundarios gastrointestinales ocurren en 10 a 40% de los pacientes y consisten en náuseas, vómito y, con menor frecuencia, sangrado digestivo. El síndrome doloroso de los miembros inferiores se ha informado en 10 a 50% de los pacientes. La incidencia de este síndrome es mucho mayor con la administración de monofluorofosfato, otra sal de flúor, que la de fluoruro de sodio.

La dosis diaria nunca debe sobrepasar los 25 mg diarios de flúor elemento (F). Las tabletas de 25 mg de fluoruro de sodio contienen 11.25 mg de F. La mayoría de los esquemas recomiendan la administración de dos tabletas diarias. El paciente debe recibir calcio pero éste debe administrarse lejos del flúor ya que inhibe su absorción. El monofluorofosfato en cambio se administra concomitantemente con el calcio. Este tipo de medicamento no está disponible en nuestro país. En nuestro medio disponemos de grageas que contienen 40 mg de fluoruro de sodio de liberación lenta y con cubierta entérica. Una gragea contiene 18 mg de F. Es posible que la administración de una gragea al día sea suficiente para el manejo de la osteoporosis tipo I pero no se han realizado estudios con estas dosis. No existen estudios en nuestro medio.

Son múltiples los esquemas de tratamiento propuestos. El más común es el tratamiento continuo. Se han propuesto varios esquemas cíclicos.

La toxicidad se relaciona con los niveles séricos de flúor. El rango terapéutico se sitúa entre 5 y 10  $\mu\text{M/L}$ . Deben monitorizarse los niveles séricos o en orina cada seis meses.

La principal indicación del fluoruro de sodio es la osteoporosis de tipo I. Como contraindicaciones a este tratamiento están el embarazo, la lactancia y la insuficiencia renal. Debe administrarse con precaución en pacientes ancianos. No debe administrarse flúor a niños y a mujeres en edad fértil.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women: see comments. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-464.
2. Kains JA. Tratamiento de la osteoporosis generalizada con inhibidores de la resorción ósea. En: Kanis JA, de. Osteoporosis. Oxford, Londres: Blackwell Science Ltd. 191-222.
3. Gallagher JC. Drug Therapy. Calcium and vitamin D. In: Riggs LB, Melton JK, eds. Osteoporosis Etiology, diagnosis and management. Philadelphia-New York: Lippincot-Raven 371-389.
4. Chapuy MC, Arlot ME, DuBoef F et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
5. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-362.
6. Riggs BL, Nelson K. Effect of long term treatment calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 457-465.
7. Overgaard KY, Riis BY, Chistiansen C, Hansen MA. Effect of salmon calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989; 299: 477-479.
8. Reginster JY, Denis D, Devoisy R, Lecant MP et al. Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with dose intermittent nasal salmon calcitriol. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 69-73.
9. Overgaard K. Effect of salcatonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose response study. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 82-86.
10. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intramuscularly on bone mass and fracture rats in established osteoporosis: a dose response study. *Br Med J* 1992; 305: 74-79.
11. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110.
12. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittency cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79.
13. Liberman UA, Weiss SR, Bröli J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
14. Garnero P, Shij WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-1700.
15. Mamele N, Dusan, Martin JL et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988; 2: 361-365.
16. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *Nwe Engl J Med* 1990; 322: 802-809.
17. Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A et al. Clinical trial of fluoride therapy postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 265-275.
18. Pak CYC, Sakhae K, Piziak V et al. Slow-released sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 625-632.

# LIPOPROTEINAS, OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR”

**William Onatra H., M.D.**

Profesor Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional de Colombia.  
Unidad de Biología Reproductiva. Clínica de Climaterio.  
Instituto materno infantil, Santagá de Bogota. D.C.

Es conocido que la mujer tienen menor probabilidad de sufrir de enfermedad coronaria que el hombre durante la vida reproductiva y los años previos a la menopausia. Entre los 30 y 40 años la proporción de infarto en el hombre y en la mujer está relación de 8/1. Al llegar la menopausia, esta proporción se altera y las afecciones coronarias se hacen un 25% menos frecuentes en la mujer que en el hombre y en el caso de la ooforectomía premenopáusica o quirúrgica la relación es de 1:1. Cálculos estadísticos europeos demuestran que las mujeres blancas por encima de los 50 años tienen un riesgo del 20% de padecer un infarto y una posibilidad de morir por éste del 8%. En Estados Unidos el 46% de la mortalidad es debida a enfermedad cardiovascular y el 50% de esta a lesión coronaria, por lo tanto con un chance de padecer enfermedad isquémica cardíaca del 23%, en contraste con el riesgo de cáncer mamario 4%, fractura osteoporótica 2.5%, neoplasia del tracto genital 2%. En Colombia las cifras son similares colocando las afecciones cardiovasculares en segundo lugar después de la accidentalidad (DANE 1993).

## Fisiopatología

### - Metabolismo de las lipoproteínas

#### a) Metabolismo hepático.

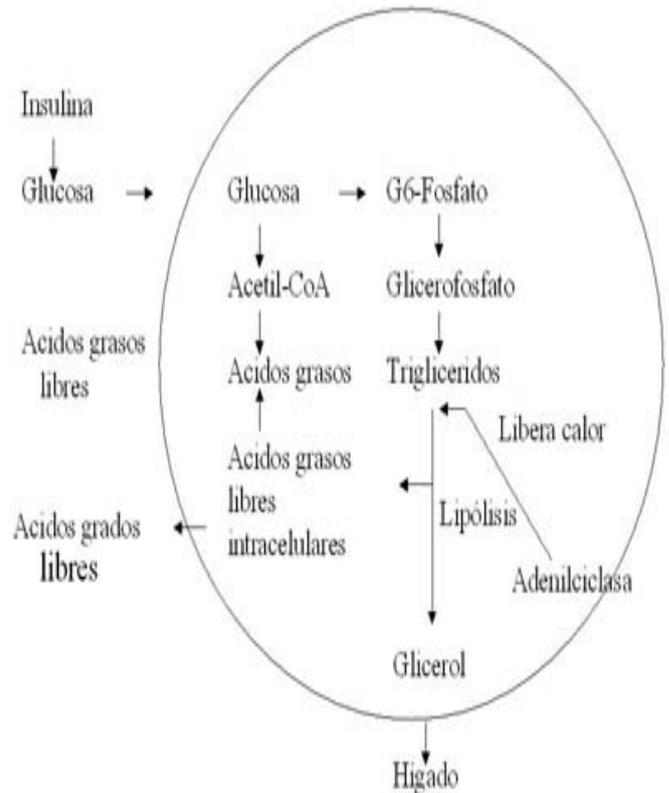
La ingestión de las grasas por acción de las lipasas gástricas y pancreáticas forman Colesterol, Triglicéridos (TG) y ácidos grasos libres (AGL). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan lípidos y apolipoproteínas y por vía plasmática. Se clasifican de acuerdo a su tamaño, densidad y función. Los Quilomicrones (2.000 a 5.000 Å) sintetizados en el intestino transportan la grasa de la dieta al corazón, hígado, músculo y tejido adiposo. En estos sitios el TG es separado de los quilomicrones por acción de la enzima insulino-dependiente de Lipoprotein lipasa (LPL). Los TG y metabólicamente forman lipoproteínas de baja densidad intermedia (IDL 300Å) y lipoproteínas de baja densidad (LDL 200Å). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL 80Å) son secretadas en el hígado o derivadas de los quilomicrones o del catabolismo de la VLDL. Su función es esterificar y transportar colesterol de los tejidos periféricos al hígado o acumular colesterol en el “Transporte inverso” por transferencia de ésteres de colesterol desde otras lipoproteínas a las HDL3.

#### b) Metabolismo graso

El adipocito es el gran depósito de ácidos grasos (AG) y TG provenientes de las VLDL y los quilomicrones (acción del LPL). La insulina que induce la actividad de la LPL facilita la penetración de glucosa al Adipocito que por dos vías:

- 1) la G-6 fosfato Glicofosfato formaran TG o
- 2) Vía Acetil-CoA Ácidos grasos Acetil-CoA ® TG. Fig 1. Este paso se activa después de una comida abundante. La liberación de AG y Glicerol se realiza por hidrólisis de los Triglicéridos por acción de una lipasa hormono sensible (en la primera fase libera dos mol de ácido graso y en la segunda es complementado por una di y monogliceridasa). Este paso es estimulado por el ayuno y el ejercicio4.

**Figura 1.** Metabolismo del adipocito



Las hormonas que estimulan vía adenilciclase en la lipólisis son: Adrenalina, Noradrenalina, ACTH, TSH, Hormona de Crecimiento, Glucagón, T3, T4, Cortisol, vasopresina y la Hormona lactógeno-placentaria.

Las lipoproteínas juegan un papel importante en la presencia o no de enfermedad coronaria, las VLDL y las LDL agravan el pronóstico, mientras que las HDL pueden remover colesterol de las placas de aterosclerosis y competir con las LDL, siendo elemento de buen pronóstico5. En un estudio realizado en 4.756 sujetos entre los 20 y los 50 años se encontró que la proporción de LDL eran más altas en hombres y las HDL más altas en las mujeres6. Punnonen y cols llamaron por primera vez la atención acerca de que la menopausia determinaba en las mujeres un aumento de colesterol total y de las LDL7.

Posteriormente, aparecen publicaciones que muestran que la supresión de estrógenos disminuye las LDL y aumenta las HDL8-9 por una acción directa sobre el hígado aumentando la producción de globulinas y la síntesis de la lipoproteína AI (componente principal de las HDL9. Diferentes estudios han demostrado como la supresión hormonal disminuye el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Tabla 1.

**Tabla 1.** Terapia de supresión hormonal y riesgo relativo de enfermedad coronaria.

Autores	Riesgo relativo	Referencia
Sullivan JM.....1988	0.44	(8)
Gruchow HW.....1988	0.37	(9)
Mc Farland KF...1982	0.50	(10)
Lobo RA.....1990	0.50	(11)
Stampfer MJ.....1991	0.56	(12)

**- Obesidad, lipoproteínas efecto cardiovascular**

**- Definición:** Exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa, manifestada por un peso elevado comparado con personas de la misma edad y sexo.

**- Hormonas esteroideas y obesidad**

El tamaño de los adipocitos depende del balance lipogénesis/ lipólisis y donde las hormonas esteroideas juegan un papel en este equilibrio. Los glucocorticoides producen una redistribución de la grasa por incremento selectivo en la actividad de la lipoproteinlipasa (mediada por insulina) y una disminución de la respuesta lipolítica a los estímulos. Su efecto es mayor por un número mayor de receptores a nivel de la grasa intrabdominal que en el tejido subcutáneo. Los progestágenos tienen un efecto parecido a los Glucocorticoides y se sabe que compite con este receptor. Los estrógenos con acción definida en la región glútea femoral se encuentran adipocitos de mayor tamaño en mujeres adolescentes y cambios notorios después de la menopausia. La Testosterona (T) estimula la lipólisis y una disminución de ésta como de la lipoprotein lipasa explica el aumento de grasa intrabdominal al aumentar la edad en los hombres10.

En mujeres obesas la tasa de producción de Estrona (E1) y Estradiol (E2) están elevadas. En la menopausia la mayor parte de la E1 procede de la aromatización periférica de la Androstendiona (A4) y como el tejido adiposo puede aromatizar A4 a testosterona (17-beta-hidroxiesteroide-oxidoreductasa) y E1 a E2. Por otra parte el efecto de la 5@-reductasa transformaría la A4 y T en andrógenos11. La actividad de las Aromatasas mediadas por un complejo enzimático pertenecientes a la familia de los citocromos p-450 es estimulada por el AMPc y sus análogos o aquellas hormonas que lo activan como la ACTH, glucocorticoides, catecolaminas. Las inhiben los diferentes factores de crecimiento como el de los fibroblastos, crecimiento epidérmico o plaquetario. En mujeres obesas también se ha encontrado una elevación

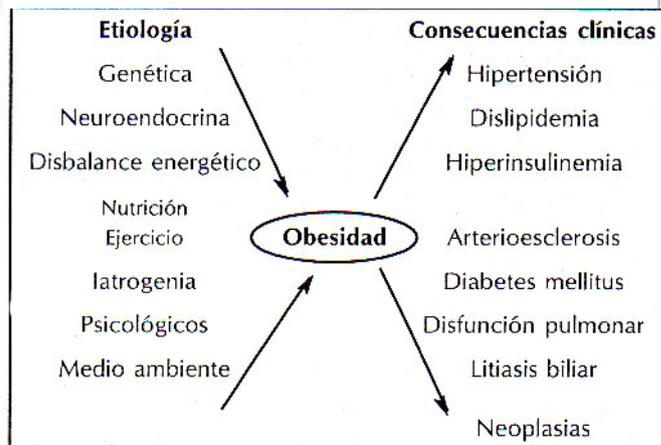
en la aromatización de A4 a E1 como de T a E212. Por otra parte la forma libre de estos esteroides están elevadas ante una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG):

**-Clasificación:**

La obesidad puede ser clasificada desde 5 puntos de vista:

- a) Anatómico: células hiperplásicas o hipertróficas.
- b) Cuantitativo de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMO) = Peso/talla<sup>2</sup>: Bajo <20, Normal 20-25, Sobrepeso > 25, Obesidad > 30, Morbida > 40.
- c) Distributivo: Según el acumulo de grasa visceral; abdominal, andrógena o centrípeta ginecoide, periférica o centrífuga. Se utiliza en Índice cintura (medición a nivel del ombligo)/cadera (A nivel de la cresta ilíaca), con valores en hombre > 0.95 y en la mujer > 0.80.
- d) Energético de acuerdo con la actividad que realice y a la ingesta, calculándose la cantidad de Kcal/día. Los valores oscilan entre 116 y 124 kcal/día.
- e) Etiológico considerando factores genéticos, endocrinológicos, farmacológicos, psicológicos sociales y medioambientales. La obesidad no es un factor independiente sino que se encuentra asociada a otras entidades como la Hipertensión, Dislipidemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes Mellitus y arteroesclerosis, siendo su etiología multifactorial13. Fig. 1.

**Figura 1.** Etiología de la obesidad.



El riesgo relativo de sufrir enfermedad cardiovascular y obesidad ha sido bien documentado, encontrándose una proporción mayor a medida que aumenta el IMC. En los Estados Unidos el 25% de las mujeres blancas y el 40% de las afro-americanas están 20% por encima del peso ideal. Normalmente durante los años perimenopáusicos se encuentra una ganancia de 0.8 kg/año que no está relacionada con la deficiencia de estrógenos14.

En un hecho confirmado la aparición de dislipidemias en pacientes obesos especialmente de Triglicéridos (TG) atribuida en parte con un déficit en el metabolismo de las lipopro-

teínas de muy baja densidad (VLDL) por una reducción de la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) junto con un aumento en la síntesis hepática de estas lipoproteínas. Tanto las VLDL como las LDL se encuentran enriquecidas con Apoproteína B lo que las hace ser más aterogénicas. Las HDL descienden por una disminución en la actividad de la LPL y un aumento de la lipasa hepática (LPH) que se comporta como un aumento del catabolismo. Estos valores disminuyen con el ejercicio al bajar de peso 15-16.

#### - Diagnóstico:

Incluye HC (IMC, relación cintura/cadera), Laboratorio clínico (Glicemia pre y post, insulina pre y post, Colesterol Total, HDL/LDL, A. Urico), opcional TSH, Prolactina ECG, TAC, Rx Tópax, o los que sean necesarios para confirmar alguna sospecha diagnóstica.

#### -Manejo:

El manejo incluye a) Programa nutricional b) Actividad física c) Apoyo psicológico d) Educación e) Terapéutica farmacológica o quirúrgico. Estas recomendaciones se encuentran

en la propuesta de la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (ASCOM) 17.

La terapia hormonal de sustitución es una alternativa profiláctica sobre el riesgo de la enfermedad coronaria es del 50% aproximadamente con el uso de la suplencia de estrógenos. La reducción de las IDL y el aumento de las HDL es responsable del 25-50% de este efecto benéfico. El resto se debe a cambios en los factores de coagulación, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la producción local de prostaciclina y óxido nítrico, efectos vasodilatadores sobre la pared de los vasos coronarios, y acción bloqueadora de los canales de calcio con una moderada acción antihipertensiva 18. Existen varios trabajos que han mostrado el uso del estradiol micronizado por vía oral o en implantes en pacientes menopáusicas, demostrándose un descenso de las LDL y un aumento de las HDL 19-20.

En resumen se puede afirmar que la obesidad es un factor de riesgo para múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Su prevención, diagnóstico y manejo interdisciplinario durante la menopausia, podrán arrojar resultados positivos en la medida que las Clínicas presten su apoyo educativo psicoterapéutico.

### BIBLIOGRAFIA

1. Notelovitz M, Gudat JL, Ware MD et al. Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 171-177.
2. Commingus SR. Benefits and risk of long-term postmenopausal hormone therapy. In *cardiovascular disease and HRT*. Edit Samside G. Parthenon Public Group. 1991; 9.
3. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
4. Weisweiler P. Plasma lipoprotein and lipase and lecithin: Cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 969-975.
5. Nachtigall LE. Cardiovascular disease and hypertension older men. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14: 89-105.
6. Heiss G, Tamir I, Davis CE et al. Lipoprotein-cholesterol distribution in selected North American populations: The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 61(2): 302-315.
7. Punnonen R and Rauramo L. Effect of bilateral oophorectomy and peroral estradiol valerate therapy on serum lipids. *Int J Gynecol Obstet.* 1976; 14: 13-16.
8. Bush Ti, Barret-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation.* 1987; 75: 1102-1109.
9. Marshburn PB, Carr BR. Hormone replacement therapy: 1992.
10. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N. Fat cell metabolism in different regions in women, effects of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Clin Invest.* 1985; 75: 1973-1976.
11. Longcope C, Baker R, Johnson Jr CC. Androgen and estrogen metabolism: relationship obesity. *Metabolism* 1986; 35: 335-237.
12. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 290-291.
13. Soriguer Escofer F. La obesidad. Edir Díaz de Santos. Madrid España. 1994; 35-48.
14. Manson JE, Colditz GA, Stampfer et al. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
15. Despres JP, Moorjani S, Tremblay A et al. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med* 1989; 12: 374-380.
16. Menopausia: un proceso fisiológico con consecuencias patológicas. ILADIBA. 1994; 8(8): 8-14.
17. Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (Ascom). Enfoque y manejo del paciente obeso. Edimédicas. Santafé de Bogotá, 1995.
18. Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF et al. Post-menopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
19. Grochow HW, Anderson AJ, Barboviak JJ et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
20. Mc Farland KF, Bonifase ME, Hormung CA et al. Risk Factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.

# TRATAMIENTO HORMONAL DE LA PACIENTE MENOPAUSICA CON ENFERMEDAD CORONARIA ISQUEMICA

**Jorge León Galindo, M.D.FACC**

Internista Cardiólogo

Departamento de Medicina Interna

Fundación Santafé de Bogotá

Asociación Médica de los Andes.

Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en Estados Unidos y los Europeos. Ha sido la primera causa de muerte desde 1908. En los Estados Unidos la mortalidad debida a Enfermedad Coronaria alcanzó un pico máximo en la mitad de la década de los 60 y desde entonces ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos veinte años. Sin embargo esta disminución ha sido más lenta en las mujeres. La incidencia de Enfermedad Coronaria, al contrario de la mortalidad por esta causa, ha aumentado en las mujeres, diferente a lo ocurrido en los hombres. Una mujer de 50 años tiene un 46% de probabilidades de desarrollar enfermedad coronaria durante su vida y un 31% de morir por esta causa. En ese país ocurren anualmente 300.000 muertes en mujeres debido a la enfermedad coronaria. Las manifestaciones de enfermedad coronaria ocurren 10 años más tarde que en el hombre. El principal problema que ha tenido la investigación para encontrar la verdadera incidencia de la enfermedad coronaria en la mujer es debido a que casi todos los estudios se han realizado en hombres solamente, como el U.S. Physicians' Health Study, el Multiple Risk Factor Trial (MRFIT) o los VA Cooperative Studies. Para aclarar esa duda el Instituto de Salud de los EEUU (NIH), inició un estudio llamado Women's Health Initiative, diseñado para juntar información epidemiológica y de intervención clínica y paraclínica en una amplia población grande de mujeres. Dicho estudio durará 10 años en ser realizado. En Colombia, después del trauma, las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en ambos sexos.

Mientras se obtienen los resultados del Women's Health Initiative, en la actualidad se tienen las siguientes estrategias para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en el sexo femenino:

Estrategias para Prevención Primaria:

- Reducción del Colesterol
- Terapia de Reemplazo Hormonal
- Tratamiento de la Hipertensión
- Ejercicio
- profilaxis con Aspirina
- Dejar de fumar
- Vitamina E

Sin embargo las recomendaciones dadas por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel y por el USPSTF sobre el tamizaje de los niveles plasmáticos de colesterol en individuos mayores de 20 años, posiblemente no es aplicable en las mujeres. Las publicaciones del Natio-

nal Heart and Lung Institute han informado una relación entre los niveles de colesterol total y la enfermedad coronaria. Sin embargo la relación de los niveles de colesterol total con las muertes por EC es diferente entre ambos sexos. La curva de la gráfica en el hombre muestra que mientras aumenta las cifras de C.T., aumenta las muertes por esta causa, pero la curva en las mujeres indica que a medida que sube el colesterol total, la mortalidad permanece igual. Algunos autores han investigado la importancia que tienen como factores predictivos las subfracciones de los lípidos en las mujeres. Los LDL no parece que sean un factor predictivo muy fuerte, mientras que los HDL aparecen que sí pueden ayudar en evaluar el riesgo cardiovascular. Hasta este momento no hay una clara evidencia que el colesterol total o los dos LDL sean un factor significativo en la muerte por enfermedad cardiovascular en la mujer; aún existe menos evidencia sobre el riesgo que estos factores tienen sobre las mujeres de edad avanzada. Por los estudios que han sido publicados hasta este momento, parece que se debe hacer énfasis para disminuir el riesgo cardiovascular en la mujer, el aumentar los hDL, que en bajar los LDL.

Para entender el efecto que producen los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres postmenopáusicas es importante conocer su patogénesis, para así aplicar la prevención y el tratamiento. En la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria, existen varios factores de riesgo en el mismo individuo, cada uno de ellos contribuye con un porcentaje diferente al riesgo total, no siendo una sumatoria aritmética sino geométrica. Algunos de estos factores presentan una influencia más fuerte que otros en la prevalencia de la enfermedad coronaria. Estos factores de riesgo coronario son diferentes en ambos sexos por muchos motivos pero principalmente por la diferencia hormonal sexual que existe.

Los principales factores de riesgo coronario en la mujer son: la obesidad, los lípidos plasmáticos, la hipertensión, la diabetes mellitus, la vida sedentaria, el cigarrillo, el stress psíquico, el aumento de la viscosidad sanguínea, la historia familiar y la deficiencia estrogénica postmenopáusica.

Es un hecho que las mujeres de edad media y de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular, especialmente luego de llegarles la menopausia. Por esto ha surgido la duda si el factor principal es la edad, o la deficiencia fisiológica estrogénica. Por esto ha surgido la duda si el factor principal es la edad y es la deficiencia estrogénica en la mujer, la cual se inicia algunos años antes de la menopausia y se hace evidente con la suspensión menstruación.

Esta observación fue reportada inicialmente por el estudio de Framingham y confirmada luego en otros trabajos<sup>8</sup>. Varios de estos estudios epidemiológicos se han realizado sobre el efecto del reemplazo estrogénico en mujeres postmenopáusicas; han indicado una disminución significativa en el riesgo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres que recibieron reemplazo estrogénico comparadas con el grupo control<sup>2-3</sup>.

Tres estudios se realizaron administrando reemplazo estrogénico a mujeres postmenopáusicas que tenían estenosis coronarias comprobadas en la arteriografía<sup>4-6</sup>. En los 3 se demostró una reducción en el riesgo de enfermedad coronaria y en el último, Croft y col demostraron una prolongación en la vida de pacientes con enfermedad coronaria isquémica severa<sup>7</sup>.

En el Milwaukee Cardiovascular Data Registry, Gruchow y col<sup>4</sup> estudiaron 933 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 75 años de edad y las dividieron en dos grupos: las que utilizaron estrógenos y las que no los utilizaron. Les realizaron arteriografía coronaria para evaluar el grado de oclusión de las arterias coronarias. Los resultados fueron impactantes en las mujeres que tomaron estrógenos, además se encontró un aumento también significativo en los índices de oclusión relacionado con la edad en el grupo que no tomó estrógenos ( $p > 0.001$ ), pero así en las que los tomaron ( $p = 0.50$ ). Los resultados estadísticos de este estudio demostraron que el efecto protector de los estrógenos en las mujeres postmenopáusicas fue estadísticamente significativo e importante en la disminución de la enfermedad coronaria obstructiva en estas pacientes. Este efecto fue independiente del tipo de menopausia y de otros factores de riesgo, pero no fue independiente respecto de los niveles plasmáticos de las HDL-C. Posiblemente este mecanismo biológico puede ser el que disminuye el riesgo de oclusión coronaria en mujeres postmenopáusicas con reemplazo estrogénico<sup>4</sup>. Estudios realizados anteriormente a éste fueron un tanto contradictorios, comenzando por estudio de Framingham publicado por Wilson y col.<sup>8</sup>, quien no reportó diferencia entre las muertes cardiovasculares y las muertes totales en mujeres postmenopáusicas que tomaron estrógenos y las que no los tomaron. En el análisis de este estudio se encontraron fallas como por ejemplo la inclusión de la angina de pecho, como un indicador de enfermedad que tomaron estrógenos en el pasado o durante la realización del análisis. Otro estudio realizado por Stampfer y col.<sup>9</sup> reportó una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica entre enfermeras que utilizaron estrógenos en la menopausia. McFarland y col.<sup>5</sup> dieron soporte a la hipótesis que el uso de los estrógenos en mujeres postmenopáusicas disminuye en forma significativa la incidencia de enfermedad coronaria isquémica.

El mecanismo por el cual los estrógenos disminuyen la incidencia de enfermedad coronaria isquémica del corazón son múltiples. Se ha encontrado en el 50% de los pacientes un efecto favorable en los niveles plasmáticos de los lípidos<sup>10</sup>, esto incluye elevación de los HDL-C (incluyendo las subfracciones HDL-2, HDL-3 y las apoproteínas Apo-AI y las Apo-All) y una disminución en LDL-C<sup>11</sup>. Ha despertado un interés especial el aumento significativo producido por los estrógenos de los niveles de Apo-al. Esta fracción disminuye en los muchachos postpuberales, permanece estable en las niñas

postpuberales y disminuye en las mujeres postmenopáusicas. Se presume que es un factor protector de las arterias coronarias facilitando la salida del colesterol de las células.

Los estrógenos tienen acciones conocidas que potencialmente podrían influir sobre la aterogénesis y la trombogénesis. Disminuye los LDL entre un 10% - 15% a la dosis diarias usual de 0.625 mgs; aumentan los HDL entre un 10-15%; tienen un efecto desconocido sobre los vasos sanguíneos, lo cual posiblemente es el mayor efecto protector contra eventos cardiovasculares; disminuyen la producción plaquetaria de trombozanos A2 (aumentan el deslizamiento plaquetario) y aumentan la producción endotelial de prostaciclina (teóricamente disminuye la trombogénesis) y también produciendo esta prostaciclina una vasodilatación junto con el óxido nítrico que aumenta por el estímulo de los estrógenos; también puede producir efectos de vasodilatación independiente del endotelio. Estudios han demostrado que también producen disminución del fibrinógeno plasmático<sup>12</sup> y poseen propiedades de bloqueadores de los canales de calcio<sup>13</sup>.

Se han publicado 3 estudios de metaanálisis, los 3 encontraron que las mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal (THR), tuvieron entre un 35%-45% de menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en relación con las que no tomaron la THR. Tal vez los 3 estudios más importantes realizados hasta ahora son el Lipid Research Clinics Program, el Nurses' Health Study y el Leisure World Study.

Las mujeres postmenopáusicas tratadas con reemplazo estrogénico usualmente reciben progestágenos en forma cíclica o continua para contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el endometrio y prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer<sup>14</sup>. Los progestágenos tienen un efecto desfavorable sobre los lípidos plasmáticos. Aumentan los IDL y la Apo-B y disminuyeron los HDL, HDL2, Apo-AI y los triglicéridos; por esto pueden contrarrestar en efecto benéfico de los estrógenos. Por esta razón no se recomienda su uso rutinario. Los derivados del C-21 como la medroxiprogesterona (progesterona no androgénica), este efecto parece ser menor; en bajas dosis parece que el efecto desfavorable es casi nulo. La progesterona natural parece no tener ningún efecto en los niveles de lípidos plasmáticos y no se considera aterogénica. En los vasos coronarios la progesterona produce en efecto vasoconstrictor al parecer por un efecto anti-prostaciclina al bloquear el efecto de los estrógenos<sup>15</sup>.

En resumen, se puede concluir que la deficiencia fisiológica de estrógenos (menopausia) se debe considerar como un factor de riesgo independiente y mayor de la enfermedad arterioesclerótica del corazón en la mujer. Muchos estudios han demostrado que el reemplazo estrogénico en la mujer postmenopáusicas disminuye en forma significativa la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca, disminuyendo la morbilidad y mortalidad por esta causa. La terapia con estrógenos es beneficiosa para mujeres con enfermedad coronaria o con factores de riesgo cardiovascular. Parece que la progesterona no disminuye la acción protectora de los estrógenos y hay que esperar los resultados de los estudios prospectivos que se están realizando para poder valorar mejor el riesgo sobre la aparición de cáncer de seno en mujeres que toman THR.

## BIBLIOGRAFIA

1. Reynolds E. Preventing Coronary Heart Disease in Women. *Advances in Internal Medicine*.
2. Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of obesity and risk coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
3. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
4. Gruchow HW, Anderson AJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
5. McFarland KF, Boniface ME, Hornung CA, Earnhardt W, Humphries JO. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.
6. Croft P, Hannaford PC. Risk factors of acute myocardial infarction in women: evidence from the royal college of General Practitioners' oral contraceptive study. *Br Med J* 1989; 298: 165-168.
7. Sullivan JM, Zwang RV, Hughes JP et al. Estrogen replacement and coronary artery disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-2562.
8. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: Framingham Study. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-1043.
9. Stampfer MJ, Colditz Willet WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease; 8 years follow-up from Nurses' Health Study. *N Engl J med* 1991; 325: 756-762.
10. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 336: 1406-1016.
11. Mathews RA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Cagginla AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-646.
12. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of Estrogen-Progestin regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
13. Collins P, Rosano GMC, Jiang C et al. Cardiovascular Protection by Estrogen: a Calcium antagonist Effect *Lancet* 1993; 341: 1264-1265.
14. Padwick ML, Pryse-Davis J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dose of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986; 315: 930.
15. Ettinger B. Hormone replacement and coronary heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17: 741-757.

## ¿ES LA EDAD UN LIMITE PARA LA TERAPIA DE SUSTITUCION HORMONAL?

**Bernardo Moreno Escallón, M.D.**

Ginecólogo. Departamento de Ginecología, Obstetricia y reproducción Humana.  
Fundación Santafé de Bogotá  
Asociación Médica de los Andes.

En una forma muy simplista se podría responder en 2 palabras, si la variable edad es un impedimento para iniciar, continuar o suspender una Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) en la mujer postmenopáusica. Sin embargo es más interesante escudriñar y analizar lo que existe disponible actualmente en la literatura, y al final cada cual sacar sus propias conclusiones. El cuestionario inicial está en estrecha relación con la TSH en la mujer anciana. Para efectos prácticos se ha definido como una mujer anciana aquella que está por encima de los 65 años. Esta cifra se deriva de aquellos trabajos que hablan especialmente de la TSH en la vejez<sup>7,10,12</sup>.

La expectativa de vida ha aumentado y seguirá aumentando en la medida que existan más medidas preventivas. Para el período 1995-2000 está calculado en Colombia una expectativa de vida de 70.4 años para la mujer y de 75 años en los países desarrollados<sup>1</sup>. Estas cifras con tendencia al aumento hacen que la mujer anciana quede dentro de una franja que es susceptible de prevención y tratamiento, si se tiene en cuenta que entre la sexta y octava década de la vida se presentan con mayor frecuencia aquellas patologías que son más susceptibles de modificar con la TSH, como son la Enfermedad Cardiovascular, la fractura osteoporótica, la ACV y el CA de mama y endometrio<sup>11</sup> y que además son los causantes de la mortalidad y morbilidad en esas edades.

Con respecto al tópico principal de la TSH vs Edad, se plantean las siguientes preguntas:

1. ¿Hasta qué edad debe tomar una mujer la TSH, cuando la ha iniciado temprano en la menopausia?

2. ¿La mujer menopáusica que nunca ha tomado hormonas y llega a los 65 años, lo puede hacer desde ese momento?

3. ¿La mujer de más de 65 años que decide iniciar la TSH, hasta qué edad debe continuar su tratamiento?

4. ¿Es la edad por sí sola una contradicción para la TSH?

5. ¿La mujer anciana con Osteoporosis se beneficia de la TSH?

Para la TSH en la mujer post-menopáusica existen 2 indicaciones esenciales: Tratamiento de los síntomas de deficiencia estrogénica y prevención de complicaciones a largo plazo como son la Osteoporosis y la Enfermedad Cardiovascular<sup>2</sup>. Con respecto a la primera indicación, como sería los síntomas derivados de la atrofia del tracto genital inferior (vaginosis, disuria, incontinencia, síndrome uretral etc), no existe duda que el paciente se beneficiaría de la terapia estrogénica independiente de la edad<sup>3-4</sup>. La segunda indicación es realmente el tema de controversia a tratar, sobretodo porque se trata de prevenir 2 procesos patológicos completamente diferentes entre sí pero que pueden presentarse en una misma persona. Idealmente la mujer que inicia TSH temprano en la menopausia, la debe continuar de por vida, si se quiere

obtener un efecto máximo sobre la masa ósea. Por otra parte hay que tener en cuenta que cuando la terapia de reemplazo es suspendida, la velocidad de pérdida ósea vuelve a ser similar a la que ocurre después de una ooforectomía total<sup>5-6</sup>. Notelovitz en su artículo de revisión de Osteoporosis, afirma que cuando no es posible iniciar una terapia temprana en la menopausia, nunca es demasiado tarde para hacerlo en la senectud<sup>7</sup>. Estudios como los de Lindsay<sup>8</sup> y Christiansen<sup>9</sup>, han demostrado un efecto positivo en la densidad ósea cuando se han utilizado los estrógenos respectivamente después de los 65 años de edad. Christiansen y Riis, utilizando una combinación de 17 Beta estradiol y Acetato de Norestisterona demostraron un aumento después de 2 años de tratamiento en pacientes mayores de 65 años<sup>9</sup>.

Quigley en un estudio prospectivo de 397 mujeres sanas post-menopáusicas, encontró que las usuarias corrientes de estrógenos mayores de 65 años mostraron una protección continua de la pérdida ósea en la medida que continuaron de la pérdida ósea en la medida que continuaron con la terapia. En contraste las usuarias previas de estrógenos que decidieron abandonar el tratamiento después de los 65 años de edad, tuvieron una pérdida ósea más acelerada que las mujeres de edad similar no usuarias de estrógenos, 2.6% vs 1.4% respectivamente en 5 años de seguimiento<sup>10</sup>. Por esta razón el autor de este artículo recomienda que para prevenir una pérdida ósea acelerada en la mujer post-menopáusica se debe recomendar una TSH temprana y continuar de por vida.

Queda otro interrogante sobre iniciar una TSH en la mujer de más de 65 años que nunca ha recibido estrógenos. En el estudio de Quigley, las no usuarias previas de estrógenos mayores de 65 años que decidieron iniciar TSH tuvieron una pérdida ósea del 0.4%/año en comparación con 1.4%/año en un grupo control de la misma edad y no usuaria de estrógenos. Cuando se analizaron los grupos de edad de 61-70 años 71-80 años entre usuarias y no usuarias, se encontró una pérdida ósea del 0.7%/año y 2.6% respectivamente en el primer grupo, la cual fue significativa, mientras el grupo de mayor edad (71-80 años) el porcentaje de pérdida ósea fue del 0.9% y 1%/año respectivamente entre usuarias y no usuarias de estrógenos. De estos hallazgos se concluye que el beneficio de la TSH en mujeres que nunca han utilizado estrógenos, sería hasta los 70-75 años de edad y esto parece indicar que la pérdida ósea estrógeno dependiente está casi completa hacia esos años<sup>10</sup>.

Felson en su trabajo efectuado en pacientes post-menopáusicas del grupo Framingham, comparó grupos de edad menores y mayores de 75 años de edad que hubiesen recibido terapia estrogénica por más de 7 años y aquellas que nunca recibieron TSH; el grupo menor de 75 años tuvo una

densidad mineral ósea significativamente más alta que el grupo no usuario de estrógenos, mientras que el grupo mayor de 75 años usuario de estrógenos no mostró mayor diferencia al compararlo con el grupo no usuario<sup>12</sup>. Es posible que en mujeres mayores de 75 u 80 años el efecto protector de los estrógenos sea insignificante, posiblemente debido a que en esa edad la pérdida ósea sea debida a este factor más que a la falta de estrógenos. Además del papel protector de los estrógenos sobre la masa ósea también juega un papel importante en el tratamiento de la osteoporosis clásica ya establecida, en donde se ha observado un aumento de la masa ósea y donde el resultado más importante es la prevención de la fractura recurrente. Lufkin encontró en un grupo de 75 pacientes con osteoporosis establecida que recibieron tratamiento con estradiol transdérmico durante 1 año, que la tasa de cambio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar en pacientes mayores de 65 años fue de 5.3%/año comparado con un 4.4%/año en pacientes menores de 65 años, demostrando que la ganancia en masa ósea con estrógenos no disminuyó entre la población más anciana<sup>13</sup>. Aunque el umbral óptimo de masa ósea se encuentre 1 SD o más por debajo del promedio normal ajustado para la edad. No existe hasta el momento una evidencia convincente que los estrógenos beneficien TSH por largo tiempo, la densidad ósea a los 80 años puede haber disminuído un 10% desde la menopausia, esto comparado con una disminución del 30% en mujeres sin ningún tratamiento. Esta mejoría en la densidad ósea es probable que reduzca el riesgo de fractura en 2/3, pero teniendo que tomar TSH por el resto de la vida<sup>15</sup>.

Si el tratamiento estrogénico se comienza en la mujer anciana con osteoporosis por ejemplo en mujeres de 70 años, la densidad ósea se puede incrementar en un 10% en 2 años y luego viene una fase de pérdida ósea lenta de 1-0.5%/año. En la mujer de 80 años que recibe estrógenos, la densidad ósea se reduce cerca de un 19% con relación a los niveles de menopausia y es comparable a una reducción de la densidad ósea del 30% en mujeres que nunca han sido tratadas. Ese cambio de la densidad ósea reduce el riesgo en una tercera parte. Si una mujer decide no tomar TSH preventiva en la menopausia, esta decisión puede ser reconsiderada más tarde en la vida<sup>15</sup>.

Así como la osteoporosis y sus secuelas se han convertido en un problema de salud, lo mismo se puede decir de la enfermedad cardiovascular. La causa más común de muerte en la mujer post-menopáusica es el ataque cardíaco. Después de los 65 años de edad, por cada 5 mujeres americanas que

mueren, 3 suceden por Enfermedad Cardiovascular y un poco menos de 1, por cáncer y la suma de otras causas<sup>2</sup>. Basados en 10 estudios prospectivos que recopilaron un poco más de 80.000 mujeres, se encontró una reducción de un 20% para enfermedad coronaria y de un 15% para accidente cerebrovascular. Sin embargo, una recopilación mayor de estudios hecha en Centros Epidemiológicos en los USA, estiman que la reducción en el riesgo de enfermedad coronaria puede ser del 45 al 50% en usuarias de estrógenos<sup>2</sup>. Aunque la mayoría de muertes por infarto agudo del miocardio ocurre entre los 70 y 79 años y 80 y 89 años de edad. Un grado sustancial de protección de muerte por esa causa se ha observado en las pacientes usuarias de estrógenos en esos grupos de edad<sup>16</sup>.

La TSH no parece aumentar la incidencia de hipertensión o agravar la pre-existente<sup>17</sup>. Usuarias de estrógenos entre los 60 y 64 años, tuvieron una presión diastólica significativamente más baja que los no usuarias<sup>18</sup>. En mujeres con un promedio de edad de 65 años, un estudio retrospectivo no reveló un aumento del riesgo de trombosis atribuible a la TSH<sup>19</sup>. La Hiperlipidemia (con excepción de la Hipertrigliceridemia) mejora con los estrógenos y no se considera contraindicación ni la Enfermedad Coronaria, ni la Hipertensión ni la Diabetes<sup>17</sup>. El temor de los estrógenos con respecto a la enfermedad tromboembólica por la modificación de algunos factores de coagulación nació sobre la base de toda la información sobre la píldora anticonceptiva. Aquí en este punto es importante aclarar que los estrógenos contenidos en la píldora anticonceptiva son artificiales y de acuerdo con la dosis si pueden producir ese tipo de trastornos, La gran diferencia que vale la pena anotar es que los estrógenos que se administran en la TSH son naturales y los efectos sobre los factores de la coagulación son completamente contrarios a los de los estrógenos artificiales (además de ser vasodilatadores y calciantagonistas) por esta razón se entiende mejor porque pueden disminuir la morbi-mortalidad por Enfermedad Coronaria. De acuerdo con el análisis de toda esta información y hasta que no aparezcan otros trabajos prospectivos que muestren lo contrario, la edad por sí misma no parece ser una contraindicación para la TSH. Finalmente, no se le puede cargar toda la responsabilidad benéfica a la TSH, pues existen otros factores como el ejercicio, la dieta, el hábito de fumar, alcohol, etc que definitivamente pueden contribuir a multiplicar los beneficios de la TSH u opacarla completamente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hurtado H. "Perfil Epidemiológico de la mujer menopáusica" Segundo Simposio Nacional sobre Menopausia, Santiago de cali, mayo 7-9, 1993; p.10.
2. Jacobs HS, Loeffler FE. "Postmenopausal hormone replacement therapy" *BMJ*, 1992; 305: 1403.
3. Hilton P, Stanton SL: "The use of intravaginal estrogen cream in genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 940.
4. Lauritzen C. "The female climateric syndrome", significance problems and treatment. *Act Obstet Gynecol Scand* 1976; supp.51.
5. Christiansen C, Christensen MS, Tranbol I. "Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogens/gestagen replacement therapy. *Lancet*, 1981; 1: 459.
6. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A. "Bone response to termination of estrogen treatment". *Lancet* 1987; 1: 1325.
7. Notelovitz M. "Osteoporosis: screening, prevention, and management" *Fertil Steril*, 1993; 59: 707.
8. Lindsay R, Tohme JF. "Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis". *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 290.
9. Christiansen C, Riis BJ. "17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women". *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 836.
10. Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. "Estrogen therapy arrest bone in elderly women" *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1516.
11. Grady D, Rubin S, Petitti D. "Hormone Therapy to prevent disease and prolog life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016.
12. Felson D, Zhang Y, Hannan MT, Kiel D, Wilson P. "The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women" *N Engl J Med* 1993; 329: 1141.
13. Lufkin E., Wahner H, O'Fallon W, Hodgson S, Kotowicz M. "Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen". *Ann Intern Med* 1992; 117: 1.
14. Riggs BL, Melton LJ. "The prevention and treatment of osteoporosis" *N Engl J Med* 1992; 327: 620.
15. Ettinger B, Grady D. "The waning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis *N Engl J Med* 1993; 329: 1192.
16. Henderson BE, Ross RK, Paganini-Hill A, Mack T. "Estrogen use and cardiovascular disease" *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1181.
17. Hazzard W. "Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids and blood pressure effects" *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1847.
18. Barret-Connor E, Brown V, Turner J. "Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* 1979; 241: 2167.
19. Devor M, Barret-Connor E, Renvall M, Feigal D, Ramsdell J. "Estrogen Replacement Therapy and the Risk of venous Thrombosis" *JAMA* 1992; 92: 275.

## EVALUACION ENDOMETRIAL EN EL SANGRADO UTERINO ANORMAL

Ricardo Rueda Sáenz, MD., FRCSC

Ginecólogo.

Director de Reprotec. Asociación Médica de los Andes.

Con el advenimiento de las técnicas ultrasonográficas intracavitarias y la sofisticación en los equipos de ecografía, se ha logrado perfeccionar en gran medida el conocimiento imagenológico del tracto genital femenino. Es así como el uso de transductores endovaginales, y endometriales con la ayuda de la tecnología doppler color ha permitido una exactitud diagnóstica no invasiva, poco costosa nunca antes sospechada, que hoy es considerada como la extensión del examen pélvico bimanual 1-2. La ecografía transvaginal (TVG) tiene especial valor en la evaluación de la patología endometrial, especialmente en el sangrado uterino anormal (SUA), en los años postreproductivos en mujeres durante o previo a la iniciación de terapia hormonal de suplencia (THS). En mi experiencia personal confirmada por suficiente evidencia en la literatura, la utilidad de la TVG para la evaluación del SUA postreproductivo está plenamente establecida. Es así como la simple medición del espesor del eco endometrial a nivel del fondo e incluyendo en la medida el espesor anterior y posterior, ayuda a descartar patología endometrial con un alto grado de certeza. Cuando en dicha medición se obtiene un valor igual o menor a 4mm, esto descarta por completo la presencia de patología endometrial en estas pacientes (valor predictivo negativo del 100%) obviando la necesidad de evaluación histológica del endometrio<sup>3</sup>. Por el contrario, cuando la medida es superior a los 4mm, está indicado una evaluación adicional de la cavidad endometrial<sup>4</sup>.

Tradicionalmente, todo endometrio superior a los 4mm se evaluaba histológicamente con un o sin uso previo de histeroscopia. Con la instalación de 5 a 10 mL de suero fisiológico (SSN) estéril dentro de la cavidad endometrial por medio de un catéter de inseminación intrauterina Soules 5.3 Fr (Cook Ob-Gyn, Spencer Indiana) o como se hace en nuestro centro, la utilización de una sonda de Foley pediátrica No. 8 con balón inflado con 0.5 a 1 mL de SSN durante la ecografía TVG, se hace un mapeo excelente de la cavidad endometrial, permitiendo la detección de lesiones focales de esta, que de otra forma se hubieran visto como engrosamientos inespecíficos del endometrio en la ecografía TVG convencional. También ha sido de gran utilidad en la evaluación del endometrio de mujeres en terapia antiestrogénica con Tamoxifen, así como en el establecimiento de la profundidad de invasión miometrial o compromiso cervical en el carcinoma del endometrio. A este procedimiento se le ha denominado sonohisterografía<sup>3,5-7</sup>.

De tal forma, en Reprotec la evaluación de todo SUA se hace inicialmente con ecografía TVG convencional, al encontrar endometrios de espesor inferior a 4 mm no se evalúa ni histológica, ni endoscópicamente el endometrio, sino que con diagnóstico de sangrado disfuncional, éste se manipula hormonalmente. De otro lado, todo endometrio superior a los 4 mm acto seguido se lleva a sonohisteriografía. Si no se

evidencian lesiones focales de la cavidad como masas polipoides o engrosamientos asimétricos, sinequias u otras anomalías, a estas pacientes se les practica una biopsia endometrial de consultorio con cureta de Pipelle o MiniNovak. En caso de encontrar lesiones focales de las anteriormente mencionadas, estos casos se llevan a histeroscopia y resección biopsia de dicha lesión.

Con esto obviamos un número considerable de biopsias, D&C e histeroscopias innecesarias. Durante esta presentación se mostrará la experiencia de nuestro centro con este protocolo en el sangrado uterino anormal tanto en mujeres pre como postmenopáusicas.

La sonohisterografía ha evolucionado aún más con el advenimiento de medios de contraste para ecografía como las microburbujas a base de galactosa (Echovist 200, Schering AG, Pharmaceutical Division, Germany) y las de albúmina (Albumex), con lo cual ya es posible de manera temprana en el estudio de fertilidad, evaluar la permeabilidad tubárica. A este procedimiento se le conoce como la sonohisterosalpingografía de contraste (Hysterosalpingo Contrast Sonography o HyCoSy)<sup>8</sup>.

La detección de flujos vasculares altos, con baja resistencia y bajos índices de pulsatilidad con la utilización del Doppler pulsado a color, se está estudiando actualmente como predictor de patología endometrial premaligna en mujeres postmenopáusicas<sup>3</sup>. La información a este respecto aunque es cada día mayor, permanece siendo preliminar para permitir establecer recomendaciones definitivas.

La biopsia endometrial ciega convencional en la evaluación endometrial aunque sigue teniendo alguna validez, tiene significado clínico cuando arroja resultados positivos, sin embargo cuando el resultado es negativo, deja una gran cantidad de interrogantes acerca de la posibilidad de estar enfrentando patología endometrial focal como explicación del sangrado<sup>10</sup>.

El raspado uterino convencional (dilatación y curetaje-D&C) y el curetaje por succión (D&E) además de carecer de efectos terapéuticos a corto plazo, ha demostrado aún en manos experimentadas que más de un 50% de la superficie endometrial queda intacta y por lo tanto no es evaluada histopatológicamente, haciendo que su sensibilidad para el diagnóstico de patología endometrial focal también sea baja<sup>10-11</sup>.

La histeroscopia utilizada de manera complementaria al ultrasonido endovaginal y la sonohisterografía es quizás la técnica de mayor valor en la evaluación de la patología endometrial especialmente en la detección, caracterización y manejo de las lesiones focales.

Existen protocolos para evaluación de la patología endometrial basados en la utilización primaria de la histeroscopia de consultorio (F. Loffer, comunicación personal):

	Histeroscopia	Biopsia	Succión curetaje
No anomalía	Lente 4mm	No	Si
	Camisa 5mm		
Cambios difusos	Lente 4mm	No	Si
	Camisa 5mm		
Cambios locales	Lente 4mm + Puente	Si	Si (Endom. vecino)
	Camisa 7mm		
	Instrumento Bx		

### BIBLIOGRAFIA

1. Rueda Jr, R, Khalife S. Endovaginal ultrasound: The extended pelvic exam. *Treating the female Patient*. 1991; 5: 2.
2. Rueda Sáenz R, Khalife S. Ultrasonido endovaginal en medicina reproductiva. *Tribuna Médica*. 1993; 88(3): 184-190.
3. Parsons AK. Detection and surveillance of endometrial hyperplasia/carcinoma. En Lobo RA: *Treatment of the Postmenopausal Woman basic and Clinical Aspects*, New York: Raven Press, 1994; 415-418.
4. Goldstein SR, Nachtigall M, Synder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1): 119-123.
5. Parsons AK. Sonohysterography for evaluation of intrauterine masses. *J Ultrasound Med* 1991; 10: S44.
6. Syrop C, Sahakian V. Transvaginal sonographic detection of endometrial polyps with fluid contrast. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1041-1043.
7. Goldstein SR. Preoperative triage with vaginal ultrasound, ACOG 060 Postgraduate Course: Transvaginal Ultrasonography for the practicing clinician. 42nd Annual Clinical Meeting American College of Obstetricians and Gynecologists, Orlando FL, may 1994.
8. Deichert U. HyCoSy: History of fertility evaluation with sonography. Train the trainer workshop, Viena International Health Centre, Privatklinik Döbling, Viena Abril 1, 1995.
9. Rueda Jr. R, Falcone T, Hemmings R, Tulandi T: Dysfunctional uterine bleeding: A reappraisal. *Current Probl Obstet, Gynecol and Fertil*, 1991; 3: 71.
10. Boyd ME: Dilatation and Curettage, En: Boyd ME, *Practical Gynecologic Surgery*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich 1990; 187-192.

## VIAS DE ADMINISTRACION DE LA TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA

**Juan Carlos Vargas, MD.**

Ginecólogo.

Director Médico.

Clínica de Climaterio. Profamilia.

Hospital Universitario La Samaritana. Santafé de Bogotá, D.C.

Debemos partir de la base que la menopausia es una endocrinopatía, es decir es un desorden en la producción hormonal por parte del ovario, que produce consecuencias plenamente establecidas y prevenibles mediante tratamiento de sustitución del déficit hormonal, por lo tanto, lo ideal es reemplazar específicamente las hormonas deficitarias. Este tratamiento debe darse en la dosis, patrones de administración y puerta de entrada en la forma más parecida a las características funcionales de la glándula deficitaria.

Antes de la menopausia, los folículos ováricos producen entre 60 a 600 mcg/d de Estradiol (E2), resultando en unos niveles circulantes de 40 a 400 pg/ml del esteroide, después de la menopausia estos niveles disminuyen en cuanto a producción a 20 mcg/d y en circulación por debajo de 30 pg/ml. Algunas de las pequeñas cantidades del E2, proviene del metabolismo de la estrona E1, el segundo estrógeno natural en cuanto a potencia. Los niveles de E1 también son fluctuantes durante el ciclo ovárico (40-200 pg/ml). Los niveles de Androstenediona son más estables durante el ciclo.

La T.H.S. tienen diferencias marcadas de acuerdo con la vía el tipo, los esquemas de los medicamentos utilizados y por lo tanto vamos a hacer una revisión de estas alternativas.

### Tipos de estrógenos utilizados en la vía oral

#### **Estradiol**

El principal problema del uso farmacológico del estradiol puro es la absorción y la desactivación en el tracto gastrointestinal. En 1972 se reportó como la micronización del producto que permite una administración oral efectiva. Sin embargo durante la absorción se presentan cambios del E2 a E1 y otros estrógenos, antes de pasar a la circulación general<sup>3</sup>. La ruta oral produce niveles de estrona 3 a 6 veces por encima de la dosis de estradiol.

Tras la administración del estradiol micronizado la absorción es rápida, debido a las micropartículas, de esta forma se mantienen los niveles de estradiol entre 80-120 pg/ml y la estrona entre 400-600 pg/ml, los niveles plasmáticos máximos se obtienen a las 3 horas post-administración, manteniéndose los niveles hasta por 24 horas después de la dosis.

#### **Estrógenos equinos conjugados**

Los estrógenos son excretados en la orina en forma de conjugados, dicha excreción se incrementa durante la época de la gestación. Es así como una de las primeras propuestas para terapia estrogénica, fueron los estrógenos equinos conjugados, purificados de la orina de yeguas preñadas y son un preparado mixto de compuestos así:

Sulfato de Estrona 50%

Sulfato de Equilina 40%

Otros estrógenos conjugados y no conjugados<sup>2</sup>.

#### **Estrona**

La estrona puro no está disponible para administración oral, si lo están algunos conjugados hidrosolubles como el conjugado de estrona con piperacina. En Europa se ha utilizado la estrona oral ofreciendo muy bien control de los síntomas climatéricos, con un mínimo efecto endometrial, pero se plantea que debido a que el estado carencial es de estradiol, es preferible suplir con este mismo producto.

#### **Derivados del estradiol**

Los anticonceptivos orales combinados contienen Etil-estradiol o mestranol, ambos tienen unos efectos dramáticos sobre el metabolismo hepático, por estas razones no se recomiendan para terapia de sustitución hormonal.

#### **Estrógenos no esteroideos**

DES, están aprobado para uso en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata, debido a que es un potente estrógeno tienen muchas limitaciones para uso en terapia post-menopausia.

### Administración parenteral

#### **Vía intramuscular**

Se utilizan suspensiones oleosas, soluciones lipídicas de estrógenos que son rápidamente absorbidas y metabolizadas. Debido a que los ésteres de estradiol son menos polares que el E2, tienen una baja tasa de liberación después de aplicación intramuscular y los efectos clínicos pueden ser prolongados. El valeriato de estradiol y el cipionato de estradiol muestran niveles de 1 a 40 mg/ml tras varias semanas después de la aplicación.

El problema de esta vía estriba en la molestia de la aplicación y por otro lado que se produce un pico alto al inicio con una variabilidad posterior de la absorción.

#### **Vía transdérmica**

El principio básico, comprende la creación de un reservorio de estradiol, donde se forman microesferas, que son moléculas de fácil polaridad, capaces de penetrar la piel. El estradiol está en una solución que es el factor clave para la penetración transcutánea, que es un gel alcohólico. Este sistema está limitado exteriormente por una membrana oclusiva,

transparente e impermeable y por la otra parte la membrana es hipoalérgica y adhesiva, esta membrana poliédrica mantiene el contacto perfecto con la piel y controla la liberación del estradiol.

Existen tres dosis diferentes de terapia transdérmica (TTS), según el contenido de estradiol, son parches de 2, 4 y 8 mg de estradiol, que dan dosis de 0,025, 0,050 y 0.1 mg de estradiol diario, la tasa de liberación dura entre 3 y 4 días, por lo que el recambio del parche se hace 2 veces por semana.

Después de la aplicación, los niveles de estradiol en sangre se elevan rápidamente dando niveles de 20, 40 y 75 pg/ml. Esta vía no tiene efectos metabólicos y la relación estradiol/estróna se mantiene mayor de 1, no se han encontrado modificaciones en proteínas hepáticas, como sustrato de renina, proteína transportadora de esteroides sexuales y factores de coagulación; estudios comparativos han demostrado que no se produce bilis litogénica en las usuarias de la vía transdérmica<sup>4</sup>.

En cuanto a la eficacia de la vía existen varios trabajos que demuestran como previene la pérdida de la masa ósea<sup>5</sup>. En relación con el perfil lipídico la mayoría de los trabajos demuestran como no los afecta e incluso aumenta los niveles de HDL-3 colesterol<sup>6</sup>. Cuando se presente desprendimiento del parche que afecte más del 50% de la superficie debe sustituirse por uno nuevo.

### **Vía percutánea**

Este fenómeno de absorción es algo más complicado que la simple difusión a través del estrato córneo de la piel. En primer lugar las moléculas son absorbidas por el estrato córneo y retenidas en esta zona, cumpliendo un efecto de reservorio, posteriormente se difunde a través de la epidermis y la dermis para alcanzar los capilares para transferirse a la circulación general. Esta difusión puede tener variaciones individuales.

La tasa de absorción depende de la dosis utilizada, de la superficie de aplicación, de la interfase reservorio/piel, de la tasa de concentración del producto y del metabolismo del mismo<sup>7-8</sup>.

La utilización del vehículo adecuado ha sido reconocido como el factor más importante para la penetración de las diferentes moléculas en el estrato córneo. El gel hidroalcohólico ha demostrado ser idóneo para esta vía de administración.

La cantidad de gel es de 1,5 a 3 mg de estradiol, por aplicación, es decir 2,5 a 5 g de gel por aplicación, los niveles de estradiol plasmático han sido determinados por varios estudios<sup>9-10</sup>.

La administración diaria del gel percutáneo en dosis de 1,5 mg de EEC, por lo tanto esta dosis es efectiva para la prevención de la osteoporosis y el manejo del síndrome climatérico en general.

### **Aplicación vaginal**

Inicialmente se pensó que la aplicación vaginal sólo producía efecto local, hoy en día se conoce que se comporta como una vía parenteral, la absorción es rápida 1 mg de 17 b estradiol en crema produce un aumento de estradiol en sangre de 800 pg/ml y 150 pg/ml de estróna a las 3 horas.

Sin embargo dosis mínimas de estrógenos conjugados como es de 0,1 mg diario produce cambios en la citología vaginal sin producir niveles en sangre<sup>11</sup>.

Por otra parte se ha observado mejoría de la atrofia del tracto genitourinario usando anillos vaginales que liberan sólo 7 mcg de 17 b estradiol en 24 horas<sup>12</sup>.

La crema de estradiol hace la diferencia debido a que este esteroide no puede convertirse a estradiol y además tiene un tiempo de retención nuclear muy corto, no tiene efectos proliferativos endometriales. Igualmente el metabolismo es más bajo tras la administración por vía vaginal que cuando se administra por vía oral.

La absorción según el estado de la mucosa no se ha establecido plenamente, algunos autores dicen que si está la mucosa atrófica, la absorción es pobre. Otros grupos aseguran lo contrario.

### **Implante subcutáneo**

El uso de esta vía se hace desde 1949, posteriormente cayó en desuso por 20 años, pero en la última década ha vuelto a adquirir popularidad. Es una forma más de aplicación parenteral. Los implantes están disponibles en concentraciones de 25, 50 y 100 mg siendo el usual el de 50 mg cada 6 meses. Los implantes se colocan en la grasa subcutánea del hipogastrio paralelo al ligamento inguinal.

El porcentaje de absorción dependerá de la dosis que se aplique y de las características técnicas del implante, por ejemplo tras la aplicación de un implante de 100 mg la absorción inicial es de 1 mg/día y cae a 0.5 mg/d por 3 meses y finalmente de 0.35 mg/d hasta completar 6 meses.

El implante brinda la oportunidad de utilizarlo junto con implante de testosterona para manejo de pacientes con alteraciones de la libido, con un 20% de posibilidad de producir hirsutismo transitorio, bien por supresión del medicamento o disminución de la dosis.

Se ha visto la aparición de taquifilaxia en un 3% de las usuarias del implante, en estas pacientes se ven niveles de estradiol en sangre superiores a los fisiológicos, pero acuden antes de los 6 meses por sintomatología climatérica, lo que evidencia que requieren niveles más altos de estradiol en sangre para controlar la sintomatología.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sherman BM. Endocrinologic and menstrual alterations. In: Mishell DR, de. Menopause: Physiology and pharmacology. Chicago: Year Book. 1987; 41-41.
2. Quik JG, Wndel GD. Biologic effects of natural and synthetic estrogens. In: Buchsbaum HJ, de The Menopause. New York: Springer-Verlag, 1983; 55-75.
3. Martín PL, Burnier AM, Greaney MO. Oral menopausal therapy using 17 b micronized estradiol: a preliminary study of effectiveness, tolerance amd patient preference. *Obstet & Gynecol* 1972; 39: 771.
4. Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP, Verschoor L. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100/2: 482-488.
5. Stevenson JC, Cust MP, Gansar KF, Hillard TC: effects of transdermal versus hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336/8710: 265-269.
6. Witthead MI, Froser, Schenkel C, Croo D. Transdermal administration of oestrogen/progestogen hormone replacement therapy. *Lancet* 1990; 335: 310-312.
7. Scheuplein RJ, Blanck IH, Brauner GJ. Percutaneous absorption of steroids. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 63-70.
8. Keydonieus AF. Fundamentals of transdermal drug delivery: in Keydonieus, Berner, vol. 1 pp 3-16. (CRC Press. Boca Raton Fla. 1987).
9. Ligniers E. Biological effects of estradiol 17 b in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 62: 536-541.
10. Schenkel L, Barlier D, Gay C. Substitution estrogenique par système transdermique. *Rev. Fra Gynécol Obstet* 1988; 83,6: 453-458.
11. Dupont A, Dupont P. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens and replacement. *Therapy in menopausal women. Maturitas* 1991; 13: 297-311.
12. Homgren PA, Lindskog M. Vaginal rings for continuous low-dose release of estradiol in treatment of urogenital atrophy. *Maturitas* 1989; 11: 55-63.

## Enrique Ardila Ardila

Profesor Asociado de Medicina Interna y Endocrinología  
Facultad de Medicina - Universidad Nacional  
Santafé de Bogotá

Anormalidades en la remodelación ósea ocurren en la mayoría de las patologías que afectan los seres humanos. La pérdida ósea relacionada con la edad y sus consecuencias a nivel de salud pública en la sociedad occidental compromete aproximadamente el 25% de las mujeres y del 5 al 10% de los hombres.

Otras patologías que comprometen la remodelación ósea, tales como las enfermedades malignas, el hiperparatiroidismo primario y la enfermedad de Paget se presentan con frecuencia en la población de más edad. Esta última afecta aproximadamente el 3% de la población por encima de los 40 años en muchas regiones del mundo occidental, siendo raro este diagnóstico en nuestro medio muy posiblemente por falta de familiaridad con su cuadro clínico. El hiperparatiroidismo primario ha aumentado su aparición (1/1000 en adultos en los Estados Unidos) debido a la dosificación sistemática de los niveles de calcio en sangre.

A medida que la sociedad se ha ido envejeciendo, las enfermedades crónicas y degenerativas han ido apareciendo y tomando importancia, entre las cuales se encuentra la osteoporosis.

Sabemos que en 1995 en el mundo había 1.4 billones de mujeres por encima de los 49 años, aumento que ha sido más importante en los países en vía de desarrollo y sabiendo que una cuarta parte de éstas potencialmente podrían presentar osteoporosis, la cantidad se vuelve inimaginable. En Colombia y según el censo de 1993 existen 2.5 millones de mujeres por encima de los 50 años, lo cual coloca a la osteoporosis en nuestro medio como un problema importante de salud pública.

En los Estados Unidos se producen 1.200.000 fracturas anuales relacionadas con osteoporosis, representando aproximadamente la mitad en columna, y el resto en cadera y antebrazo. A nivel mundial un cálculo aproximativo de las de cadera era 1.660 millones en 1990 y 6.260 millones serán para el año 2050.

En Inglaterra la fractura de cadera representa el costo más importante en relación cama-día, cuando se compara con otras entidades como la diabetes mellitus, el infarto del miocardio o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Además de los costos económicos están los sociales y psicológicos de los pacientes que presentan una fractura relacionada con la osteoporosis. Sabemos que sólo el 30% de los pacientes que presentan una fractura de cadera se reintegran a sus actividades laborales y sociales, y de un 15 a un 35% tendrán una pérdida de su autonomía, necesitando asistencia, ya sea en la casa o en el hospital, además que la supervivencia está disminuida en relación con la población normal.

Sabemos que estos desórdenes son comunes y causan problemas importantes, pero en la mayoría de los casos

poco se conoce sobre las alteraciones que están causando el trastorno en la remodelación ósea. Sin embargo nuevas técnicas para su estudio a nivel celular han ido apareciendo, disponibilidad de moléculas recombinantes y pruebas complementarias con DNA, experimentos con el gene "knock-out", como también exámenes diagnósticos con aplicación clínica (nuevas medidas de la masa ósea con mejores valores predictivos y reproducibilidad), lo mismo que marcadores tanto para la resorción como para su formación, ayudan a entender este complicado e interesante mundo del hueso, que hasta hace muy poco se consideraba solamente como un tejido "inerte de sostén".

Sabemos que la masa ósea alcanza su máximo pico aproximadamente 10 años después que se ha terminado su crecimiento lineal, inicia su caída alrededor de los 40 años y alcanza su máximo pico de disminución alrededor de los 80 años. El pico de masa ósea máximo se alcanza alrededor de los 30 años y es menor en las mujeres que en los hombres y de éstos más bajo en las personas de raza blanca, presentando una fase acelerada de pérdida entre los primeros 5 a 10 años después de la menopausia, siendo más rápida en las que han presentado una menopausia precoz, tanto en forma espontánea como inducida. Se ha estimado que las mujeres perderán el 35% de su hueso cortical y el 50% del trabecular, mientras que los hombres solamente dos tercios de estos valores. La mitad de estas pérdidas de hueso trabecular estaría relacionado con la menopausia y el resto con factores inherentes al mismo proceso de envejecimiento. Aún permanece controvertido identificar el momento en el cual se inicia la pérdida ósea, siendo similar para los dos tipos de hueso.

El esqueleto del ser humano adulto está compuesto en su totalidad de dos tipos de hueso: trabecular y cortical. Existen evidencias que éstos presentan alteraciones en la misma forma, su explicación más posible es que existen diferencias en su "microambiente". La superficie de remodelación ósea en el hueso cortical está en íntima relación con células de la cavidad de la médula ósea la cual produce una serie de citokinas osteotrópicas, mientras que el cortical está un poco más lejano de estas influencias y estaría más en relación con hormonas tales como la PTH y la vitamina D3.

La proporción en su distribución en el esqueleto es diferente dependiendo de su región, lo cual podría predisponer a diferentes tipos de fracturas. En la columna lumbar el hueso trabecular representa más del 60% de su totalidad. En la región intertrocanterea del fémur, su composición está distribuida en partes iguales, mientras en la región del cuello del fémur el cortical representa el 75%. En contraste la región media del radio contiene un 95% de hueso cortical.

## Características del hueso cortical y trabecular

El hueso cortical es denso y compacto, representa el 85% del hueso corporal y es más abundante en los huesos largos. Su volumen está regulado por la formación de hueso periosteal, remodelación dentro del sistema haversiano y resorción ósea endosteal. Es removido principalmente por resorción endosteal y resorción dentro de los canales haversianos. Esto último lleva a presentar cierto grado de porosidad, pero la formación ósea periosteal ayuda a aumentar el diámetro de la cortical durante toda la vida.

La pérdida del hueso cortical se inicia después de los 40 años, presentando una aceleración importante 5 a 10 años después de la menopausia, la cual dura aproximadamente unos 15 años, para luego presentarse en forma más lenta.

Existe evidencia clara que la terapia de reemplazo estrogénica después de la menopausia ayuda a preservar éstas pérdidas.

Su disminución está en relación con un aumento importante de fracturas de cadera. Además en caso de hiperparatiroidismo primario su resorción estaría aumentada.

El hueso trabecular representa el 15% del esqueleto, sus cambios se producen después de los 30 años, lo cual podría llegar a presentar algunas manifestaciones de osteoporosis. La mayoría de los estudios han demostrado que su disminución empieza en la vida adulta temprana y no en el momento en que se termina la función ovárica, presentando su mayor disminución en el momento de la menopausia.

La pérdida de hueso trabecular se ve con frecuencia en pacientes que padecen enfermedades malignas con metástasis óseas, caso en el cual la cavidad celular medular produce factores locales que estimularían los osteoclastos adyacentes de las placas trabeculares.

Su pérdida relacionada con la edad se debe a perforación y fragmentación de algunas trabéculas, más que a adelgazamiento de los discos óseos.

Debido a que recubre una amplia superficie, su resorción puede estar modulada tanto por factores locales, como por factores hormonales.

## Remodelamiento óseo

Este proceso nos permite entender los fenómenos involucrados en su control, relación no solamente con factores locales de los osteoclastos y osteoblastos, sino con cambios que ocurren relacionados con la edad.

El esqueleto adulto representa un estado dinámico, estando continuamente “destruyéndose” y “contruyéndose” por acción de los osteoclastos y osteoblastos en las superficies trabeculares y en el sistema haversiano. Este “turnover” o redoblamiento ocurre en “paquetes” pequeños en todo el esqueleto. El redoblamiento de cada paquete dura un período determinado de tiempo aproximadamente de 3 a 4 meses.

La remodelación que ocurre en cada paquete (llamada unidad de remodelamiento por Frost en 1964) está anatómica y cronológicamente separado uno de otro, lo cual sugeriría que el estímulo para esta serie de eventos a nivel celular estaría localmente controlado, posiblemente por mecanismos de autoregulación, seguramente por factores autocrinos o

paracrinos generados en el microambiente óseo.

La secuencia es siempre la misma: resorción ósea osteoclástica, seguida por formación ósea osteoblástica, que llevaría a reparar el defecto.

El nuevo hueso así formado se ha llamado unidad ósea estructural (BSU).

La activación osteoclástica es el paso inicial. Los osteoclastos son activados por factores aún no completamente aclarados. Su activación podría ocurrir debido a interacciones entre proteínas de la membrana celular osteoclástica (integrinas) y proteínas de la matriz ósea que contenga RGD (arginina, glicina, asparagina) que representa una secuencia determinada de aminoácidos (tales como la osteopontina).

La activación de los osteoclastos se debe también a señales de estímulo producidas por células locales en el mismo ambiente del osteoclasto. El proceso mismo de la remodelación se ha estimado que gasta aproximadamente 10 días. El siguiente período de reparación se lleva a cabo por un grupo de osteoblastos, los cuales son atraídos al sitio de resorción. Esto último toma aproximadamente 3 meses. El evento inicial de la fase de formación es una migración unidireccional (quimotaxis) de los precursores de los osteoblastos al sitio del defecto, seguido por aumento de la proliferación celular.

La interleukina-1 (y posiblemente la 4 y 6) se ha demostrado que es responsable en la fase inicial estimuladora de la resorción osteoclástica, reacción que es mediada en parte por prostaglandinas. El mecanismo involucrado en la fase estimuladora de los osteoblastos no es aún completamente claro, en el caso de que aún exista un estímulo con interleukina-1 esta fase se altera. Una explicación razonable consiste en que existen factores locales, los cuales son producidos como resultado de la resorción estimulada por interleukina-1, que a su vez comprometen la terapia siguiente relacionada con la formación de hueso nuevo.

En los pacientes viejos con osteoporosis, existe una disminución en el espesor de la pared, que reflejan posiblemente la imposibilidad de los osteoblastos a reparar adecuadamente los defectos resorptivos llevada a cabo durante la resorción osteoclástica normal. Se deberá también tener en cuenta que la pérdida progresiva de hueso, iniciándose alrededor de los 35 años (dependiendo de cada hueso) ocurre en todos los seres humanos, y es indicador de un desequilibrio “fisiológico” entre la resorción y la formación.

## Acontecimientos celulares comprometidos en la fase de formación

Los acontecimientos comprometidos en la fase de formación osteoblástica son la quimotaxis, proliferación y diferenciación, seguido por mineralización del hueso y finalización de la actividad osteoblástica.

El evento inicial consiste en la atracción quimotáxica de los osteoblastos o sus precursores al sitio en donde existe el defecto de resorción, listo es mediado por factores locales que se producen durante el proceso, como el TGFbeta (transforming growth factor B) y el PDGF (platelet-derived growth factor).

La siguiente fase consiste en la proliferación de precursores de los osteoblastos, la cual tiene lugar durante el proceso de resorción. Factores autocrinos y paracrinos están involucrados, incluyendo miembros de la superfamilia de los TGFbeta (I y II) y PDGF, IGF (insulin like growth factors) y FGF (heparin-binding fibroblast growth factors).

El tercer evento consiste en la diferenciación del precursor del osteoblasto en célula madura. Varios factores de crecimiento óseos podrían estar comprometidos, como la actividad de la fosfatasa alcalina, el colágeno tipo I y la síntesis de osteocalcina.

La fase final consiste en frenar la actividad osteoblástica. Las lagunas de resorción son usualmente reparadas, de nuevo las TGFbeta intervienen para finalizar el proceso de formación.

Cuando estos ciclos se alteran, aumento de la resorción o disminución en la formación, el balance neto sería una pérdida de hueso y llevaría a los que conocemos como osteoporosis.

Ultimamente se le ha dado importancia al papel potencial de la interleukina-1 y 6 en la pérdida ósea asociada con la menopausia. Algunos autores han demostrado que monocitos circulantes producen un aumento de los niveles de interleukina-1 in vitro, en el período postmenopáusico y que podría ser revertido mediante la administración de estrógenos. La administración de interleukina-1, como mediador en ausencia

de estrógenos ha suministrado una información muy valiosa, puesto que antagonistas de los receptores de interleukina-1 podrían ser usados potencialmente en el tratamiento de la pérdida ósea de la menopausia.

### Factores de riesgo

Sabemos que para que se presente la osteoporosis existe de una parte un componente genético importante y de otra un componente ambiental representado por una serie de factores de riesgo.

Dentro de estos están los llamados establecidos tales como: mujeres de raza blanca, edad avanzada, menopausia temprana, ooforectomía premenopáusica, amenorrea premenopáusica, uso crónico de corticoides y reposo prolongado en cama. Otro tipo de factores de riesgo son los llamados probables como: baja relación peso/altura, antecedentes positivos de osteoporosis en la familia, alto consumo de alcohol, bajo consumo de calcio, hábito de fumar, alto consumo de proteínas/fosfatos y alto consumo de cafeína.

También existen otros igualmente bien conocidos como son ciertas patologías, hipertiroidismo, mieloma múltiple o la administración de medicamentos como los anticonvulsivantes derivados del diphenilhidantoinato sódico, el metotrexate y la heparina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. In: bone biodynamics (Little, Brown: Boston) 1964; 345.

2. Ronald NM, Canalis E and Patridge NC: invited review of a workshop: Anabolic hormones in bone: Basic research and Therapeutic potential. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81(3): 872-877.

3. Riggs Bi, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986; 314: 1676-1685.

4. Marcelli C, Yates AJP and Mundy GR. In vivo effects of human recombinant transforming growth factor beta on bone turnover in normal mice. J Bone Miner Res 1990; 5: 1087-1096.

5. Mundy GR. Bone remodeling. In: Bone remodeling and its disorders (Martín Dunitz, London) 1995; 1-11.

6. Ardila E, Martínez de Hoyo, Iglesias A. Osteoporosis: Aspectos clínicos y fisiopatológicos. Médicas UIS 1994; 8(3): 135-141.

7. Edwin A, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: The road taken. Science 1995; 268: 233-239.

8. Kassem M, Khosla S, Spelsberg TC et al. Cytokine production in bone marrow microenvironment: failure to demonstrate estrogen regulation in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metabol 1996; 81(2): 513-518.

9. Nicolas V, Prewett A, Bettica P et al. Age-related decreases in Insuline-like Grow Factor-1 and Transforming Growth Fcator-B in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 78(5): 1011-1016.

10. Mantilla RD, Ardila E. Factores de riesgo en fracturas usualmente asociadas con osteoporosis en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá. Rev Col Ortop 1992; 6: 249-254.

**VIVIR CON PLENITUD Y CALIDAD EN LA MADUREZ DE LA VIDA**

**Fabio Sánchez Escobar.** Especialista en Ginecología y Ginecología Endocrina.  
 Profesor Titular Ad-honorem. Universidad de Antioquia.  
 Rosa Ofelia Alvarez de S.Médica Cirujana. Especialista en Familia

En el presente siglo sucediendo una serie de hechos y adelantos en la medicina y principalmente en el campo de la protección de la salud, la tecnología y en el medio ambiente, lo que ha permitido el aumento en la expectativa de vida, es así como en los países industrializados alcanza a los 80 años y en los en vía de desarrollo de 70; ese aumento en los últimos 100 años, equivale a la mitad de los años obtenidos hasta 1900 cuando el promedio de vida era sólo 40 a 45 años. Incremento que ha sido universal, por lo que ha incidido en modificaciones en la pirámide poblacional, aumentando no sólo el número de personas adultas sino principalmente en el climaterio y en la ancianidad en ambos sexos.

Ha habido un cambio dramático en la población mundial, es así como para 1950 habían 2.518 millones de habitantes; 50 años después, año 2000, se espera un aumento 2,5 veces: 6.261 millones; y en 100 años, en el año 2050, el incremento será de 4 veces: 10.019 millones. Tabla 1.

**Tabla 1.** Crecimiento de la población mundial y su proyección futura.

En millones de habitantes

1.950	2.518
2.000	6.261
2.025	8.504
2.050	10.019
2.150	11.000

Para 1995 se tenía una población mundial de 5.700 millones de habitantes de los cuales 2.800 corresponde a mujeres y la mitad de ellas, 1.400 millones corresponde a mujeres y la mitad de ellas, 1.400 millones son mayores de 49 años. En Latinoamérica para 1989 la población de mujeres mayores de 50 años era de 29'200.000.

No sólo ha habido un incremento en la población mundial sino que el porcentaje de personas mayores de 65 años va en aumento, es así como para el año de 1990 se tuvieron los siguientes datos para los diferentes países industrializados: Tabla 2.

**Tabla 2.** Porcentaje de personas mayores de 65 años en algunos países industrializados

País	%	País	%
Suecia	17.7	Canadá	11.4
Inglaterra	15.5	Japón	11.4
Alemania	15.5	Australia	11.1
Francia	13.8	Argentina	10.2
Estados Unidos	12.2		

Con una relación hombres/mujeres de 73:100.

El incremento de la población mayor en los países se refleja en los diferentes continentes, crecimiento que será superior en el futuro, es así como el porcentaje estimado para el año 2030 de personas mayores de 65 años con relación a 1990 se aprecia en la:2 Tabla 3.

**Tabla 3.** Incremento esperado de la población mayor de 65 años para el año 2030, en los diferentes continentes.

Continentes	1990 %	2030 %
Europa Occidental	18.2	30.7
Europa Oriental	15.3	22.7
Australia	11.1	29.6
Latinoamérica	6.9	16.0
Norte y Oriente de Africa	3.7	9.8
Asia	7.4	16.3
Centro y Sur de Africa	4.7	5.9

En Colombia también se puede apreciar un crecimiento de la población que va a la par con el aumento en la expectativa de vida. Tabla 4.

**Tabla 4.** Población colombiana y expectativa de vida esperada

Año	Población ajustable	Expectativa al nacer
1985	29'879.330	67.16
1990	32'978.170	69.26
1995	36'181.860	70.23
2000	39'397.190	72.05
2015	48'647.060	74.29

Boletín del Instituto Nacional de Salud. DANE. 1993.

Según informe de la Asociación Colombiana de Menopausia, para 1993 habían 32'871.993 habitantes de los cuales 16.693.000 eran mujeres, y el 22% de ellas por encima de los 40 años y en donde menos del 5% de mujeres mayores de 50 años han tenido una evaluación y manejo adecuado de su menopausia. Según informes de la OMS en la actualidad existen en el mundo 750 millones de mujeres en postmenopausia<sup>1</sup>.

Este crecimiento poblacional ha ido exigiendo cambios en muchos países para que se modifique su legislación, tal como sucede con la edad de jubilación de su población laboral, por ejemplo en Australia se elevó a 60 años para las mujeres y 65 para los hombres y en Colombia la legislación actual según la ley 100 de seguridad social se amplió la jubilación a partir del año 2014 a 57 años para las mujeres y 62 para los hombres además hay proyectos para reformar esta ley y aumentar la jubilación a 60 años para las mujeres y 65 para los hombres, como sucede en Australia, sin embargo es necesario otros cambios en la ley laboral para adecuarse a las necesidades que se derivan de este crecimiento demográfico cada vez más acelerado y lograr así tener una población económica e intelectualmente activa durante el mayor tiempo posible y evitar que se vuelvan una carga para la familia y la sociedad.

En el momento actual la mujer vive una tercera parte de su vida después de la menopausia y es necesario que se le eduque sobre cómo evitar los factores de riesgo tales como la ingesta de alcohol, consumo de cigarrillo o fármacos psicoactivos, la vida sedentaria y la obesidad entre otros, estimular cambios en sus comportamientos a través de adquirir hábitos de vida, nutrición y ejercicio, el manejo adecuado de las dificultades individuales y de relación para que logren no sólo una mayor expectativa de vida, sino mayor calidad y productividad para que cuando lleguen al climaterio y senectud continúen siendo autónomos, independientes, con capacidad de liderazgo y de generación de ideas, y además es necesario que la sociedad le posibilite expectativas más positivas en la época de la madurez y la vejez, se valore y aprecie su experiencia y conocimientos adquiridos a lo largo de la vida y se convierta estas personas en recursos naturales tanto a nivel laboral como intelectual, semejante a lo que sucede en los países orientales en donde los ancianos son respetados y acogidos y sus conceptos y consejos tenidos en cuenta.

## a. Menopausia y sus consecuencias

La menopausia en la mujer es un hecho biológico, natural y esperado y no se puede considerar como una enfermedad en sí, sin embargo la privación estrogénica se asocia a signos y síntomas secundarios que se presentan en porcentajes elevados de la población y que alteran su bienestar: efectos como las soleadas de calor, sudoración profusa, trastornos del sueño e inestabilidad sicoemocional, además de sequedad de piel, mucosas y genitales como resultado de la atrofia de los epitelios, generan a veces en las pacientes, disminución de su autoestima y dificultades en la relación consigo mismo, con su pareja, la familia y su entorno social.

Los trastornos que se presentan durante esta época se pueden clasificar en nueve grupos.

1. Neurovegetativos: oleadas de calor, sudoración y palpitaciones.

2. Sicológicos: depresión, irritabilidad y ansiedad.

3. Del sueño: insomnio y fragmentación del sueño.

4. Urinarios: incontinencia y urgencia.

5. Manifestaciones articulares: artralgias y lumbalgias.

6. De piel y mucosas: atrofia y sequedad.

7. Cambios en el peso: aumento y alteraciones en la distribución de la grasa.

8. Alteraciones en los lípidos y enfermedades cardiovasculares.

9. Osteoporosis

Estos trastornos alcanzan porcentajes muy elevados, tanto en la población que asiste a los servicios médicos como en poblaciones no clínicas, las investigaciones efectuadas en nuestro país así lo demuestran. Por esto se afirma que la menopausia tiene consecuencias patológicas al convertirse en un factor de riesgo para las enfermedades crónicas, principalmente dislipidemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión, accidente cerebrovascular, osteoporosis, obesidad, enfermedades mentales, además de los múltiples síntomas y signos que se presentan a corto y mediano plazo, aumentando su morbilidad y mortalidad<sup>3</sup>.

ES natural y esperado que con la mayor edad se aumente la morbilidad en la población, es así como la enfermedad cardiovascular se incrementa en la mujer en forma acelerada con la edad, para los Estados Unidos la incidencia de eventos coronarios en la población menor de 60 años es de una por cada 17 mujeres y uno por cada 5 hombres, en tanto en los mayores de 60 años esta relación se iguala alcanzando proporciones de una de cada 4 mujeres y uno de cada 4 hombres presentan esta patología; este hecho se reproduce en nuestro país, en donde se estudiaron 832 mujeres, estudio dirigido por la Asociación Colombiana de Menopausia en varias ciudades del país, apreciándose un 40% de mujeres hipertensas<sup>4</sup>.

Estas entidades clínicas tienen una base multifactorial y se agravan con el sedentarismo, la malnutrición, la obesidad, el cigarrillo, el alcohol, etc., y en donde la pérdida de los estrógenos inducen un aumento en los factores de riesgo como es el incremento en el colesterol y en especial en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que son las que facilitan la formación

de placas de Aretoma en los vasos sanguíneos produciendo la arterioesclerosis, se disminuyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que son las lipoproteínas que “barren” las LDL de la sangre y por lo tanto se consideran como protectoras, se aumentan los factores procoagulantes que producen mayores posibilidades de trombosis e infartos. A nivel óseo el hipoestrogenismo precipita la pérdida del tejido y aumenta su fragilidad, riesgos que se agravan con la debilidad muscular, la pérdida del equilibrio, la visión, la audición, procesos que se asocian al envejecimiento además de problemas ambientales y del entorno familiar en donde la planeación y organización de las viviendas tienen limitaciones importantes, pues no tienen en cuenta las limitaciones del anciano.

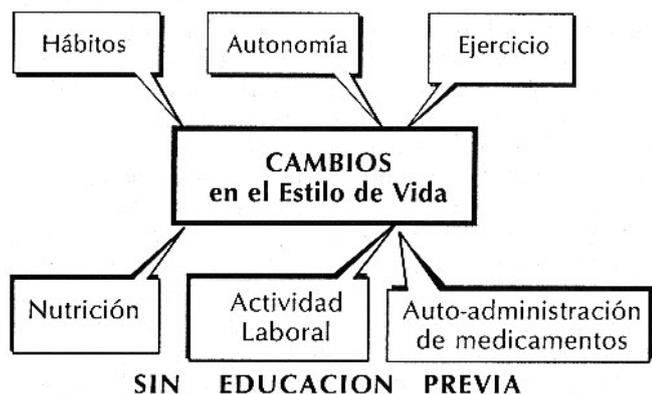
Igual proceso ocurre con respecto a la osteoporosis en donde el 25% de las mujeres la presentan por ser perdedoras rápidas de calcio, tener una masa ósea muy baja al inicio de la menopausia, además de otros factores de riesgo asociados, tales como ser una mujer blanca, tener vida sedentaria, mala alimentación e ingesta pobre de calcio, etc.

Uno de los objetivos de la atención primaria es considerar la salud como un compromiso de la persona, la familia y la sociedad y en donde el médico es sólo un eslabón de esa cadena que tiene como fin evitar al máximo la enfermedad.

La enfermedad hace al paciente débil, sintomático con mayor dependencia y a veces incapacidad, y genera costos extras para tratamiento de su enfermedad, lo limita laboralmente, además induce cambios en su estilo de vida, modificaciones en sus hábitos, autoadministración de medicamentos, limitaciones en la nutrición y en la actividad física, gastos económicos y en muchas ocasiones lo obliga a depender de su familia por sus limitaciones físicas e intelectuales, por lo cual se hace necesario hacer ajustes en la dinámica familiar para adaptarse a la nueva situación de estrés, ajustes que se tienen que hacer sin una educación o preparación previa del paciente sobre la enfermedad y sus cuidados.

**Figura 1.**

La Enfermedad en el paciente y su familia



## Manejo integral de la mujer en climaterio

La atención y el manejo que se debe dar a la mujer durante y después del climaterio exige un enfoque integral donde se tengan en cuenta los aspectos biológicos, psicológicos, laborales, recreativos, familiares y sociales, que posibiliten una mejor calidad en la atención al paciente y mayor gratificación al médico.

Con respecto a los aspectos biológicos, la prevención primaria sería el pilar fundamental de éste enfoque integral, de tal manera que el paciente evite o retarde la aparición de ciertas patologías esperadas durante y después de la menopausia de acuerdo a sus factores de riesgo.

La morbilidad en el climaterio no sólo es inducida por la edad, la raza y sexo (factores de riesgo no modificables), sino por la sumatoria de éstos y otros factores de riesgo prevenibles que inducen la presencia o el agravamiento de determinadas enfermedades.

Para ello es necesario evaluar el estado de salud al momento de la consulta, preferiblemente desde su juventud ya que sus efectos a largo plazo serían más positivos, conocer los factores de riesgo personales y familiares modificables, a la actividad física que desarrolla, la calidad de la nutrición, contactos con tóxicos y adicciones a nivel familiar o laboral; de tal forma que se eduque al paciente para que asuma el control y evite las consecuencias que tendrían en el futuro en el caso de no suspenderlos o evitarlos.

Las investigaciones han demostrado que los ajustes en el estilo de vida están dirigidos a disminuir el riesgo estimado, por ejemplo en la enfermedad cardiovascular el control de los factores de riesgo disminuyen la morbilidad así5-7.

	<b>Disminuye (%)</b>
Dejar de fumar	50-80
Dejar el alcohol	50
Control de la obesidad	35-60
Actividad física	50-60
Descenso del colesterol en 1%	2-3
Hipertensión arterial 1 mm P. Diastólica	2-3
Ingesta de aspirina	33
Terapia hormonal de sustitución	44

La menopausia, como consecuencia del hipoestrogenismo, genera una serie de síntomas que actúan como bola de nieve, generando o agravando problemas biológicos y psicológicos en las personas, en su bienestar y en su vida familiar y social, es por ello que la Terapia Hormonal de Sustitución (THS) aunque es sólo una pequeña solución al problema, coadyuvará en dar una mayor estabilidad a la persona y por ende a su entorno, al ejercer un efecto no sólo sobre los síntomas y signos, sino a nivel general, en donde la presencia de oleadas de calor y frecuencia descienden con la THS, de un 80 a un 40% en el primer mes y a un 20% al año, y la severidad de las oleadas tienen una rápida respuesta hasta llegar

a desaparecer al final del tercer mes, efecto que también se aprecia en los demás síntomas y signos, además que ejercen un factor protector para al enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

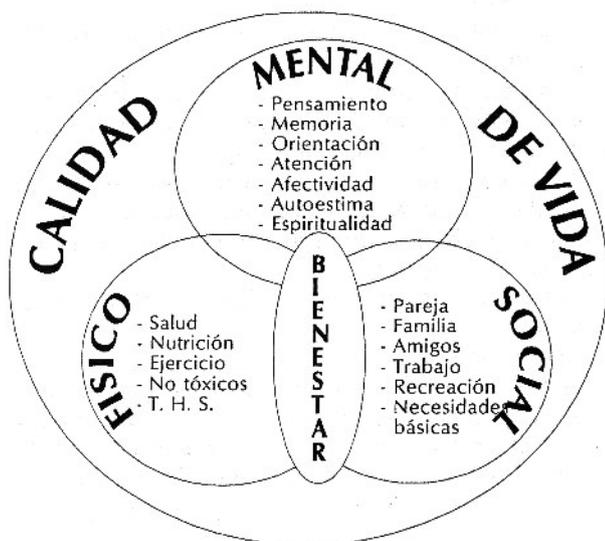
Cuando se administran estrógenos, estos tienen un efecto sistémico, pues se han descrito receptores en el SNC, en el hipotálamo, hipófisis, sistema límbico (amígdala e hipocampo) y en la corteza cerebral, en el sistema cardiovascular: corazón, endotelio y músculo liso, aparato genital: útero, trompas, vagina y vulva, sistema urinario: riñón, vejiga y uretra, aparato digestivo: en hígado e intestino; sistema hematológico; piel, hueso y glándula mamaria, tiroides, etc. siendo su papel más importante sobre el colágeno tipo I y II, el cual representa el 25% de las proteínas del organismo y participa en la estructura de cada uno de los órganos y tejidos y en el organismo. En general.

Aunque no hay una definición sobre lo que es calidad de vida, lo más aproximado sería la extrapolación de la definición de salud por la OMS, cual es "el completo bienestar físico, mental y social de una persona o una comunidad" en donde.

**1.El bienestar físico** está dado por la ausencia de enfermedad, para ello es necesario que la persona se comprometa con al protección de su salud.

**2.El bienestar mental** equivale a un correcto pensamiento, orientación, atención, afectividad y memoria bien dirigidos y complementados con la espiritualidad y una adecuada calidad de vida.

3.El bienestar social se refiere a la buena relación con su pareja, con la familia y con los amigos; integración y eficiencia en el campo laboral y también capacidad de suplir sus necesidades básicas de lo físico, mental y sico socio familiar brindando tanto a la mujer como al hombre bienestar, mejorando su autoestima y calidad e interés en la vida.



Es por esto que se debe trabajar por mejorar la autoestima de la paciente, analizar sus alteraciones emocionales, programar su actividad física y recreativa, orientar y promover ajustes en su campo familiar, laboral y social, enfoque que debe estar orientado a me-

orar la calidad de vida de las personas y principalmente en aquellas que se encuentran en el climaterio y en la senectud.

Durante el climaterio la persona se debe preparar para vivir bien sea en forma individual o en pareja. Cuando vive como pareja madura es el momento en que podrían pasar juntos el mayor tiempo posible, como consecuencia de la jubilación o de las limitaciones de uno o ambos, situación que puede ser o no gratificante dependiendo de cómo sea su relación con el otro y de la forma como se readecúen los espacios y los nuevos roles, acuerdos que son necesarios elaborar tanto para el que se jubila como para quien ha permanecido en el hogar, además es necesario que el jubilado pueda mantenerse en actividad, sintiéndose útil y apreciado.

Estos cambios que se han generado en la población y en la mujer también se acompañan con otros procesos a nivel de la familia tal como la ausencia de los hijos por su educación o matrimonio, lo que da como resultado que la pareja permanezca sola durante un mayor tiempo de su vida, proceso que exige mayores ajustes para lograr una vida plena en pareja y con mayores ajustes para lograr una vida plena en pareja y con mayor autonomía.

Cuando la pareja no se ha responsabilizado conjuntamente en crear espacios suficientes para compartir, que les permita crecer y fortalecerse, rutinizan su sexualidad y la cotidianidad, y no han podido manejar adecuadamente sus dificultades pasadas y actuales, frecuentemente deciden divorciarse o separarse.

Día a día las relaciones de pareja se hacen menos duraderas, hay un notable aumento en el índice de separaciones durante este período de la vida, según investigaciones de Lucero Zamudio y Norma Rubiano<sup>10</sup> la tercera parte de las uniones que se vienen produciendo en Colombia en las últimas décadas se rompen, además como las mujeres viven más, por este motivo, ellas exceden en número a los hombres en la población mayor, y donde el número de mujeres viudas constituyen el principal grupo poblacional<sup>10-12</sup>.

### La educación a la comunidad

En nuestro medio, la educación en salud a la comunidad es liderada por los medios de comunicación y en menor rango por el profesorado, en tanto el médico y aún los padres de familia, tienen un papel muy secundario, con el agravante de que los medios de comunicación no tienen el personal preparado, ni el interés en participar en los programas masivos de educación y, en varias oportunidades deseducan pues están orientados por intereses económicos y experiencias personales, en tanto los profesores y maestros no tienen la preparación necesaria, el tiempo y mucho menos el liderazgo para ejercer la educación en salud y los padres no tienen los medios para llegar a sus hijos, siendo la mayoría de las veces dirigidas a criticar y reprender, por lo cual no es posible que orienten su familia en los cuidados de la salud, es por ello que es necesario que el cuerpo médico recupere su liderazgo en los programas de prevención primaria y educación a la comunidad<sup>13</sup>.

Debe haber un plan educativo dirigido a la población aiosa, el cual debe orientarse desde la niñez y la adolescencia, en la familia y a nivel de escuelas y colegios y con la participación decidida del personal de la salud, con el fin de que vayan introyectando hábitos a través de la vida y evitar así los factores de riesgo.

En el climaterio y en la senectud se recoge en parte, el cuidado que hayamos tenido de la salud, a través de la vida, la adecuada nutrición, el ejercicio, el no fumar, el bajo consumo de licor; el manejo adecuado del trabajo y del estrés, metas importantes para demorar o reducir la morbilidad que acompaña esta etapa.

Es importante y necesario llamar la atención sobre lo que está sucediendo en el sexo masculino, quien también comparte con la mujer el aumento de la expectativa de vida, esta situación conlleva las mismas implicaciones de morbimortalidad, lo cual es un reto para que la medicina moderna le dedique un interés especial para su estudio y manejo.

### Relación Médico-Paciente

También es necesario cambios en la relación médico-paciente la cual ha venido sufriendo modificaciones a través del tiempo, es así como anteriormente el médico diagnosticaba, ordenaba, prescribía y el paciente obedecía pasivamente sus planes; actualmente la paciente ya tiene mayores conocimientos en salud y desea saber más sobre su enfermedad, su historia natural y su tratamiento, es por esto que el papel del médico actual ya no es sólo el de prestar asistencia a sus pacientes en forma individualista, encerrado en un consultorio u hospital, sino que son necesarios cambios en la relación médico-paciente en donde el médico oriente y eduque, en tanto el paciente participa activamente en el cuidado de su salud, prevención y recuperación de las enfermedades, en la toma de decisiones en conjunto con el médico y aún comparta responsabilidades, es necesario que la relación se haga más horizontal. El médico debe convertirse en un verdadero líder que intervenga en los programas de educación masiva a la comunidad.

En conclusión todas y cada una de las personas, incluyendo al médico, la familia y la sociedad, tienen la responsabilidad de cuidar la salud para llegar a la edad madura con la máxima capacidad física y mental que les permita vivir este período con calidad y plenitud.

### El climaterio y la educación médica actual

Si se tiene en cuenta la expectativa de vida de la mujer en Colombia que es aproximadamente 70 años, su duración se puede dividir en varias etapas y porcentajes así:

Etapas	Años	%
Infancia	10	14.3
Adolescencia	10	14.3
Edad adulta	25	35.7
Climaterio	20	28.6
Senectud	5	7.1

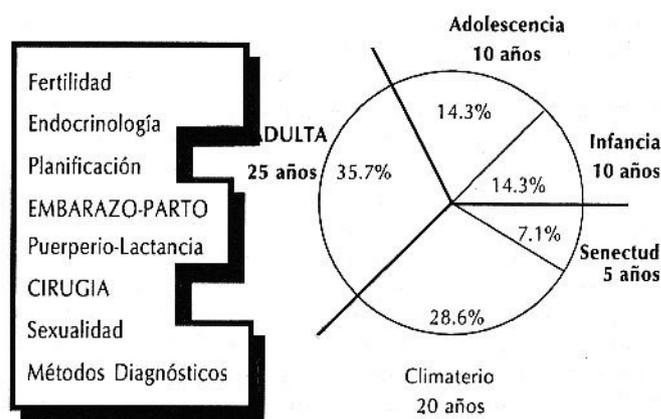
Cuando se evalúan los programas educativos en medicina

y principalmente en las especialidades de Obstetricia y Ginecología se aprecia cómo el problema es aún más grave debido a que la mayor preparación de médicos y especialistas está dirigida al estudio y tratamiento de la mujer adulta y principalmente en su etapa reproductiva y sus complicaciones lo que equivale al 35.7% de la vida de la mujer, que aunque es la patología más frecuente, se olvidan del 64.3% que compromete la niñez, adolescencia, climaterio y senectud, etapas de alta morbilidad.

Es por ello, que considero necesario una reevaluación en los pñsum educativos de las diferentes facultades de medicina con el fin de preparar a los médicos y en especial a los gineco-obstetras en una forma más integral, en donde además de prepararse ampliamente en el manejo de las diferentes etapas del ciclo vital de la mujer, se integren a otras disciplinas con el fin de adquirir una visión holística del paciente, de su familia y del medio social, máxime que se está presentando una mayor longevidad en la población que es atendida que es por el médico general y en especial por el gineco-obstetra.

### CICLO VITAL FEMENINO

De acuerdo a su Expectativa de Vida



Estos cambios en la población mundial y la necesidad que se tiene de proteger la salud por largo tiempo y de controlar los factores de riesgo, hacen necesario un cambio de actitud en el médico con el fin de que ocupe un papel de liderazgo en la comunidad, trascendiendo el espacio físico de su consultorio, es así como se deben ordenar los objetivos del acto médico así:

1. Promover y proteger la salud
2. Identificar factores de riesgo
3. Prevenir la enfermedad
4. Diagnosticar precozmente la enfermedad
5. Tratar la enfermedad
6. Prevenir las complicaciones
7. Tratar las complicaciones

Siendo los cuatro últimos el objetivo primario de la educación y del ejercicio actual de la medicina, la que discurre alrededor de personas enfermas en consultorios y hospitales;

en tanto la prevención y el cuidado de la salud dirigido a personas sanas comprende los cuatro primeros objetivos, y que no han sido prioritarios en las escuelas de medicina.

Los altos costos que genera la medicina curativa en donde tanto los métodos de diagnóstico como el tratamiento de la enfermedad, son onerosas y la mayoría de las veces con objetivos paliativos y de orientación individualista, es un papel poco trascendente para una población que envejece y que tiene la necesidad de recibir orientación y educación

sobre el cuidado de su salud y evitar la mayor morbimortalidad de esta época, es por ello que le médico debe de estar preparado para atender, es por ello que el médico debe estar preparado para atender, orientar y motivar a pacientes sanas para que protejan su salud, además debe estar capacitado para liderar la educación y la proyección de la salud en la comunidad, orientarla con miras a evitar factores de riesgo y crearle hábitos dirigidos a la protección de su salud.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jaramillo R. Tratamiento Hormonal de la Menopausia. Rev Colomb Menopausia. 1996; 2: 11.
2. Wren B. Consecuencias sociales del incremento de la longevidad femenina En: Crónica del Congreso. 1er. Congreso Latinoamericano de Climaterio. Flascym 1995; 13-14.
3. European Menopause Society. European consensus development conference on menopause. Women Reprod 1996; 11: 975-979.
4. Onatra W, Sánchez J, Acuña G. Epidemiología de la menopausia en Colombia. Estudio cooperativo. Rev Colomb Obstet Ginecol 1994; 45: 20S-28.
5. Samaan Sa, Crawford MH. Estrogen and Cardiovascular function after menopause. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1403-1410.
6. Rich-Edwards JW, Manson JE, Henekens CH et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1995; 332: 1758-1766.
7. Manson JE, Tosteson H et al. The primary prevention of coronary infarction. N Engl J Med 1992; 326: 1406-1416.
8. Sánchez F. Terapia de sustitución hormonal. En: Supl Rev Colomb Obstet Ginecol 1994; 45(4): 10-19.
9. Sánchez CD: El envejecimiento de la familia: perspectivas futuras. En: Memorias del Congreso Latinoamericano de Familia Siglo XXI. Hacia la construcción de una vida cotidiana diferente. Medellín 19 a 22 de abril 1994; 398.
10. Henao DH. Familias que se conforman por segunda vez. Análisis de 20 familias clínicas. Prólogo. Persona y Familia. Investigación, Educación y Asesoría a la Familia. Medellín 1994; 3.
11. Sierra de Jaramillo M. La crisis en la pareja y uno de sus síntomas: La infidelidad. Ponencia presentada en la Jornada de Reflexión: Vida en pareja: Amor y Conflicto. Organizado por el Centro Persona y Familia. Medellín 17 y 18 de mayo de 1995.
12. Pittman F.S. Momentos decisivos. Tratamiento de familias en situaciones de crisis. De. Paidós. Buenos Aires, 1a edición 1990; 275.
13. Vera AH, Rentería S, Sánchez F, Morales LF. Conceptos y creencias sobre menopausia, estudio en 240 mujeres distribuidas en dos grupos de edades. Rev Colomb Menopausia 1996; 2: 51-56.

# SINTOMAS CLIMATERICOS MAS FRECUENTES EN UNA UNIDAD DE MENOPUSIA. BARRANQUILLA

---

Israel Díaz R.MD. Ginecólogo Clínica de Menopausia de Barranquilla. Ricardo Torrentes G. MD. Gineco-Obstetra. Barranquilla, Atlántico. srael Díaz Yunez MD. Médico General. Profesional Médico Análisis Estudios.

## Resumen

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de signos y síntomas de pacientes que consultaron a una unidad menopáusica privada.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, 138 pacientes menopáusicas encuestadas en consulta (1o. Marzo-1992 al 31-octubre 1993), en:

Edad menopausia, tipo menopausia: Fisiológica-quirúrgica, nivel socioeconómico, motivo consulta, síntomas específicos e inespecíficos y factores de riesgo.

Análisis comparativos con Student's test y ANOVA para varianzas homogéneas, test de Kruskal-Wallis-H. para varianzas no homogéneas, (significancia de 0.05).

Resultados: Promedio edad 53.3 años. 81.7% clase media-alta, 18.3% nivel bajo. 80.4% Tipo fisiológica, 13% quirúrgico. Principal motivo consulta: oleadas de calor (73%). El 78.6% acusaba trastornos menstruales: oligomenorrea.

**Síntomas inespecíficos:** El 84,1% presentaba más de dos, concomitantes: ansiedad, irritabilidad y depresión.

**Síntomas específicos:** Pel, 5.4% acusó cambios. 54,5%. Síntomas urinarios.

### Factores de riesgo:

Familiares: HTA, Diabetes, Ca de Seno, Endometrio y Colon.

Personales: Actividad física regular 44,5%, 18 Ptes. Hiperlipidemia.

Gineco-Obstétricos: Menarquia 13 años. Inicio V. Sexual 22a.

Paridad > 3 partos. Menopausia más tardía ( $p=0,019$ ).

Anticoncepción: Hormonal, 35,8% (51,1 años) Vs. Otros 64,2% (54,7 años)

$p=0,013$ . Pacientes bajo tratamiento hormonal anticonceptivo manifiestan oleadas de calor más temprano (49,9 años en promedio) que aquellas que no (54,3),  $p=0,0083$ .

**Conclusión:** Síntoma principal, oleadas de calor, 73%. Pacientes que recibieron A. Hormonal lo manifiestan más temprano: 49,9 años. Las pacientes con paridad > 3 presentan menopausia más tardía.

## Summary

**Objective:** To know the frequency of signs and symptoms of patients who consulted to a private menopausal unit.

**Materials and methods:** Descriptive study, 138 menopausal patients surveyed in consult (March 1st, 1992 to October 31, 1993), in:

Menopausal age, Menopausal type: Physiological-Surgical, Social-economic level, reason for consult, specific and unespecific symptoms and factors of risk.

Comparing Analysis with Student's test and ANOVA for homogeneous varieties, Kruskal-Wallis-H test for nonhomogeneous varieties, (with a significance of 0.05).

**Results:** Average age 53.3 years old. 81.7% mid-high social class, 18.3% low level. 80.4% Physiological Type, 13% surgical. Main reason for consulting. Flashes (73%). Menstrual Disturbance 78.6%: oligomenorrea.

**Unespecific Symptoms:** The 84.1% presented more than two, at the same time: anxiety, irritability and depression.

**Specific Symptoms:** Skin, 54% presented changes. 54.5% urinary symptoms.

### Factors of Risk:

Family: HTA, Diabetes; Breast, Endometrium and Colon Cancer.

Personals: Regular physical activity 44.5%, 18 patients hyperlipidemia.

Gyn-Obstetrics: Menarchia 13 years old. Beginning of sexual life 22 years old.

Parity: more than 3 deliveries, alter menopausia ( $p=0.019$ ).

Anticonception: Hormonal, 35.8% (51.1 years) Vs. Others 64.2% (54.7 years)

$p=0.013$  Patients under anticonceptive hormonal treatment presented earlier hot flashes (49.9 years in average) than those that not (54.3),  $p=0.0083$ .

**Conclusion:** Main symptom hot flashes, 73%. Patients who received Hormonal Anticonception showed it earlier: 49.9 years old. The patients with parity over 3 presented a later menopausia.

## Introducción

Uno de los objetivos para mejorar la calidad de vida de la mujer menopáusica, es la detección temprana de la misma. El propósito de este estudio es el de conocer la frecuencia de signos y síntomas de las pacientes que consultaron a una comunidad privada y establecer factores que contribuyen al comienzo de esta etapa de la vida<sup>8</sup>.

## Materiales y métodos

Se escogieron 138 pacientes menopáusicas de la consulta particular, encuestadas, entre marzo de 1992 y octubre de 1993; en: edad, tipo de menopausia: fisiológica o quirúrgica, nivel socioeconómico, motivo de consulta, síntomas específicos e inespecíficos, y factores de riesgo. Para análisis comparativos se utilizaron el Student's Test y ANOVA para varianzas homogéneas, Test de Kruskal-Wallis-H para varianzas no homogéneas, (significancia de 0.05).

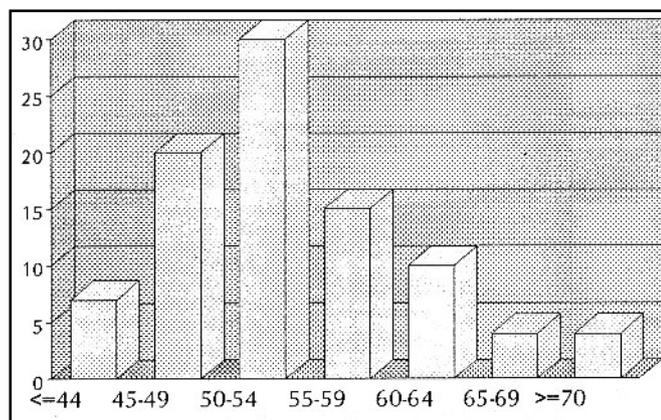
## Resultados

Se escogieron 138 pacientes perimenopáusicas de la consulta particular entre los 36 y los 74 años de edad, de las cuales 54 premenopáusicas y 84 postmenopáusicas. (Gráfico 1).

El 98% procede de la Costa Atlántica. El 81.7% de clase media-alta y el restante 18.3% de nivel socio-económico bajo. Al 80.4% se les diagnosticó Menopausia fisiológica, el 13% de tipo quirúrgico y el resto premenopáusicas.

El promedio de edad fue de 53.3 años. El principal motivo de consulta fueron las oleadas de calor (73%). Hay que anotar que el máximo tiempo de evolución de éstas fue de 6 meses. El 78.6% acusaban padecer de trastornos del ciclo, con mayor frecuencia: oligomenorrea, dentro del interrogatorio de enfermedad actual. (Tabla 1).

**Gráfico 1.** Distribución por grupos de edad.



**Tabla 1.** Motivo de consulta

M.C. Principal	Porcentaje (%)	(n)
Oleadas de calor	73	101
Trastornos del ciclo	22	30
Síntomas inespecíficos	5	7

## Síntomas inespecíficos

El 84.1% presentaban más de dos síntomas inespecíficos concomitantemente. Siendo los más acusados: la ansiedad, irritabilidad y depresión en su orden. El 5.1% dolor osteoarticular y el 3% modificación de la libido, como síntomas únicos.

## Síntomas específicos

- Piel: Más de la mitad (54%) presentaban tres o más cambios siendo los más frecuentes en su orden: Piel seca, manchas en la piel y molestias en los senos.

- Aparato urinario: El 54.5% aquejaban Polaquiuria y Nicturia.

Genitales: El 62.4% resequeidad vaginal, el menos frecuente, sangrado postcoito (3%). La leucorrea y la dispareunia son propios de las pacientes con diagnóstico más temprano: 51.1 Vs. 54 años de edad promedio (Valor  $p=0,023$  y  $0,027$  respectivamente). Por el contrario, para el cambio de vello más delgado: 57.4 Vs. 50.9 años de promedio (Valor  $p=0.00019$ ). Tabla 2.

**Tabla 2.** Sintomatología referida por las pacientes

Tipo de síntomas	Carcaterísticas	Porcentaje	(n)
Inespecíficos	Ansiedad, irritabilidad, depresión, modif. libido	84.1%	116
Específicos	Resequeidad, manchas, cambios en piel	54%	74
Aparato urinario	Polaquiuria, nicturia	54.5%	72
Genitales	Resequeidad vaginal	62.4%	78

Los antecedentes familiares más enumerados fueron la HTA y la Diabetes 17 pacientes tenían antecedente de Ca de Seno, Endometrio y/o Colon. Casi la mitad tienen actividad física regular y 18 referían Hiperlipidemia como antecedentes personales.

La menarquia se presentó por edades de forma quinquenal y se les relacionó con el número de partos. El diagnóstico de menopausia se hace más tardío entre más hijos haya tenido la paciente (>3 partos). Teniendo en cuenta las pacientes que no tuvieron ningún parto (por ej: Religiosas,

problemas de fertilidad y otras causas) valor  $p=0.019$ , Chi-cuadrado 11.1 y sin incluirlas,  $p=0.031$ , chi-cuadrado de 9.1.

Un tercio de las pacientes no tenían actividad sexual. En cuanto a métodos de planificación, el 35.8% recibieron anticoncepción hormonal, y un 64.2% utilizaron otros métodos; de barrera, óvulos y ligadura como únicos.

A las pacientes que recibieron tratamiento hormonal anticonceptivo se les encontró un promedio de edad de diagnóstico significativamente menor (51,1) Vs las que utilizaron un método diferente (54.7), valor de  $p=0.013$ . Al parecer las pacientes bajo tratamiento hormonal anticonceptivo manifiestan el síntoma de oleadas de calor mas temprano (49.9 años en promedio) que aquellas que no (54.3) valor  $p=0.0083$ . Tabla 3.

**Tabla 3.** Antecedentes personales y edad al diagnóstico de la menopausia.

Antecedente	Prom. Edad (n)	Valor p
<b>Menarquia</b>		
>=12 años	49.7 (20)	NS
12-14	53.3 (75)	
>=15	56.4 (23)	
<b>Edad 1a. Rel. Sexual</b>		
<18	55.8 (9)	NS
>=18	51.9 (70)	
<b>Anticoncepción hormonal</b>		
Si	51.1 (39)	0.013
No	54.7 (70)	
<b>Oleadas C y A(C hormonal)</b>		
a/c Horm si	49.9(29)	0.0083
a/c Horm no	54.3 (41)	
<b>No de partos</b>		
<=3 partos	51.9 (61)	0.026
>3 partos	55.3 (46)	

### Examen físico

No hubo diferencias de peso por grupos de edad, ni según el estado perimenopáusico.

Fueron evidentes los hallazgos, a nivel de genitales, referidos al interrogatorio por la paciente, sin otro dato importante exceptuando

un alto porcentaje (28.4%) de pacientes con presencia de cistorectocele.

Se encontraron sólo 4 con el antecedente de Diabetes. Todas presentaron tres o más de un síntoma inespecífico. Todas tenían nicturia. Se encontraron 18 pacientes que refirieron el antecedente de Hiperlipidemia de las cuales la mitad presentaron más de tres síntomas inespecíficos, y tres o más cambios a nivel de piel.

### Discusión

Se comprueba una vez más que el principal motivo de consulta son las oleadas de calor, seguido por trastornos del ciclo.

Al parecer el síntoma de oleadas aparece más temprano en aquellas pacientes que recibieron tratamiento hormonal anticonceptivo lo cual adelanta el diagnóstico en promedios de edad.

La paridad es un factor influyente en la edad de la menopausia, observando relación directa: a mayor paridad (>3 partos), más tardío se hace el diagnóstico.

Estará por definirse el tiempo de influencia hormonal y tal vez la dosis de exposición, en el desarrollo de signos y síntomas menopáusicos.

### BIBLIOGRAFIA

1. Fernández VE, Rodríguez TA. "Menopausia y sociedad" Palacios S. Climaterio y Menopausia. Fascículo I. b Madrid; Mirpol: 1993:1-8.
2. F Kronenberg. "Giving hot flashes the cold shoulder-without drug "Menopause Management; april/93 20-26.
3. RR Freedman and Suzane Woodward. "Altered shivering thres hold in postmenopausal women with hot flashes" Menopause, 1995; 2: 163-168.
4. Gail A, Greendale P, Hogan et al. Lat. "Age at menopause in women participating in the postmenopausal estrogen progestins interventions (Pepi) trial: an example of bias introduced byselection criteria". Menopause (The Journal of Noth American Menopause Society" 1995; 2(1):27-33.
5. W. Botero Ruíz. "Epidemiología de la menopausia". Primer Simposio Nacional de Menopausia. (Memorias) 1992; 11-16.
6. W. Onatra, JI Madero. "Terapia hormonal de Sustitución en el climaterio". Primer Simposio Nacional de Menopausia. (Memorias) 1992:95-111.
7. Wulf Utian, Md. PhD. "Tyroid function and Menopause". Menopause management. Julay/august. 1994;8.
8. VA Ravnika MD. Are you sure it's a menopause hot flash? New determinants for diagnose menopause management 1994; 10-14.

**SEMINARIO INTERDISCIPLINARIO DE METABOLISMO OSEO-HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS - SANTAFE DE BOGOTA, D.C. Enrique A.A. Profesor Asociado de Medicina Internay Endocrinología, Universidad Nacional.**

**INTRODUCCION:** Con el ánimo de estimular el estudio de los problemas relacionados con el metabolismo óseo se está llevando a cabo un seminario interdisciplinario orientado hacia el estudio y discusión de los aspectos de biología molecular del hueso y su aplicación en clínica.

Este se inició desde principios del año en la sede de la Unidad de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá todos los viernes de 7 a 8 am. En él participan endocrinólogos, reumatólogos, rehabilitadores, nutricionistas, ginecólogos y ortopedistas de los hospitales San Juan de Dios, Materno Infantil, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Santa Fé, apoyados por el grupo de genética del Instituto Nacional de Salud dedicado a la investigación en esta área.

Su objetivo primordial es servir como mecanismo de formación en los aspectos básico-clínicos de las enfermedades relacionadas y muy especialmente la osteoporosis, además del vínculo de unión entre los diferentes pares y estimular la investigación.

Desde esta columna de la Revista de la Asociación Colombiana de Menopausia queremos presentar los resúmenes de estos que estamos seguros serán de mucho interés para todos los lectores.

En el presente número presentamos los resúmenes correspondientes a cuatro seminarios, en uno de ellos el Dr. Carlos A. Cañas, Internista y Residente de Reumatología de la Universidad Nacional, nos expone un resumen de los trabajos discutidos en el Congreso Mundial de Osteoporosis reunido en la ciudad de Amsterdam en mayo pasado y en relación con los Mecanismos Moleculares y Celulares de la Pérdida Osea. Para los que no tuvimos la oportunidad de asistir a este even-

to, el presente resumen representa un documento interesante de actualización sobre este tema, es importante anotar de la dificultad que existe de poder agrupar en un seminario un consolidado de 39 trabajos de investigación, además que nos sitúa en el punto justo de lo que se "estila" a nivel internacional y dónde podríamos situarlo.

El siguiente resumen corresponde a el papel del ejercicio en la masa ósea. De vital importancia en el manejo y prevención de la osteoporosis, el Terapeuta Físico y Docente de la Universidad Nacional Edgar Cortés, nos pone en consideración dos artículos analizados en forma crítica que tratan sobre el mismo tema, pero con un manejo metodológico distinto y por supuesto una validez diferente.

La Nutricionista Nora Vergara, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional nos presenta un artículo en relación con el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar osteoporosis, tema por supuesto de gran importancia en nuestro país, concluyendo que el riesgo si existe especialmente cuando el consumo es en exceso y la ingesta de calcio no llena los requerimientos recomendados para estos grupos etarios.

El último corresponde al presentado por la Dra. Galia Fonseca, médica del Departamento de Rehabilitación del Hospital San Juan de Dios en el cual se compara el efecto sobre el metabolismo óseo de dos tipos diferentes de corticoides en forma inhalada en pacientes asmáticos, el propionato de flucicasona y el dipropionato de beclometasona, demostrando una potencia similar, pero con el primero no disminuyeron los marcadores de formación ósea como la osteocalcina, lo que si ocurrió con la beclometasona, por lo cual podría inferirse que éste último podría tener un efecto más deletéreo sobre el hueso.

**MECANISMO MOLECULARES Y CELULARES DE LA PERDIDA OSEA(Aspectos que se trataron en el Congreso Mundial de Osteoporosisrealizado en mayo de 1996 en Amsterdam, Holanda) Carlos A. Cañas D. Residente Y de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.**

El día 19 de mayo de 1996, durante el Congreso Mundial de Osteoporosis que se celebró en Amsterdam (Holanda), y entre las 11:00 y 14:00 horas, se presentó una sesión de carteles sobre aspectos moleculares y celulares de la pérdida ósea. Un total de treinta y nueve trabajos os dan una idea de los aspectos y las tendencias que toman las investigaciones actuales a nivel mundial, en el tópico de las ciencias básicas relacionadas con el estudio de la osteoporosis (OP). Se realiza en el siguiente Club de Revistas de OP de la Unidad de Endocrinología Rmun del Hospital San Juan de Dios, el análisis general de estos trabajos.

Desde el punto de vista de la patología, se presentaron tres estudios, uno liderado por J. Goh de Singapur, donde demuestra in vitro una mayor fragilidad del hueso relacionada con disminución de su densidad mineral (DMO). Esto lo con-

cluye luego de realizar en muestras de hueso de 20 fémures de cadáveres con antecedentes de OP, fuerzas mecánicas de intensidad creciente hasta inducir fracturas.

Se comparan estos hallazgos con la DMO obtenida in vitro al inicio del experimento. J. Moller y E.N. Ebbesen de Dinamarca, desarrollan una técnica para realizar un molde lecho microvascular de muestras de hueso, encontrando en el caso particular de las vértebras de cadáveres con OP, un aumento de los diámetros de dichos vasos comparados con los normales. Estos resultados pueden tener importancia en la comprensión patogénica de la enfermedad y la participación de la parte vascular. El tercer trabajo sobre patología, describe como hallazgo de interés, un aumento de los adipositos en la interfase de la médula ósea y la superficie endostal trabecular (incremento de la médula amarilla en detrimento

de la roja), en muestras de hueso con OP. Según los autores (K. Abendrot y K. Abendrot de Alemania), estos cambios son consecuencia de un aumento en el recambio óseo.

Los estudios a nivel molecular fueron diversos. Se realizaron análisis de poliformismo de fragmentos de restricción (RFLP), en los genes de varias moléculas: B.L. Langdahl y E.F. Eriken de Dinamarca, no encontraron diferencias en el gen de la IL-1 Beta entre pacientes con OP postmenopáusica y controles sanos. R.W. Keen y K.C. Woodford de Inglaterra descartaron también posibles alteraciones en el gen del receptor de estrógenos en igual grupo de pacientes. En el trabajo de los japoneses, T. Hosoi, S. Hoshiro y col., encontraron cambios en el tercer exón del gen de la Hormona Paratiroidea (HPT), en el grupo de pacientes que presentan aumento de los niveles de dicha hormona relacionado con el envejecimiento, cambios éstos que pueden tener papel patogénico en la OP senil o Tipo II.

Los niveles séricos de las interleuquinas (IL) 1-Beta, 6 y del factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-alfa), se encontraron significativamente más elevados en mujeres con OP postmenopáusica que controles, y dichos niveles se correlacionan con una disminución de la DMO (J.X. Zheng y col de Bélgica). La relación IL-1-Beta/il-1BetaR (R:Receptor), se encontró elevada en pacientes con OP, comparándola con controles sanos, relación ésta que podría ser buena predictora de la pérdida ósea cuando hay un aumento en el recambio (B. Abrahamsen y col., Dinamarca).

B. Batge y U. Seitzer de Alemania, demuestran cómo en la OP, existe una sobrehidroxilación de las cadenas Alfa del colágeno Y, que trae como consecuencia una disminución en la estabilidad bioquímica del hueso, efecto que es inhibido por el factor de crecimiento transformante-Beta (TGF-Beta). Estos hallazgos podrían tener importancia en la proteinquinasa C (PKC). G. Kim y sus colaboradores en Corea, demuestran cómo los estrógenos inhiben las IL-6, a través de un bloqueo en la señalización intracelular de la IL-1, inhibiendo las PKC. B.S. Moonga y D.W. Dawpster de los Estados Unidos, evalúan los efectos biológicos de varias fracciones de la PKC: el péptido comprendido entre los aminoácidos 530-558 (PKC 530-558), inhiben la resorción ósea osteoclástica. Este efecto

fue reversible con la suspensión de la aplicación del péptido, o con la permanencia de éste en el medio por más de 36 horas. También se indujo tal reversión del efecto, al adicionar otro fragmento de la molécula de PKC, la PKC 19-36.

Con respecto a la función hormonal, se informa que en la OP existe una disminución en la reversa de Calcitriol (I.M. Dick y J.M. Lemmon de Australia), y de Calcitonina (X.N. Meng y Z.W. Zhan de China). Los niveles de Testosterona libre están disminuidos, y dicho descenso se correlaciona con una DMO baja, tanto cortical como trabecular en mujeres de edad (P. Geunsens y J. Vanhoof de los Estados Unidos). Dos representaciones, una de S. Hoidrop y A. Juul de Dinamarca, demuestran bajos niveles de hormona del crecimiento, también relacionados con a disminución de la DMO tanto cortical como trabecular en mujeres postmenopáusicas. K. Banova de los Estados Unidos, demuestra cómo la hormona tiroidea aumenta la formación de microfilamentos de actina en osteoblastos, hallazgos que explica parte de las modificaciones requeridas por estas células para la liberación de fosfatasa alcalina.

Se incluyeron en esta sesión de carteles algunos trabajos sobre sustancias terapéuticas en investigación. El Okano presenta en organogermanium (compuesto GE-132), una sustancia que aumenta la actividad de fosfatasa alcalina, el contenido proteico, el área calcificada y la concentración de calcio, en el estroma del cultivo de médula ósea. M.C. Kruger, N. Claassen y col de Sur Africa demuestran en ratas ooforectomizadas tratadas con ácidos grasos esenciales una estabilización del recambio óseo al evitar el ascenso de marcadores de resorción en la orina, comparados con ratas que no recibieron la medicación. El grupo de trabajo de K. Okano, presenta además dos investigaciones relacionadas con análogos de la vitamina D3, entre ellos el que más se destaca como posible agente terapéutico futuro, el 2-Beta (3 OH Propoci) - 1 Alfa-25 D (DE-71), el cual fue más efectivo que la molécula madre en aumentar la DMO en ratas ooforectomizadas, tiene una vida media más largas (dada su mayor afinidad con la proteína ligadora de vitamina D), tiene una tasa de catabolismo más bajo y utiliza las mismas enzimas catalíticas de la 1 alfa-25 D3.

*Carlos A. Cañas, MD., Reumatología U. Nacional.*

## **EL EJERCICIO TERAPEUTICO EN LA PREVENCION DE LA PERDIDA DE HUESO. Preisinger E, Alacamlioglu Y, Pils K, Saradeth T, Schneider B. Therapeutic exercise in the prevention of bone loss: a controlled trial with women after menopause. Am J Phys Rehabil 1995; 74: 120-123.**

**RESUMEN:** Para evaluar la eficacia del ejercicio terapéutico en la prevención de la pérdida de hueso, se reunieron 146 mujeres post-menopáusicas sanas que fueron controladas prospectivamente durante  $3.0 \pm 1.3$  años en promedio.

En el estudio participaron 82 mujeres mayores  $61.5 \pm 6.1$  años, el cual consistió en un programa de ejercicio (grupo 1) y 64 mujeres mayores,  $59.1 \pm 7.4$ , sirvieron como grupo control (grupo 2). Periódicamente, durante el período de estudio medimos la densidad ósea de las mujeres en dos regiones del antebrazo y se registraron sus actividades físicas. Debido a que la pérdida de hueso no fue significativa entre los grupos, fue

necesario subdividir el grupo 1 en dos así: grupo 1a (de ejercicio regular) y grupo 1b (de ejercicio regular). Los resultados demostraron que sólo 39 mujeres (48%) del grupo 1 (grupo 1a.) realizaron el programa de ejercicio regularmente por el tiempo prescrito. La regresión descendente de la densidad ósea del antebrazo (scans distal y proximal) Vs el tiempo fue significativamente menos negativa ( $P < 0.05$ ) en el grupo 1a ( $-1.8\%$  distal y  $-1.6\%$  proximal por año), que en el grupo 2 ( $-1.7\%$  distal y  $-1.9\%$  proximal por año). Con respecto al entrenamiento de mujeres que están envejeciendo, se concluye que una actividad física pobre es uno de los principales facto-

res que provoca la falta de respuesta ante el tratamiento por medio del ejercicio en la prevención de la osteoporosis.

**COMENTARIOS:** Se presentan dos estudios. El primero analiza en forma por demás interesante cómo una actividad tradicionalmente denominada sin carga de peso (bicicleta estática), puede ser útil en mejorar la masa ósea de la columna lumbar al producir aumento en la fuerza muscular de los grupos musculares flexores de cadera y extensores de columna lumbar. Es un estudio metodológico y conceptualmente válido, pues tuvo en cuenta las características que requieren un programa de actividad física en términos de intensidad, frecuencia, duración, lo cual permite validar las conclusiones a las que llegó. Hace referencia tangencial a un hecho que debería ser

considerado relevante y es el relacionado con la mejoría del VO<sub>2</sub> como resultados del ejercicio de bicicleta estática.

El segundo estudio tienen importantes vacíos metodológicos, pues no estandariza los grupos, no presenta el protocolo de ejercicio aplicado y además no es específico en la región del antebrazo, sitio donde se realizaron las mediciones de densidad ósea. Ello explica que la conclusión esté dada en términos de atribuir a la falta de motivación (variable no cuantificada en el estudio) el ser la causante de pobres efectos de la actividad física de la mujer con osteoporosis postmenopáusicas.

*Edgar Cortés R., Terapia Física, U. Nacional*

### **CAFEINA Y PERDIDA OSEA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS SANAS Harris S, Bess H. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1994; 60: 573-578.**

Muchos estudios han ido mostrando una asociación entre el consumo de cafeína y el riesgo de fracturas en mujeres. Los estudios que incluyeron mujeres postmenopáusicas mostraron sólo efectos menores en la incidencia de fracturas en sitios específicos del esqueleto y en algunos se observaron que esta asociación no persistía cuando otros factores tales como el tabaco eran controlados.

Igualmente se ha sugerido que los efectos del consumo de cafeína con diferentes ingestas de calcio, analizando la pérdida ósea en columna lumbar y en masa ósea total, durante un año en mujeres sanas, no fumadoras, con un promedio de 13 años de menopausia.

**RESULTADOS:** El consumo de cafeína no tienen un efecto nocivo en los huesos de mujeres postmenopáusicas saludables con ingestas cercanas o por encima de las recomendaciones dietarias de calcio.

- Mujeres con ingestas de calcio pueden estar en riesgo de pérdida ósea si consumen por lo menos 2 a 3 tazas de café al día.

- No se han encontrado correlación entre la ingesta de cafeína y excreción urinaria de calcio.

En este artículo, por razones prácticas es importante analizar dos componentes relevantes del estudio: ingestas de calcio e ingesta de cafeína. En estudios sobre ingestas de calcio en diferentes poblaciones se ha observado que éstas no alcanzan a cubrir el 50% de lo recomendado.

El café es una bebida universal y de alto consumo en algunos países como Colombia, esto unido a bajas ingestas de calcio constituye un factor de riesgo para pérdida ósea.

*Nora Vergara MD, U. Nacional.*

### **EL PROPINATO DE FLUTICASONA NO INFLUYE EL METABOLISMO OSEO, EN CONTRASTE CON EL DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA Bootsma G, Dekhuijzen N Colaboradores. Hospital Universitario Nijmegen, Instituto de Epidemiología. Universidad Erasmo Holanda. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 924-930.**

Mediante estudios previos se conoce que los esteroides inhalados (ICS) en dosis de 2000 ug/día, disminuyen el cortisol matinal, disminuyen los marcadores de formación ósea y aumentan los índices de resorción. Partiendo de estos hechos, este grupo de investigadores se propone como objetivo: comparar los efectos de dos esteroides inhalados, propionato de fluticasona 750 ug/día y Dipropionato de beclometasona 1500 ug/día, durante 6 semanas en pacientes asmáticos y su influencia en el cortisol y los marcadores del metabolismo óseo.

Participan 30 adultos asmáticos (aunque finalmente los resultados se limitan a 21 pacientes), no fumadores entre 18-55 años, mujeres premenopáusicas. Ningún paciente padecía otra enfermedad grave y no había tenido fracturas en los 3 años precedentes. Glaxo suministró la fluticasona.

En un estudio aleatorio y de ensayo cruzado, se desarrollaron 4 fases, 2 períodos de placebo de 3 semanas en manejo

único ciego y otros 2 períodos de 6 semanas de tratamiento activo en manejo doble ciego. Las medidas basales se tomaron luego de los dos períodos de placebo.

En cada fase se midió función pulmonar (Curva flujo volumen, FEV<sub>1</sub>, PEF<sub>R</sub>), cortisol plasmático matinal, metabolismo, calcio y fósforo (calcio, fósforo, parathormona, dehidroxivitamina D<sub>3</sub>) marcadores de formación ósea (Fosfatasa alcalina, osteocalcina, PICP), marcadores de resorción ósea (ICTP, calcio urinario, hidroxiprolina, Deoxipiridinolina).

Los pacientes inhalaban placebo, 375 ug Fluticasona, 750 ug de Beclometasona, todas 2 veces al día, se enseñó muy bien el uso de inhalados y se dio como droga de rescate Salbutamol 100 ug.

Análisis estadístico: tener en cuenta el efecto de reserva, se evidencia las diferencias entre los valores basales y los valores postratamiento, Test Wilcoxon.

Los resultados demuestran:

- Ambos medicamentos tienen similar eficacia clínica, aunque tiene doble potencia la fluticasona.
- No hay diferencias significativas entre ambas sustancias en el metabolismo con la beclometasona, pero no con la fluticasona. No hay cambios en la fosfatasa alcalina.
- El ICTP disminuye con beclometasona pero no con la fluticasona.

- Los valores de cortisol no descendieron por debajo de los límites normales.

Se concluye que para el grupo estudiado los esteroides inhalados, beclometasona si disminuye los marcadores de formación ósea, en contraste con la fluticasona, además no hay influencia sobre los niveles de cortisol plasmático. Dicho efecto es reversible al suspender la beclometasona luego de 6 semanas.

*Galia C. Fonseca, MD. Rehabilitación U. Nacional.*

**PAPEL DE LA INGESTA DE CALCIO EN LA MODULACION DEL INCREMENTO DE LA FUNCION PARATOIDEA Y DE LA RESORCION OSEA RELACIONADAS CON LA EDAD. Mckane WR, Khosla S, Egan KS, Robin SP, Burrit MF, Riggs BL. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(5): 1699-1703.**

**INTRODUCCION:** Con el envejecimiento de las mujeres se presenta una elevación de los niveles séricos de PTH y de la resorción ósea, contribuyendo esto a la pérdida ósea.

Además, con la edad se presenta una disminución de la absorción del calcio y la conservación renal de éste, aumentándose los requerimientos de calcio de la dieta.

Estudios previos cortos y sin tener en cuenta las variaciones circadianas (incremento nocturno de la PTH y de la resorción ósea) han demostrado de la suplementación de calcio oral. Basados en esto, y con la hipótesis de que el aumento de la actividad paratoidea y de la resorción ósea de mujeres de edad son causadas por una deficiencia relativa de calcio que puede neutralizarse por una alta ingesta de calcio se diseñó este estudio.

**OBJETIVOS:** Evaluar los efectos sobre la PTH, reserva paratiroidea y cambios en la resorción ósea resultantes de una dieta de alto contenido de calcio o usual, luego de 3 años en mujeres de edad.

Comparar los efectos de la ingesta de las mujeres de edad con un grupo de mujeres jóvenes normales.

**MATERIALES Y METODOS:** Se tomaron 28 mujeres de  $69 \pm 2$  años de un estudio en curso, doble ciego, placebo controlado y destinado a evaluar el efecto de la suplementación de calcio en forma de citrato (1600 mg/d) administrado con cada una de las tres comidas y al acostarse. No se modificó la dieta. Se incluyeron mujeres postmenopáusicas de más de 12 años sanas, que tenían una DMO normal, que no recibían medicamentos que alteraran el metabolismo del calcio y que habían completado 3 años en el estudio. Se dividieron en 2 grupos uno de placebo, No 15 que recibía sólo el calcio de la dieta USUAL, y otro No 13 de suplemento de Ca que recibía una ALTA ingesta. Se compararon con 12 premenopáusicas JOVENES (edad  $30 \pm 4$  años), que recibían Ca usual para evaluar el efecto de la edad sobre PTH y resorción ósea. Se realizaron mediciones de pTH en suero c/2 horas, y de deoxipiridinolina (Dpd) en orina c/4 horas, además de estudios circadianos y de dinámica de la secreción paratoidea por hipocalcemia inducida. Las diferencias entre los tres grupos se evaluó a través de análisis de varianzas (ANOVA) con ajustes.

**RESULTADOS:** La ingesta de calcio fue de  $2414 \pm 260$  mg en ALTA vs  $815 \pm 289$  mg/d en USUAL vs USUAL mostró valores muy significativos para PTH y Dpd de 36% y 25% menores. USUAL vs JOVENES PTH y Dpd de 70% y 30% mayores. El grupo ALTA era indistinguible del JOVENES en la pTH y los marcadores de resorción (Dpd). No hubo diferencias significativas en niveles de calcio, fósforo y vitamina D3 entre los 3 grupos. Se encontró un efecto tiempo y grupo significativo con niveles de PTH y de Dpd mayores para el grupo USUAL. La capacidad de secreción de la glándula paratiroides fue del 47% mayores en el grupo USUAL vs ALTA.

**DISCUSION:** Se encuentra que ancianas luego de ingerir más de 2 gramos/día de calcio por más de 3 años tienen valores de PTH y de marcadores de resorción ósea iguales a jóvenes con ingesta usual de 900 mg/d, mientras que las ancianas con 800 mg/d tenían niveles elevados de estas variables. La capacidad de secreción de la paratiroides es menor en el grupo de alta ingesta de calcio.

Se sugiere que las anomalías relacionadas con la edad en la homeostasis de calcio en la función de la paratiroides y en a resorción ósea se pueden neutralizar por medio de una alta ingesta de calcio. Se apoya la recomendación de la NIH para mujeres postmenopáusicas de  $> 1500$  mg/d, a diferencia de la R.D.A. de 800 mg/d.

Estaría pendiente por definir la ingesta mínima de calcio que prevendría la elevación de la PTH y resorción ósea relacionadas con la edad. El hallazgo del freno del incremento nocturno de la resorción sin abolición (con alta ingesta de Ca) está de acuerdo con estudio previo que sugiere que sólo parte de la resorción ósea es dependiente de PTH.

**CONCLUSION:** Se sugiere que la incapacidad de las mujeres ancianas de incrementar su ingesta de calcio para compensar los requerimientos aumentados relacionados con la edad contribuye substancialmente al desarrollo de una actividad paratiroidea aumentadas con resorción aumentada, mientras que una ingesta de calcio puede frenar ambas anomalías. Estos hallazgos son relevantes tanto en la patogénesis como en la prevención de la pérdida de la masa ósea relacionada con la edad.

*César A. Jiménez, MD. Reumatología U. Nacional.*

**DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA, OBSTETRICIA Y REPRODUCCION HUMANA. Fundación Santafé de Bogotá. Jorge E. Medina M., MD.**

**TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CANCER DE MAMA. UN ESTUDIO DE COHORTE. Philip J. DiSaia, MD, Elizabeth AS Grsen, MD. Tom Kurosaki, MS, Maureen Guildea, BS, Beth Cowan, MD and Hoda Anton-Culver, PhD. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(5): 1494-1498. División de Ginecología Oncológica, Departamento de Obstetricia y Ginecología y División de Epidemiología, Universidad de California. Irvine.**

**OBJETIVO:** El propósito fue medir cualquier efecto adverso (si lo hay) de la administración de terapia de sustitución hormonal a sobrevivientes de cáncer de seno.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Cuarenta y un pacientes de un grupo de 77 que recibieron terapia hormonal de sustitución fueron comparadas con 82 pacientes que no recibieron terapia de sustitución (teniendo en cuenta edad, estado clínico de la enfermedad y año del diagnóstico). Ambos grupos se tomaron del registro de Cáncer del "Cancer Surveillance Program of orange Country", Sus resultados comparados con relación a la supervivencia.

**RESULTADOS:** El análisis del tiempo de sobrevida y del tiempo libre de recurrencia demostró que no hubo diferencias estadísticamente entre los dos grupos.

**CONCLUSIONES:** No se encontraron efectos adversos obvios de la terapia de sustitución hormonal en este estudio. Se justifica un estudio prospectivo aleatorio.

**COMENTARIO:** Cáncer de seno y THS es un tema de gran importancia en la práctica clínica a la que todavía no se le ha dado una respuesta adecuada. Vemos en el artículo de Couzi y col cómo la mitad de las pacientes con historia de cáncer de seno presentaron síntomas lo suficientemente severos que deseaban recibir THS, mientras que las pacientes sin síntomas vasomotores a quienes les explicaron las ventajas de utilizar THS para prevenir osteoporosis y enfermeda-

des cardiovasculares prefirieron no utilizarlas por el temor al Ca de seno. El artículo de DiSaia y col estudiaron también pacientes que con historia de cáncer de seno tomadas del "Cancer Surveillance Program of orange Country", las dividieron en dos grupos comparables con la sola diferencia que un grupo recibió THS y el otro no. Al final del estudio no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con relación a sobrevida o recurrencia del tumor, concluyendo que no pudieron demostrar obvios efectos adversos del empleo de los estrógenos y que se necesita más investigación en este campo.

Si bien es cierto que con base en estos estudios no podemos dejar de considerar el cáncer de seno como una contraindicación para el empleo de THS, éstos dos artículos abren la puerta a futuras investigaciones para reevaluar el empleo de terapia estrogénica de sustitución, considerándola como contraindicación relativa y no absoluta.

Así en pacientes con recurrencia del tumor si la sintomatología vasomotora es tan severa que interfiere con su calidad de vida, bien vale la pena ayudar a estas pacientes a llevar una vida más confortable ofreciéndoles THS, y a las pacientes que estén libres de tumor pero con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular u osteoporosis, bien se podría justificar el empleo de la THS. Queda el interrogante para futuras investigaciones.

**PREVALENCIA DE LOS SINTOMAS MENOPAUSICOS EN MUJERES CON HISTORIA DE CANCER DE SENO Y ACTITUDES HACIA LA TERAPIA DE REMPLAZOESTROGENICA. Couzi-RJ, Helzlsouer-KJ, Fetting-JH. J Clin Oncol 1995; 13(11): 2737-2744. Departament of Medical Oncology, Johns Hopkins Mecical Institutions, Baltimore, MD.**

**OBJETIVO:** Determinar en pacientes con cáncer de seno la prevalencia y severidad de diferentes síntomas principalmente vasomotores y ginecológicos, preocupaciones acerca de su salud, y creencias acerca de la terapia de sustitución estrogénica (THS) y su deseo de recibir estrógenos bajo supervisión médica.

**MATERIAL Y METODOS:** Entre 222 cuestionarios elegibles, 190 correspondieron a mujeres postmenopáusicas. La prevalencia de síntomas en estas mujeres fue la siguiente:

Oleadas de calor	65%
Sudores nocturnos	44%
Sequedad vaginal	48%
Dispareunia	26%
Dificultad para dormir	44%
Depresión	44%

Los dos últimos síntomas aumentaron en frecuencia con el aumento de la severidad de los síntomas vasomotores ( $P=0.001$ ).

Cuarenta y uno por ciento de las mujeres menopáusicas percibieron la aparición de los síntomas relacionados con la menopausia desde el diagnóstico de cáncer del seno. De estas mujeres el 50% manifestaron la necesidad de recibir tratamiento para estos síntomas y de todas el 31% de las post menopáusicas consideró la posibilidad de recibir estrógenos. Aquellas que acusaron problemas relacionados con la menopausia estuvieron más inclinadas a recibir estrógenos que aquellas que no percibieron estos síntomas (42% y 22%,  $P=0.003$ ). La proporción de mujeres que desean estrógenos disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis no se encontró asociado con el deseo de recibir estrógenos; por el contrario la creencia de que los estrógenos

aumentan el riesgo de cáncer de seno y de útero se encontró asociado con una disminución y el deseo de recibir estrógenos (P=.003 y .008 respectivamente).

**CONCLUSION:** Los síntomas vasomotores afectan significativamente la calidad de vida en pacientes con cáncer de seno. Se necesitan estudios clínicos para determinar la seguridad y la forma más efectiva de corregir estos síntomas.

**NIVELES HORMONALES CIRCULANTES EN MUJERES QUE RECIBIERON DIFERENTES REGIMENES DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.** Camil Castelo-Branco, MD, PhD. María J. Martínez de Osaba, MD, Albert Fortuny, MD, PhD, Xavier Iglesias, MD y Jesús González-Merlo MD, PhD. Hospital Clínico Provincial, Universidad de Barcelona, España. *J Reproduc Med* 1995; 40(8): 556-560.

**OBJETIVO:** Medir y comparar los niveles plasmáticos de hormonas sexuales después de la administración de diferentes regímenes de terapia hormonal de sustitución.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Noventa mujeres con menopausia fueron seleccionadas en forma aleatoria en cinco grupos, para este estudio comparativo. Ochenta y cinco mujeres completaron un año de seguimiento.

El grupo 1 (N=15) recibió 0.625 Mgmos/d de estrógenos conjugados en forma cíclica.

El grupo 2 (N=17) recibió 50 Mgmos/d de estradiol E2 transdérmico en forma cíclica.

El grupo 3 (N=17) 0.625 Mgmos/d de estrógenos conjugados en forma continua.

Estos grupos recibieron además 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona en forma secuencial, durante los últimos 12 días de administración de estrógeno en cada ciclo.

El grupo 4 (N=19) recibió 0.625 Mgmos7d de estrógenos conjugados y 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona en forma continua.

El grupo 5 (N=22) constituyó el grupo de control sin recibir ningún tratamiento.

Se determinaron niveles plasmáticos de FSH, LH, estrona (E1), prolactina (PRL), testosterona (t) androestenedio-

na (A4), sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS-S) y (SHBG) antes de iniciar la terapia hormonal de sustitución (THS), durante la última semana del sexto mes de THS y a los 12 meses e estar recibiendo THS entre los días 21 y 24 de la administración de estrógenos.

**RESULTADOS:** Después de la administración de THS encontraron disminución en los niveles de FSH, LH y PRL. Aumento de E2, E1 y SHBG y ninguna modificación en los niveles de T,A4 y DHEAS-S. No hubo diferencias significativas en los diferentes grupos en FSH, LH, E2, PRL, T,A4 o DHEAS-S.

E1 y SHBG se encontraron elevados en forma significativa en los grupos con estrógenos conjugados, lo cual se explica por el efecto del primer paso por el hígado.

Al final del estudio tomaron biopsias de endometrio, encontrando hiperplasia en 8 casos dentro de los grupos que recibieron 2.5 Mgmos/d de acetato de medroxiprogesterona en forma secuencial durante doce días.

**CONCLUSION:** Todos los cambios en los niveles de hormonas eran esperados con excepción de la disminución en los niveles de PRL. Para prevenir la aparición de hiperplasia endometrial dando 2.5 Mgmos de acetato de medroxiprogesterona, es necesario darla en forma continua.

**CLINICA DEL CLIMATERIO. UNIDAD DE ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGIA E INFERTILIDAD. DEPARTAMENTO DE OSBTETRICIA Y GINECOLOGIA.** Universidad del Valle. Laura Granados Md, Jorge Gutiérrez, MD, René Martínez, MD, Luis Silva, MD, Gustavo Gómea, MD.

**ACETATO DE MEGESTROL PARA LA PREVENCION DE LAS OLEADAS DE CALOR.** Charles L. Loprinzi et al. Departamento de Oncología y Urología, Fundación y Clínica Mayo, Rochester, Minnesota EEUU *The New England Journal of Medicine* 1994; 331: 347-352.

Se hace un estudio con un agente progestacional (Acetato de Megestrol) en pacientes con contraindicación relativa para uso de estrógenos, en donde se presenta como una alternativa eficaz para disminuir con bastante éxito las oleadas de calor con escasos efectos adversos.

Los síntomas vasomotores (oleadas de calor), ocurren muy frecuentemente en mujeres menopáusicas y también como efecto adverso de la terapia antiestrogénica con drogas como el Tamoxifen. Además esto se ha reportado en hombres que son llevados a terapia de privación androgénica con cáncer de próstata metastásico.

Para el manejo de este problema se han usado varias sustancias no hormonales como la Clonidina, Metildopa y Al-

caloides de Belladona; pero éstas no son muy efectivas.

El tratamiento más común de las oleadas de calor es la terapia de reemplazo estrogénica, sin embargo muchos médicos creen que esta terapia está contraindicada en pacientes con cáncer de mama porque puede promover el crecimiento del tumor.

Por tal razón, los autores se propusieron a diseñar un estudio prospectivo doble ciego randomizado orientado a evaluar la eficacia y la toxicidad a corto plazo del uso del Acetato de Megestrol en dosis bajas, como tratamiento de las oleadas de calor en mujeres con Cáncer de mama y en hombres sometidos a terapia de privación androgénica para el cáncer de próstata.

Entre mayo de 1992 y mayo de 1993 se incluyeron 97 mujeres con historia de cáncer de mama y 66 hombres que están siendo sometidos a terapia de privación androgénica por cáncer de próstata.

Todos los pacientes habían sufrido oleadas de calor con una mediana de 6.4 episodios por día para las mujeres y 8.4 para los hombres.

Todos los pacientes fueron estratificados de acuerdo al tiempo de duración de las oleadas de calor (<9 ó >9 meses) y al promedio diario de episodios (1-3, 4-9, ó > 10). Los hombres fueron estratificados de acuerdo al tipo de orquiectomía quirúrgica o médica y al tiempo de duración de la ablación androgénica (>4, 4-12, ó > 12 meses). Las mujeres también fueron estratificadas de acuerdo con la edad (< 50 años ó > 50 años) y al uso de tamoxifen:

Todos los pacientes se asignaron de forma randomizada en doble ciego y se dividieron en 2 grupos: Un primer grupo recibió inicialmente Acetato de Megestrol en una dosis de 20 mg 2 veces por día por un período de 4 semanas seguido de un placebo por otras 4 semanas.

A los pacientes se les suministró un cuestionario y la medicación con 2 códigos para las 8 meses de tratamiento. Fueron instruidas de tal manera que no tomaron ninguna medicación una semana previa al inicio de estudio pero que consignaran los datos sobre las oleadas de calor. Posteriormente tomaron la medicación durante las 8 semanas siguientes ano-

tando en el cuestionario lo referente a la severidad y número de oleadas de calor, así como los efectos adversos (Cambios de apetito, retención de líquidos y problemas vaginales).

Después de 9 semanas los códigos se rompieron y los pacientes continuaron con acetato de Megestrol por 4 semanas si así lo deseaban, aumentando la dosis más baja mg/día con el fin de determinar la dosis más baja necesaria para el control de las oleadas de calor.

Los autores encontraron que después de 4 semanas, las oleadas de calor fueron reducidas en un 21% en el grupo que recibió el placebo y en un 85% en el grupo que recibió Acetato de Megestrol.

SE halló además que se necesitan 2 a 3 semanas de terapia con Acetato de Megestrol para alcanzar su máximo efecto y las oleadas de calor no incrementan hasta 2 a 3 semanas después de cambiar el Acetato de Megestrol por el placebo.

Cuando se analizó que pasó con los pacientes que reiniciaron Acetato de Megestrol, se encontró que la severidad de las oleadas de calor disminuían a los pocos días de reiniciada la medicación.

El único efecto tóxico que se evidenció fue sangrado vaginal en 15 de las pacientes (31%).

Los autores concluyen que el Acetato de Megestrol es bien tolerado y puede sustancialmente disminuir la frecuencia de oleadas de calor en hombres y mujeres.

**EL USO DE ESTROGENOS Y PROGESTINAS Y EL RIESGO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS. Colditz G, Hunter D, Manson J y colaboradores. Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, and the Departments of Epidemiology, Biostatistics and Nutrition, Harvard School and Harvard Boston. The New England Journal of Medicine 1995; 332: 1589-1593.**

Las hormonas gonadales endógenas han tenido un importante papel como causante del cáncer de mama. La edad temprana de la menarca y tardía de la menopausia, aumenta el riesgo. El número y la época de los partos también afecta este riesgo. Además entre mujeres postmenopáusicas la obesidad está posiblemente asociada con concentraciones séricas de la incidencia de cáncer de mama y la mortalidad por esta enfermedad. Metaanálisis y revisiones han evaluado la terapia hormonal postmenopáusica y el riesgo de cáncer de mama, pero incluyen resultados no resueltos del riesgo de asociar estrógenos y progestágenos, el riesgo de progestágenos solos y la variación del riesgo de acuerdo con la edad.

Estudios previos en danesas de 62 casos con terapia combinada reportan un riesgo relativo de 1.4. Otro estudio en mujeres suecas analiza 10 casos que recibieron estrógenos y progestágenos por largo tiempo con riesgo relativo de 4.4. Hallazgos semejantes para el uso de estrógenos solo y combinados se encontró en la Gran Bretaña. Sólo 4 estudios previos en Estados Unidos se han hecho, de los cuales 2 encontraron aumento del riesgo con la terapia combinada (comparado con el uso de hormonas).

**MÉTODOS:** Para cuantificar la relación entre el uso de hormonas y el riesgo de cáncer de mama en mujeres post-

menopáusicas, extendimos nuestro seguimiento en las participantes del estudio de salud en Enfermeras desde 1976 a 1992. Las mujeres fueron interrogadas cada 2 años sobre su estado menopáusico, uso de preparados estrógenos más progestágenos, y algún diagnóstico de cáncer de mama invasor. Se excluyeron las mujeres en quienes se había reportado cáncer de mama u otro cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) y mujeres premenopáusicas. Se consideró mujer menopáusica aquella y histerectomía con ooforectomía bilateral. En ooforectomía bilateral se tomó cuando la menopausia llega naturalmente en el 90% de los casos (54 casos en fumadoras, 56 en no fumadoras).

El análisis estadístico se basó en el Riesgo Relativo definido como la incidencia de cáncer de mama en mujeres que tomaron hormonas dividido entre la incidencia en mujeres que nunca usaron esta terapia.

**RESULTADOS:** El riesgo de cáncer de mama se aumentó significativamente en mujeres que usaban actualmente sólo estrógenos (RR 1.32, intervalo de confianza 95%, 1.15 a 1.74) comparado con mujeres postmenopáusicas quienes nunca habían recibido hormonas. Mujeres que actualmente tomaban hormonas quienes la usaron por 5 a 9 años tienen un RR ajustado de cáncer de mama de 1.46 (IC 95%, 1.22 a

1.74) así como aquellas que han usado hormonas por más de 10 años (IC 95%, 1.20 a 1.76). El riesgo aumentado de cáncer de mama asociado con 5 o más años de terapia hormonal postmenopáusica fue de mayor en mujeres de más edad (RR de mujeres entre 60-64 años 1.71; IC 95%, 1.34 a 2.18). El RR de muerte que habían tomado estrógenos por 5 o más años.

**CONCLUSIONES:** La adición de progestágenos a la terapia estrogénica no disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. El incremento sustancial en el riesgo de cáncer de mama en mujeres mayores que tomaban

hormonas sugiere que la relación riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente valoradas. Las células ductales responden diferentemente a las células endometriales donde la adición de progestágenos contrarresta los efectos adversos de los estrógenos. No soportan el uso de progestágenos en mujeres con histerectomía. Estrógenos más progestágenos pueden aumentar la proliferación de células epiteliales de la mama. En mujeres con 55 años o más debe considerarse cuidadosamente el uso de esta terapia especialmente si va a ser por 5 o más años.

**TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y FRACTURAS EN LA MUJER ANCIANA.** Jane A, Cauley, Dr PH, Dana G. Seeley, PhD; Bruce Ettinger, MD; et all. For the Study of Osteoporotic Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9-16.

**OBJETIVO:** Determinar la relación existente entre la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y las fracturas.

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio prospectivo de Cohorte.

**LUGAR:** Cuatro centros clínicos en el condado de Baltimore, Maryland; Mineapolis, Minnesota, Portland, Oregon y Monongahella Valley, Pennsylvania.

**POBLACION:** Pacientes mayores de 65 años, blancas que estuvieran en disposición de al estudio, durante los períodos comprendidos entre septiembre de 1986 y octubre de 1988.

Los criterios de exclusión incluían:

Pacientes de raza negra.

\*Pacientes incapaces de valerse por ellas mismas.

\*Pacientes con prótesis bilateral de cadera

\*Inicio de terapia con estrógenos 5 años antes de la menopausia.

El total de la población fue de 9.704 pacientes.

**VARIABLES MEDIDAS**

\* Uso de estrógenos o progestágenos, su tiempo de uso y su relación con la presentación de la menopausia.

\*Medida de la masa ósea en radio distal y calcáneo.

\*Otras como: Tipo de menopausia, ingesta de alcohol, deportes practicados, ingesta de calcio, traumas o fracturas recientes, ingesta de medicamentos (tiazidas, hormonas tiroideas, ansiolíticos y sedantes), talla, peso y masa corporal.

**ANALISIS:** Uso corriente de estrógenos -uso previo comparado con los pacientes que nunca usaron estrógenos:

Se encontró una menor incidencia de fracturas no espinales y un menor riesgo de fractura de cadera que no fue estadísticamente significativo. Las pacientes usuarias de estrógenos en el pasado tenían un 20% de menor riesgo de fractura de muñeca.

**HISTORIA DE OSTEOPOROSIS:** No se encontró evidencia que mostrara efecto de los estrógenos en el riesgo de

fracturas en mujeres con historia de osteoporosis. De otro lado se encontró una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de fractura de cadera en pacientes usuarios de estrógenos frecuentemente quienes no tenían historia de osteoporosis, no así en mujeres con osteoporosis.

**ESTROGENOS SOLOS COMPARADOS CON ESTROGENOS MAS PROGESTAGENOS:** El efecto fue similar, no se encontró diferencia en el riesgo de fractura de muñeca y todas las fracturas no espinales según la Asociación Medicamentosa.

**EDAD:** La asociación entre el uso de estrógenos y el riesgo para todas las fracturas no espinales fue similar en pacientes menores o mayores de 75 años notándose una disminución del 80% en el riesgo de fractura de cadera en pacientes mayores de 75 años.

**USO DE ESTROGENOS CON RESPECTO A LA MENOPAUSIA:** Las usuarias quienes iniciaban terapia de reemplazo hormonal temprano en la menopausia, disminuía el riesgo de fracturas no espinales. La magnitud del efecto disminuía si el reemplazo se iniciaba después de cinco años de instalada la menopausia. (71% vs 23% en fracturas de muñeca).

El inicio temprano y larga duración del tratamiento se asocia con una disminución del 50% en el riesgo para todas las fracturas no espinales; no es así si el inicio de la terapia de reemplazo se empezó tardíamente en la menopausia.

**CONCLUSIONES:** El uso empezó de estrenos en la paciente postmenopáusica disminuye el riesgo de fractura. Estos resultados sugieren que para la protección contra las fracturas, los estrógenos deben ser iniciados temprano después que ocurre la menopausia y continuarlos indefinidamente.

En cuanto al uso de menoterapia o el uso de estrógenos más progestágenos asociados a los estrógenos no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la disminución del riesgo relativo de fracturas.

**EFFECTOS A CORTO PLAZO DE LOS ESTROGENOS CONJUGADOS SOBRE LA PRODUCCION OSEA EN MUJERES ANCIANAS.** Karen Prestwoodt, Carol Pilbeam, Joseph Burleson. Universidad de Salud de Connecticut, Farminton, Connecticut 06030 y el Departamento de Medicina, Universidad de California y San Diego. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 366-371.

**ABSTRACTO:** La terapia de reemplazo estrogénico previene la pérdida de hueso y las fracturas en mujeres con menopausia temprana, pero estos beneficios en mujeres sobre los 70 años no está determinado. Nosotros examinamos los efectos a corto plazo de la terapia estrogénica sobre los marcadores bioquímicos de la producción ósea en mujeres de edad. Once mujeres (media de 77 años) tomaron estrógenos conjugados (0.625 mg/día) por 6 semanas. Los marcadores bioquímicos en suero y orina fueron medidos sobre la línea base (2 muestras), 5 a 6 semanas antes de la terapia estrogénica y 5 a 6 semanas después de la terapia.

Marcadores de hueso en formación como osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y un tipo de péptido procolágeno Y, fueron tomados en cuenta.

Los marcadores de reabsorción ósea como los hidroxiprolina total urinaria, piridinolina libre y total, el colágeno tipo Y cross-linked N-telopeptides.

Los datos fueron analizados por medición repetida, análisis de las multivariabes de la variación de los estudios de terapia estrogénica sobre los marcadores bioquímicos.

Los marcadores de reabsorción ósea disminuyeron durante la terapia estrogénica y retornaron a la basal después de la terapia (P<0.05).

Nosotros concluimos que la terapia estrogénica reduce la producción ósea en mujeres ancianas y los marcadores de producción ósea pueden ser usados en evaluaciones de respuesta al tratamiento en este grupo de edad.

**RESUMEN:** Las fracturas aumentan la morbimortalidad en mujeres de 50 años. Se ha postulado que la prevención de las fracturas en mujeres de 50 años tienden a ser un factor benéfico para las mujeres de más de 70 años cuya incidencia de por sí aumenta con la edad, es decir si una paciente no ha sufrido fracturas en su etapa menopáusica, la incidencia de fracturas es menor en relación a aquellas que lo han sufrido.

Está documentado que la terapia estrogénica en la menopausia temprana previene la pérdida acelerada de masa ósea, el objetivo sería demostrar el efecto de la terapia estrogénica en mujeres sobre los 70 años.

Este estudio fue hecho sobre la hipótesis de que la terapia hormonal estrogénica a corto plazo reduce la producción ósea, tomando como medidas el suero y la orina en mujeres sobre los 70 años.

**MATERIALES Y METODOS:** Mujeres de 70 años de quince comunidades de ancianos.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:** 1. Historia de fracturas. 2. Enfermedades sistémicas asociadas a desórdenes del metabolismo óseo. 3. Uso de estrógenos o vitamina D, 12 meses antes. 4. Estrógenos de uso por tres años postmenopausia. 5. Algunas contraindicación a terapia estrogénica. 6. Requerimientos de AINES a excepción de bajas dosis de ASA. 7. Uso de tiazidas, corticoesteroides o fenitoínas en los últimos 3

meses. 8. Uso de calcitonina, bifosfonatos o fluoruro sódico en los últimos 2 años. 9. Creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl. 10. Mamografía anormal reciente. 11. Inhabilidad para deambular por la casa.

**PRODUCTORES OSEOS Y HORMONAS MEDIDAS.** Osteocalcina, fosfatasa alcalina y péptido procolágeno tipo I.

Marcadores de reabsorción ósea: Ca urinario, hidroxiprolina libre y total, pridonolina y deoxipiridinolina cross-link.

Se midió PTH, ODH, I, 25-OH2D, CT, Ca ionizado y Fosforo.

**RESULTADOS:** 11 de 15 mujeres terminaron el estudio, la media de edad fue de 76,6 años. La media de densidad ósea de fémur proximal, espina limbar 0.705 gr/cm2.

**MARCADORES DE ABSORCION OSEA CON ESTROGENOS A CORTO PLAZO**

	<b>Linea base</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Posttrat.</b>
HYP (umol/mmol Cr)	9.7± 0.6	7.4± 0.6a	9.9± 0.9
PYR (10-3, umol/mmol Cr)	60.8± 5.8	42.7± 2.8 a	54.6± 5.6
DPYR (10-3, umol/mmol Cr)	9.9± 1.1	5.9± 0.6 a	7.2± 1.0
XL (10-3, umol/mmol Cr)	63.7± 6.5	52.9± 5.0 a	65.4± 4.9
NTX (pmol BCE/umol CR)	61.7± 5.5	38.2± 4.1 a	64.2± 6.5
TEL (ug/L)	5.5± 0.6	4.6± 0.5 a	4.5± 0.4b
Uca (umol/mmol Cr)	280± 36	173± 20 c	234± 40

ap < 0.001 comparado con la línea de base y post. Trat. Por análisis univariable

bp < 0.05 comparado con la línea de base por análisis univariabes.

Cp < 0.01 comparado con la línea de base y post. Trat.

**RESPONSABLES DE LA FORMACION OSEA**

OC ug/L	9.65± 0.63	8.58± 0.38a	8.84± 0.44
AP uKat/L	1.6± 0.1	1.4± 0.1b	1.5± 0.1
BAP ug/L	14.9± 1.8	12.4± 2.1	10.8± 2.3c
PIPU g/L	194± 22	185± 21	162± 13c

**RESPUESTA HORMONAL**

PTH	29± 2	39± 5	36± 2a
250HD	84± 5	109± 10	95± 7
1.25-OH2D	74± 4	82± 5	86± 4b
CT	6.0± 0.6	6.3± 0.4	6.8± 0.7
Ca Ionizado	1267± 0.012	1245± 0.012c	1256± 0.012
Fósforo	1.23± 0.03	1.10± 0.02d	1.22± 0.03

**DISCUSION:** El estudio demostró que la terapia reduce la producción ósea en mujeres de más de 70 años, es decir más

de 20 años de menopausia, los marcadores disminuyeron.

**CLINICA DE CLIMATERIO. UNIDAD DE BIOLOGIA REPRODUCTIVA.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional. Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá. Henry Cacedo B., Residente Endocrinología

**LA OVULACION INCESANTE INCREMENTA EL RIESGO DE MENOPAUSIA.** Daniel W, Cramer MD, ScD, Huijuan Xu, HPH and Bernard L. PhD. Boston Massachusetts. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 568-573.

**OBJETIVO:** Intentamos determinar si difieren las historias ginecológicas entre mujeres que han presentado menopausia precoz y las que no.

**RESULTADOS:** Las mujeres con menopausia precoz presentaron más probablemente la menarca en una edad menor o igual a 11 años, ciclos menstruales más cortos y menos embarazos con nacido vivo, también tuvieron cirugías pélvicas más frecuentes incluyendo ooforectomía unilateral y múltiples cesáreas. Igualmente este grupo de mujeres presentó mayor número de ciclos presumidamente ovulatorios, según

se estimó por la edad de la menarca, la longitud promedio del ciclo y los años de ovulación asociados con embarazos y uso de contraceptivos orales. En un modelo multivariado incluyendo tabaquismo e índice de masa corporal, los ciclos ovulatorios fueron un predictor significativo de menopausia temprana, especialmente después de un estimado de 300 ovulaciones.

**CONCLUSION:** Las historias reproductivas de mujeres que experimentaron una menopausia temprana sugieren un patrón de pérdida de más rápida de oocitos (ovulación incesante).

**LA OBESIDAD AFECTA LOS NIVELES DE ESTRADIOL CIRCULANTE EN MUJERES PREMENOPAUSICAS HIRSUTAS RECIBIENDO ACETATO DE LEUPROLIDE DE DEPOSITO.** Daniel MD. Robert L. Matteri, Ph. D. Departamento de Ginecología y Obstetricia y Centro Regional de Investigación del primate de la Universidad de Winconsin. *Int J Fertil* 1993; 38(3): 139-146.

**OBJETIVO:** Investigar el efecto de la obesidad premenopáusica sobre los niveles circulantes de estradiol, estrona, testosterona libre, androstediona, sulfato de dehidroepiandrosterona, y FSH y LH inmuno y bioactivas.

**PACIENTES Y METODOS:** Mujeres hirsutas premenopáusicas, cuatro obesas y cuatro no obesas, recibieron acetato de leuprolide de depósito (L.D inyecciones mensuales de 7.5 mg I.M.) hasta que los niveles de estradiol disminuyeron a niveles menopáusicos; inyecciones mensuales de 15 y luego de 22,5 mg L.D se administraron si el estradiol permanecía más alto que en la menopausia después de tres meses.

**RESULTADOS:** Los niveles de estradiol de mujeres no obesas alcanzaron valores menopáusicos con 7,5 mg, y los de mujeres obesas no fueron significativamente reducidos con ninguna dosis de L.D. La estrona declinó a niveles me-

nopáusicos con 7,5 mg, mientras que la testosterona libre de androstediona fueron disminuidos con 7,5 mg, pero no en mayor grado con 15 o 22,5 mg. La LH bioactiva y la relación bioactiva/inmunoactiva fueron máximamente suprimidas con 7,5 mg L.D.; sin embargo, el medicamento no cambió los niveles de FSH bioactiva ni la relación bioactiva inmunoactiva. Estos hallazgos no se relacionaron con la adiposidad.

**CONCLUSIONES:** La obesidad premenopáusica afecta los niveles de estradiol circulante de mujeres hirsutas que reciben L.D. El efecto no refleja diferencias relacionadas con el peso en los niveles circulantes de andrógenos o gonadotropinas bioactivas. La adiposidad premenopáusica en mujeres hirsutas puede influir el ambiente estrogénico asociado con desensibilización a la GnRH.

**UN ESTUDIO POSPECTIVO A DOS AÑOS DE PROGESTINA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS. EFECTO SOBRE LOS LIPIDOS Y OTROS PARAMETROS METABOLICOS.** Florence A., Trémollières, MD, Jean Michael Pouilles, MD y Claude A. Ribot, MD. Toulouse Francia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 85-89.

**OBJETIVO:** Se realizó un estudio controlado para valorar el efecto a largo plazo de una progestina con muy baja potencia androgénica, dada sin estrógeno, sobre el perfil lipoproteico, sustrato de renina sérico, niveles de globulina de unión de esteroides sexuales y actividad de antitrombina III en mujeres postmenopáusicas tempranas.

**DISEÑO:** 35 mujeres postmenopáusicas tempranas, quienes no habían recibido ninguna forma de tratamiento hormonal después de la menopausia fueron asignadas al azar a un

régimen de dos años de 500ug de una progestina derivada de 19 norprogesterona (promegestrona) o placebo, por 21 días en ciclo de tratamiento de 28 días. Los niveles séricos de lípidos y lipoproteínas y otros parámetros bioquímicos se midieron en los dos grupos, buscando diferencias.

**RESULTADOS:** Después de dos años de tratamiento las mujeres de los dos grupos no mostraron variación estadísticamente significativa de los valores basales de ningún parámetro estudiado.

**CONCLUSIONES:** Una progestina con muy baja actividad androgénica, no tiene, según estos resultados, ninguna in-

fluencia sobre el perfil lipídico ni la síntesis hepática de varias proteínas en mujeres postmenopáusicas tempranas.

### **INICIO DE LA MENOPAUSIA EN MUJERES EXPUESTAS A DIETILESTILBESTROL IN UTERO.**

**Paige D. Hornsby; Ph D; Allen J, Wilcoxon, MD, PhD y Arthur L. Herbst, MD.** Research Triangle Park, Carolina del Norte, Chicago, Illinois.

**OBJETIVOS:** Como parte de un gran estudio de salud, buscamos determinar si la exposición prenatal a dietilestilbestrol está asociada con un inicio temprano de menopausia o de síntomas menopáusicos.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** En una entrevista telefónica con 52 mujeres cuyas madres participaron en una prueba clínica aleatorizada del uso de DEB en el embarazo en los 1950 tempranos, se determinó el diagnóstico de falla ovárica prematura y de síntomas de menopausia. La edad oscilaba entre 37 y 39 años en el momento de la entrevista. Se obtuvieron las historias clínicas para confirmar el diagnóstico de falla ovárica prematura.

**RESULTADOS:** La prevalencia de síntomas menopáusicos, específicamente oleadas de calor y sudores nocturnos, no difirió entre mujeres expuestas y no expuestas. Una mujer expuesta y una no expuesta tuvieron un diagnóstico médicamente confirmado de falla ovárica prematura.

**CONCLUSIONES:** La exposición al DEB prenatal no se relacionó con el diagnóstico o con síntomas de menopausia en este estudio. Para determinar si surge alguna diferencia entre los dos grupos cuando estas mujeres sean mayores, será necesario más seguimiento.